Ravimijäägid Läänemere piirkonnas
– heited, ravimitarbimine ja keskkonnariskid

County Administrative Board of Östergötland (CAB) in collaboration with Latvian Institute of Aquatic Ecology (LIAE), Institute of Environmental Protection - National Research Institute (IOS, Poland), Finnish Environment Institute (SYKE), Latvian Environment, Geology and Meteorology Centre (LEGMC), Estonian Waterworks Association (EVEL), Berlin Center for Competence of Water (KWB) and Estonian Environmental Research Centre and Finnish medicines agency (EERC).

Pharmaceuticals in the Baltic Sea Region – emissions, consumption and environmental risks
2020:28

Författare	**Helene Ek Henning, Ieva Putna-Nīmane, Radoslaw Kalinowski, Noora Perkola, Aleksandra Bogusz, Anete Kublina, Egge Haiba, Ieva Bārda, Ieva Karkovska, Jan Schütz, Jukka Mehtonen, Katri Siimes, Kristina Nyhlén, Laura Dzintare, Lauri Äystö, Lauris Siņics, Mailis Laht, Mari Lehtonen, Michael Stapf, Pernilla Stridh, Rita Poikāne, Sabina Hoppe, Terhi Lehtinen, Vallo Kõrgma, Ville Junttila och Ülle Leisk.**
Kontaktperson	**Helene Ek Henning, Länsstyrelsen Östergötland**

Foto	**Eva Siljeholm, Länsstyrelsen Östergötland**
ISBN	**978-91-985918-8-0**
Upplaga	**Enbart digital upplaga**

© Länsstyrelsen Östergötland 2020

Länsstyrelsen Östergötland
Östgötagatan 3, 581 86 Linköping
Växel: 010-223 50 00
E-post: ostergotland@lansstyrelsen.se
Lansstyrelsen.se/ostergotland

Eessõna

Ravimijäägid on keskkonnas laialt levinud. Mõnesid ravimijääke esineb tasemetel, mis võivad negatiivselt mõjutada pinnavees, setetes ja mullas elavaid organisme. Käesolev aruanne toob välja projekti ”Ravimijääkidest puhas vesi” (*Clear Waters from Pharmaceuticals* (CWPharma)) tulemused. Kolm aastat kestnud projekti rahastati ELi Interreg Läänemere piirkonna koostöö programmist. Projekti üldeesmärk oli vähendada ravimijääkide heiteid ja kahjulikku mõju Läänemere piirkonnas. Projektis osales ametiasutusi, teadlasi ja reoveeorganisatsioone seitsmest Läänemere riigist. Projekt jagati neljaks tööpaketiks, mis keskendusid vastavalt (1) ravimijääkide heidetele, ravimitarbimisele ja keskkonnariskidele, (2) reovee süvapuhastusele, (3) tehnoloogiliselt lihtsamatele meetmetele ravimijääkidest tulenevate riskide vähendamiseks ning (4) võimalikele arengukäikudele, järeldustele ja tegevuskavadele.

Östergötlandi Maavalitsuse koordineerida oli töö umbes 80 ravimijäägi heidete, ravimitarbimise ja keskkonnariskide kaardistamisel Läänemere piirkonnas. Proove võeti projekti valitud valgalapiirkondadest Rootsis, Soomes, Eestis, Lätis, Saksamaal ja Poolas. Keskkonnaproove koguti järvedest, jõgedest, rannikuvetest ja põllumaadelt. Analüüsisime ka olmereoveepuhastitest, haiglatest, ravimitööstustest, prügilatest ning kala- ja loomakasvandustest pärit ravimijääkide heiteid..

Selles aruandes esitatakse kõik tulemused, mis saadi ravimijääkide heidete, ravimitarbimise ja keskkonnariskide kaardistamisel Läänemere piirkonnas. Ravimijääkide laialdane levimus ja kohati kõrge tase keskkonnas näitab, et negatiivsete keskkonnamõjude ja antibiootikumiresistentsuse tekke ohu vähendamiseks on kohe vaja kasutusele võtta meetmed.

CWPharma

CLEAR WATERS FROM PHARMACEUTICALS

Ravimijäägid Läänemere piirkonnas – heited, ravimitarbimine ja keskkonnariskid

Tõlgitud aruandest
https://www.lansstyrelsen.se/download/18.f2dbbcc175974692d2693a/1605277869546/Pharmaceuticals%20in%20the%20Baltic%20Sea%20Region_2020_28_CWPharma.pdf

Interreg Baltic Sea Region

EUROPEAN UNION
EUROPEAN REGIONAL DEVELOPMENT FUND

LÄNSSTYRELSEN ÖSTERGÖTLAND

IOŚ-PIB
INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL PROTECTION NATIONAL RESEARCH INSTITUTE

LATVIJAS HIDROEKOLOĢIJAS INSTITŪTS

SYKE

LATVIJAS VIDES, ĢEOLOĢIJAS UN METEOROLOĢIJAS CENTRS

ESTONIAN WATER-WORKS ASSOCIATION
SINCE 1995

EKUK

KOMPETENZZENTRUM WasserBerlin

fimea
Finnish Medicines Agency

See aruanne on projekti CWPharma tööpaketi 2 tegevuste 2.1 ja 2.2 väljund.

Autorid:
Helene Ek Henning[1], Ieva Putna-Nīmane[2], Radoslaw Kalinowski[3], Noora Perkola[4]

Aleksandra Bogusz[3], Anete Kublina[5], Egge Haiba[6], Ieva Bārda[2], Ieva Karkovska[5], Jan Schütz[7], Jukka Mehtonen[4], Katri Siimes[4], Kristina Nyhlén[1], Laura Dzintare[2], Lauri Äystö[4], Lauris Siņics[5], Mailis Laht[8], Mari Lehtonen[4], Michael Stapf[7], Pernilla Stridh[1], Rita Poikāne[2], Sabina Hoppe[1], Terhi Lehtinen[9], Vallo Kõrgma[8], Ville Junttila[4], Ülle Leisk[8]

[1] Östergötlandi Maakonnavalitsus (CAB), Rootsi
[2] Läti Veeökoloogia Instituut (LIAE), Läti
[3] Keskkonnakaitseinstituudi Riiklik Uurimisinstituut (IOS), Poola
[4] Soome Keskkonnainstituut (SYKE), Soome
[5] Läti Keskkonna-, Geoloogia- ja Meteoroloogiakeskus (LEGMC), Läti
[6] Eesti Vee-ettevõtete Liit (EVEL), Eesti
[7] Berliini Veemajanduse Kompetentsikeskus (KWB), Saksamaa
[8] Eesti Keskkonnauuringute Keskus (EKUK), Eesti
[9] Soome Ravimiamet (Fimea), Soome

Rahastaja: Euroopa Liit, Euroopa Regionaalarengu Fondi Interreg Läänemere piirkonna riikidevahelise koostöö programm

Ilmumisaasta: 2020

Viite näide:
Ek Henning, H., Putna.Nimane, I., Kalinowski, R., Perkola, N., Bogusz, A., Kublina, A., Haiba, E., Barda, I., Karkovska, I., Schütz, J., Mehtonen, J., Siimes, K., Nyhlén, K., Dzintare, L., Äystö, L., Sinics, L., Laht, M., Lehtonen, M., Stapf, M., Stridh, P., Poikāne, R., Hoppe, S., Lehtinen, T., Kõrgma, V., Junttila, V., Leisk, Ü. (2020). Pharmaceuticals in the Baltic Sea Region – emissions, consumption and environmental risks. Report no. 2020:28, Länsstyrelsen Östergötland, Linköping. Available at: https://www.lansstyrelsen.se/4.f2dbbcc175974692d268b9.html

Sisukord

Eessõna ... 1
Ravimijäägid Läänemere piirkonnas – heited, ravimitarbimine ja keskkonnariskid ... 2
Sisukord ... 4
Kokkuvõte ... 7
Ravimijääkide sisaldused keskkonnas ... 7
Keskkonnariskid ... 7
Ravimitarbimise andmed ... 8
Lähteallikad ja levikuteed ... 8
Soovitused ... 10
1 Sissejuhatus ... 11
1.1 Aruande eesmärk ... 12
2 Uuringualade valik ja kirjeldused ... 14
2.1 Soome uuringuala ... 14
2.2 Saksamaa uuringuala ... 17
2.3 Eesti uuringuala ... 19
2.4 Läti uuringuala ... 20
2.5 Poola uuringuala ... 22
2.6 Rootsi uuringuala ... 23
3 Proovide säilitamine ja analüüs ... 25
4 Ravimitarbimise andmed ... 28
4.1 Meetodid ... 28
4.2 Tulemused ja arutelu ... 30
4.3 Järeldused ... 38
5 Ravimijääkide sisaldused keskkonnas Läänemere piirkonnas ... 41
5.1 Ravimijääkide sisaldused siseveekogudes ja rannikuvetes ... 41
5.2 Ravimijääkide sisaldused jõgede ja suudmealade setetes ... 68
6 Ravimijäägid reovees ja reoveesettes ... 79
6.1 Ravimijääkide kontsentratsioonid olmereoveepuhastite sissevoolus ja väljavoolus ning reoveesettes ... 79
6.2 Ravimijääkide kontsentratsioonid prügila RVP-s ... 117
6.3 Ravimijääkide kontsentratsioonid haiglate reovees ... 128
6.4 Ravimijääkide kontsentratsioonid ravimitehase reovees ... 136
7 Ravimijäägid kala-, linnu- ja seakasvanduste lähiümbruse pinnavees ja setetes ... 141
7.1 Kalakasvandused ... 141
7.2 Sea- ja linnukasvandused ... 154
7.3 Ravimijäägid reoveesette või sõnnikuga väetatud mullas ... 158
8 Seos ravimitarbimise ja RVP-le jõudvate ravimijääkide sisalduste vahel ... 170
8.1 Materjalid ja meetodid ... 170

8.2 Tulemused ja arutelu ... 171
8.3 Järeldused ... 174
9 Ravimijääkidest tuleneva keskkonnariski hindamine ... 176
9.1 Materjalid ja meetodid ... 176
9.2 Tulemused ja arutelu ... 184
9.3 Järeldused ... 190
10 Üldised järeldused ja soovitused ... 192
Suuremad teadmised ravimitarbimise, lähteallikate, keskkonnatasemete ja riskide kohta 192
Kõigis keskkonnaproovides esinenud ravimijäägid ... 192
Mõned keskkonnas sagedamini esinevad ravimijäägid ... 192
Ohtlikul tasemel esinenud ravimijäägid ... 192
Täiustatud tarbimisandmed ... 193
Ravimijääkide lähteallikad ja levikuteed ... 194
Ravimijääkide heidete vähendamine ... 195
Soovitused ... 196
Annexes ... 197
Annex 1. Method performance of chemical analyses ... 198
Annex 2. ATC codes and human consumption of the selected APIs ... 205
Annex 3. Environmental levels of APIs in inland and coastal waters ... 219
Annex 4. APIs in river and estuary sediments ... 235
Annex 5. API concentrations in WWTP influents ... 236
Annex 6. API concentrations in WWTP effluents ... 242
Annex 7. Average efficiency of API treatment according to wastewater influent and effluent data (%) ... 248
Annex 8. APIs in WWTP sludge samples ... 249
Annex 9. Partitioning of APIs at WWTPs. ... 252
Annex 10. API concentrations at landfill WWTP ... 256
Annex 11. Concentration of APIs in wastewater effluents of hospitals ... 258
Annex 12. API load from hospitals and comparison with total load to WWTPs ... 260
Annex 13. APIs in wastewater effluents of a pharmaceutical manufacturer ... 262
Annex 14. APIs in surface water at fishfarms ... 264
Annex 15. APIs in sediments at fishfarms ... 266
Annex 16. API concentrations near pig and poultry farms ... 267
Annex 17. API concentrations in soil ... 268
Annex 18. Predicted vs. measured API loads in WWTP influents ... 269
Annex 19. API descriptions ... 273
Annex 20. Predicted no-effect concentrations in surface water ... 329
Annex 21. Risk assessments of APIs ... 339

Kokkuvõte

Aruandes kirjeldatakse ravimijääkidest põhjustatud saaste ja ravimijääkide keskkonnatasemetega seotud keskkonnariske Läänemere piirkonnas. Andmeid koguti ELi Interreg Läänemere piirkonna riikidevahelise koostöö programmist rahastatud ja kolm aastat kestnud projekti ”Ravimijääkidest puhas vesi” (*Clear Waters from Pharmaceuticals* (CWPharma)) raames. Proove võeti Vantaanjoe jõe (Soome), Pärnu jõe (Eesti), Lielupe ja Daugava jõe (Läti), Vistula jõe (Poola), Warnow-Peene jõe (Saksamaa) ja Motala jõe (Rootsi) valgalapiirkondades. Analüüsiti pinnavett ja rannikuvett ning setteid ja reoveesette või sõnnikuga väetatud mulda. Analüüsiti ka olmereoveepuhastitest, haiglatest, ravimitööstustest, prügilatest ning kala- ja loomakasvandustest pärit heiteid. Kokku hõlmas uuring 13 365 tulemust 226 proovist ning projekti valitud inim- ja veterinaarravimite tarbimisandmete kogumist.

Proove uuriti kuni 80 ravimijäägist, mille hulgas oli antibiootikume, epilepsiavastaseid aineid, kõrgvererõhu-, astma- ja allergiaravimeid, seedetraktihaiguste ravimeid, hormoone, ainevahetushaiguste ravimeid, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVRd) ja valuvaigisteid, muid kardiovaskulaarravimeid, psühhotroopseid aineid ja veterinaarravimeid ning kofeiin. Mõõdetavad ravimijäägid valiti analüütilise võimekuse, suuremate tarbimismahtude, tuvastatud andmelünkade ja võimalike keskkonnariskide põhjal. Ökotoksikoloogilise informatsiooni saamiseks uuriti kirjandust ja andmebaase. Ägeda toksilisuse määramiseks tehti katsed kahe ravimijäägi, nebivolooli ja tsetirisiini puhul, mille kohta puudusid ökotoksikoloogilised andmed. Mõõdetud keskkonnakontsentratsioone võrreldi prognoositavate toimeta kontsentratsioonidega (PNEC), et hinnata projekti valitud ravimijääkide keskkonnariske.

Ravimijääkide sisaldused keskkonnas

Uuring näitas ravimijääkide laialdast levikut keskkonnas. Ravimijääke leiti kõigis uuringus olnud jõgedes, järvedes, rannikuvetes, setetes ja muldades. **Pinnavee** proovid sisaldasid 63-st analüüsitud ravimijäägist 8–49. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon oli 0,0018–12 µg/l, mis peegeldab väga erinevaid keskkonnatingimusi, mis valitsevad nt olmereoveepuhastitest ja loomakasvandustest ülesvoolu ja allavoolu. Kõige sagedamini avastati epilepsiavastase toimeaine karbamasepiini jääke, mida leiti 98%-s siseveekogudest võetud pinnavee proovides ja 100%-s rannikuvee proovides. Teiste pinnavees sageli leitud ravimijääkide seas olid tramadool ja diklofenak (MSPVRd ja valuvaigistid), tsetirisiin (astma- ja allergiaravimid) ning venlafaksiin ja tsitalopraam (psühhotroopsed ained).

Mitmeid ravimijääke leiti ka Läänemere suudmealade ja Pärnu jõe **setetes**. Kõik rannikualalt võetud setteproovid sisaldasid 64-st analüüsitud ravimijäägist 13–27. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon jäi vahemikku 37–161 µg/kg kuivkaalus. Pärnu jõe sete sisaldas 41 ravimijääki, mille summaarne kontsentratsioon jõesuudme läheduses oli 188 µg/kg kuivkaalus. Viie ravimi toimeaine jääke leiti kõigis setteproovides, need oli metformiin (ainevahetushaiguste ravimid), tramadool (MSPVRd ja valuvaigistid), oksasepaam ja risperidoon (psühhotroopsed ained) ja kofeiin. Kõige suuremates kontsentratsioonides ehk kuni 80 µg/kg avastati setetes paratsetamooli (MSPVRd ja valuvaigistid) ja ksülometasoliini (astma- ja allergiaravimid).

Mullaproovid, mis võeti reoveesette või sõnnikuga väetatud põllumaadelt, sisaldasid 64-st analüüsitud ravimijäägist 18–25. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon jäi vahemikku 15–166 µg/kg kuivkaalus. Viie ravimi toimeaine jääke leiti kõigis mullaproovides, need olid trimetoprim (antibiootikum), paratsetamool ja tramadool (MSPVRd ja valuvaigistid), risperidoon (psühhotroopne aine) ja fenbendasool (veterinaarravim).

Keskkonnariskid

Uuring näitas, et mõnesid analüüsitud ravimijääke, eriti mõningaid hormoone ja antibiootikume, esineb tasemel, mis võib kujutada ohtu keskkonnale. Rohkem kui 75%-s pinnavee proovidest esines

vähemalt ühe ravimi toimeaine jääke kontsentratsioonis, mis võib kujutada ohtu keskkonnale,. Kõige suuremad riskid olid seotud östrooni ja noretisterooni (hormoonid), klaritromütsiini ja ofloksatsiini (antibiootikumid) ning diklofenakiga (MSPVRd). Meditsiinilisel eesmärgil kasutatud östrooni kogused näivad Läänemere piirkonnas olevat väikesed, seetõttu eritub keskkonnas avastatud östroon tõenäoliselt loomulikul teel inimeste ja loomade organismist. Lisaks leiti mõnedes pinnavee proovides ohtlikul tasemel emamektiini (veterinaarravimid), mometasoonfuroaati (astma- ja allergiaravimid) ja metformiini (ainevahetushaiguste ravimid).

Uuring näitas ka, et ravimijäägid võivad negatiivselt mõjutada setetes ja mullas elavaid organisme. Ravimi toimeainete hulgas, mille jäägid kõige sagedamini ületasid neile seatud PNEC-väärtusi setetes, olid tsiprofloksatsiin (antibiootikum), metformiin (ainevahetushaiguste ravim) ja paratsetamool (MSPVR ja valuvaigisti). Mõnedes setteproovides täheldati ka diklofenaki, emamektiini (veterinaarravim), östrooni ja noretisterooni (hormoonid) ning klaritromütsiini, ofloksatsiini ning doksütsükliini ja tetratsükliini (antibiootikumid) summaarse kontsentratsiooniga seotud riske. Mullas täheldati sageli PNEC-väärtuste ületamist paratsetamooli ja metformiini puhul. Tsiprofloksatsiini, ofloksatsiini, diklofenaki, östrooni ja veterinaarravimi ivermektiini puhul täheldati üksikuid PNEC-väärtuste ületamisi mullaproovides. Mõnede ravimijääkide puhul ei saa keskkonnariski välistada, sest nende määramispiirid olid kõrgemad kui nende PNEC-väärtused.

Lisaks, mitmetel teistel ravimijääkidel oli panus kombineeritud ökoloogilise riski tekkimises, kuigi nende kontsentratsioonid ei ületanud PNEC-väärtust. Summaarne riskikoefitsient oli kõrge paljudes proovides, eriti reoveepuhastite väljalaskudest allavoolu jäävast pinnaveest võetud proovides. Tulemused annavad tunnistust tungivast vajadusest vähendada ravimijääkide koormust ja keskkonnatasemeid.

Ravimitarbimise andmed

Kogutud andmetest **inim- ja veterinaarravimite tarbimise** kohta (kg) selgus, et kõigist uuritud ravimi toimeainetest enim tarbiti neid, mida kasutatakse valu ja palaviku (paratsetamool ja erinevad MSPVRd), epilepsia (levetiratsetaam ja gabapentiin) ning suurte rahvatervise probleemide, nagu II tüübi diabeedi (metformiin) ning südame-veresoonkonna haiguste (losartaan, valsartaan ja metoprolool) ravis. On ravimeid, mis pärast manustamist lagunevad ainevahetuse käigus, teised aga püsivad muutumatul kujul kuni organismist väljumiseni. Selle tagajärjel levib suurtes kogustes nii ravimeid kui nende laguprodukte suubla veekeskkonda **reoveepuhastite (RVPd)** kaudu.

Kõigis riikides arvutati reoveepuhastite sissevoolule jõudnud ravimijääkide koormus nendes riikides kogutud tarbimisandmete põhjal. Seejärel võrreldi arvutuslikke koormusi kokku kuueteistkümne Eestis, Lätis, Soomes, Saksamaal, Poolas ja Rootsis vaatluse all olnud RVP sissevoolul mõõdetud koormustega. Sellest uuringust selgus, et **arvutuslik ja mõõdetud ravimijäägi koormus reoveepuhastite sissevoolul** langes mõnede ravimijääkide (nt diklofenak ja paratsetamool) puhul enamikus riikidest omavahel kokku, samas kui teiste ravimijääkide (nt karbamasepiin) puhul selgus, et arvutuslikul teel oli koormusi kas üle- või alahinnatud. Kokkulangevust aitaks suurendada näiteks põhjalikemate tarbimis- ja mõõtmisandmete olemasolu.

Lähteallikad ja levikuteed

Uuringust selgus, et analüüsitud ravimijäägid kanduvad Läänemere keskkonda peamiselt läbi **olmereoveepuhastite** ning vähemal määral haiglate, tootmisrajatiste, prügilate ning kala- ja loomakasvanduste kaudu. Kuueteistkümnest RVP-st kogutud tulemused näitasid, et kõigi puhastite sissevooludes leidus 75-st analüüsitud ravimijäägist 17–45, kõigis väljavooludes 75-st analüüsitud ravimijäägist 19–37 ja kõigis reoveesette proovides leidus 31-st analüüsitud ravimijäägist 15–26. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon sissevooludes oli 53–1550 µg/l (mediaan 300 µg/l), väljavooludes 14–1280 µg/l (mediaan 40 µg/l) ja reoveesettes 550–11600 µg/kg (mediaan 2440 µg/kg ööpäevas).

Ravimi toimeainete hulgas, mille jääke leiti ≥ 90%-s **sissevooludest (reoveest)**, olid kofeiin, kodeiin, diklofenak, flukonasool, gabapentiin, hüdroklorotiasiid, ketoprofeen, levetiratsetaam, mesalasiin, metformiin, naprokseen, oksasepaam, paratsetamool, sulfametoksasool, trimetoprim, valsartaan ja venlafaksiin. Kõigist sissevoolul võetud proovidest leiti kuue ravimi toimeaine jääke: diklofenakki, gabapentiini, ketoprofeeni, metformiini, naprokseeni ja trimetoprimi. Paratsetamooli maksimaalne kontsentratsioon sissevoolul – kuni 1000 µg/l – mõõdeti Soomes ja Rootsis. Enim tarbitud (kg) ja/või suures osas metaboliseerimata kujul organismist väljuvate ravimijääkide kontsentratsioonid olid enamasti suurimad ka sissevoolul, samas oli avastamissagedus tihedalt seotud ka analüüsimeetodi määramispiiriga.

Ravimi toimeainete hulgas, mille jääke leiti ≥ 90%-s **väljavooludest (heitveest)**, olid karbamasepiin, tsitalopraam, klaritromütsiin, diklofenak, erütromütsiin, flukonasool, hüdroklorotiasiid, ketoprofeen, metoprolool, naprokseen, oksasepaam, sotalool, tramadool, trimetoprim ja venlafaksiin. Kõigist väljavoolul võetud proovidest leiti kolme ravimi toimeaine jääke: diklofenakki, metoprolooli ja oksasepaami. Suurima kontsentratsiooniga ravimijääk väljavoolul oli ibuprofeen (kuni 44 µg/l, mõõdetud Lätis), sellele järgnesid diklofenak (kuni 38 µg/l, mõõdetud Eestis) ja kofeiin (kuni 32 µg/l, mõõdetud Lätis). Kaheksa ravimi toimeaine jääke leiti kõigist RVP **reoveesettest** võetud proovidest, need olid: diklofenak, karbamasepiin, venlafaksiin, metformiin, kofeiin, metoprolool, tsitalopraam ja sertraliin. Kõige enam oli reoveesettes telmisartaani (kuni 8700 µg/kg kuivkaalus, mõõdetud Eestis) ja ofloksatsiini (8600 µg/kg kuivkaalus, mõõdetud Soomes).

Reoveepuhastuse tõhusust oli võimalik arvutada 50 ravimijäägi puhul, mida analüüsiti projekti käigus nii puhastite sisse- kui väljavoolus. Arvutused näitasid, et 28 ravimijäägi puhul saavutati kõigis vaatluse all olnud RVP-des positiivne puhastusefektiivsus, mis näitab, et need ravimijäägid eemaldati RVP-de reovees vähemalt osaliselt. Suure puhastusefektiivsusega (≥ 90%) olid allopurinool, kofeiin, levetiratsetaam, mesalasiin, metformiin, nebivolool, olansapiin, paratsetamool ja simvastatiin.

19 ravimijäägi puhul sõltus puhastusefektiivsus RVP-st. Kümne ravimijäägi keskmine ärastusmäär oli null või negatiivne (kõigi vaatluse all olnud RVP-de keskmine tõhusus), mis tähendab, et tavareoveepuhastid ei suuda nende ainete heiteid vähendada. Need kümme ainet olid karbamasepiin, diklofenak, hüdroklorotiasiid, irbesartaan, metoprolool, sotalool, telmisartaan, primidoon, ramipriil ja losartaan. Kolm nende ainete hulgast – metoprolool, primidoon ja ramipriil – näitasid kõigi uuringus olnud RVP-de puhul negatiivseid ärastusmäärasid. Seega kinnitas uuring, et paljude ravimijääkide eemaldus tavapärastes RVP-des on mittetäielik.

Ravimijääkide sisaldust haiglate reovees analüüsiti käesoleva uuringu raames Rootsis (Linköping ja Norrköping), Saksamaal (Wismar) ja Eestis (Pärnu). Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon **haiglate reovees** jäi vahemikku 75–1200 µg/l. Kõige suuremates kontsentratsioonides leiti gabapentiini, metformiini ja paratsetamooli. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon (µg/l) haiglate reovees oli reeglina suurem kui summaarne kontsentratsioon vastuvõtvate RVP-de sissevoolul. Haiglate suhteliselt väikeste reoveekoguste tõttu moodustas leitud ravimijääkide üldkoormus (g/ööpäevas) haiglatest ärajuhitud reovees kõigest kuni 3% vastuvõtvatele RVP-dele saabunud üldkoormusest.

Prügilanõrgvett analüüsiti enne ja peale puhastuse läbimist prügila RVP-s kolmel korral ühe aasta jooksul. Puhastamata nõrgvesi sisaldas 74-st analüüsitud ravimijäägist 26, samas kui puhastatud nõrgvesi sisaldas 74-st analüüsitud ravimijäägist 21. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon puhastamata nõrgvees jäi aasta jooksul vahemikku 3,5–172 µg/l ja puhastatud nõrgvees vastavalt 1,1–41 µg/l, mis näitab, et puhastuse tulemusena vähenes sisaldus üldiselt umbes 35–76%. Puhastamata nõrgvees leiti kõige suuremates kontsentratsioonides hüdroklorotiasiidi (kuni 79 µg/l), paratsetamooli (74 µg/l) ja gabapentiini (7,0 µg/l), samal ajal kui puhastatud nõrgvees

leidus kõige enam kofeiini (8,8 µg/l), hüdroklorotiasiidi (4,4 µg/l) ja erütromütsiini (1,8 µg/l). Kuna aga prügila RVP-s puhastatud ööpäevane reoveekogus oli suhteliselt väike, oli prügila RVP-st saabuvate ravimijääkide üldkoormus (g/ööpäevas) väike, võrreldes Vantaa uuringuala RVP-dest saabunud ravimijääkide koormusega.

Uuring hõlmas ka ravimijääkide analüüse Soomes ja Eestis tegutsevate **kalakasvanduste** pinnavees ja setetes. Pärast üht ravimite kohapealset manustamist kasvasid ajutiselt antibiootikumi trimetoprimi kontsentratsioonid kasvanduse lähiümbruses analüüsitud pinnavees. Muudel juhtudel jäi leitud ravimijääkide arv ja nende summaarne kontsentratsioon (0,005–0,09 µg/l) kalakasvanduse vetes võrreldes teiste vaatluse all olnud pinnavetega umbes samale või madalamale tasemele.

Lätis tegutsevast **seakasvandusest ja linnukasvandusest** allavoolu jäävad vooluveekogud sisaldasid 59-st analüüsitud ravimijäägist 7–21. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon oli 0,18–0,62 µg/l, mis jääb samasse vahemikku teistes uuringualadel võetud pinnavee proovides leituga. Samas olid veterinaarravimi toimeainete tiamuliini ja toltrasuriili jääkide kontsentratsioonid seakasvandusest allavoolu võetud pinnavee proovides suuremad kui muudes pinnavee proovides. Seega näitab uuring, et vähemalt mõned loomakasvandustest võivad olla märkimisväärsed veterinaarravimijääkide lähteallikad, mistõttu teema vajab täiendavat tähelepanu.

Uuring suurendab teadmisi ravimijääkide lähteallikatest, keskkonnatasemetest ja nendega kaasnevatest riskidest Läänemere piirkonnas. Andmeid on kavas kasutada **alusena ravimijääkidega seonduva olukorra modelleerimiseks Läänemere piirkonnas ning selleks, et selgitada välja tõhusad meetmed** ravimijääkide koormuse ja keskkonnariskide vähendamiseks.

Soovitused

Käesoleva uuringu põhjal koostatud soovitused on kokku võetud allpool.

- Ravimijääkide seire tuleb lülitada regulaarsetesse keskkonnaseire programmidesse, keskendudes ravimijääkidele, mis on ohtlikud keskkonnale. Ravimijääkide loetelu tuleb pidevalt uuendada, vastavalt sellele, kuidas laekub uut teavet keskkonnatasemete ja -riskide kohta.

- Analüüsimeetodeid tuleb täpsustada ja arendada, et oleks võimalik põhjalikult hinnata ravimijääkide, sealhulgas ka nende laguproduktide kontsentratsioone keskkonnas.

- Parandada tuleb inim- ja veterinaarravimite tarbimisstatistikat, et andmed oleksid avalikult kättesaadavad kõigi ravimliikide kohta nii DPD-vormingus kui ka massiühikutesse arvutatuna (toimeaine/kg).

- Veterinaarravimite kasutamise ja nende leviku kohta keskkonnas tuleb teha täiendavaid uuringuid. Tarbetut kasutamist tuleb piirata ning rakendada tuleks sõnniku ladustamisel ja põllumaadele laotamisel parimaid tavasid.

- Kombineeritud ökoloogiliste riskide hindamiseks on vaja rohkem ökotoksikoloogilisi andmeid konkreetsetete ravimite ja nende laguproduktide kohta, samuti segude toksilisuse kohta. Ökotoksikoloogilisi uuringuid tuleb teha erinevate troofiliste tasemete ja erinevate maatriksite lõikes, nt magevesi, ranniku- ja merevesi, setted ja muld. Samuti on vaja rohkem teadmisi pikaajalisest kokkupuutest ravimijääkidega tulenevate krooniliste mõjude kohta.

- Täiendavalt tuleb uurida antibiootikumide keskkonnataset ja -riske, sealhulgas antibiootikumiresistentsete geenide levikut.

- Prügilanõrgvees sisalduvate ravimijääkide heited vajavad täiendavat analüüsimist, eriti seal, kus prügilasse ladestatakse või on ladestatud olmejäätmeid.

- Keskkonnaohtlike ravimijääkide heiteid tuleb vähendada reovee süvapuhastuse ja puhastusele eelneva seisukorra parandamiseks mõeldud meetmete abil.

- RVP-de kaudu heitveega keskkonda jõudvaid ravimijääke tuleb edasi uurida, keskendudes ravimijääkidele, mis kujutavad endast ohtu keskkonnale. Keskkonnaohtlike ravimijääkide nimekirju tuleb regulaarselt uuendada, vastavalt sellele, kuidas muutuvad kättesaadavaks uued ökotoksikoloogilised andmed ja riskihinnangud.

1 Sissejuhatus

Ravimijääkidest põhjustatud saaste koos sellest kerkivate võimalike ohtudega ökosüsteemidele ja inimestele on kasvav probleem. Ravimijäägid võivad sattuda keskkonda ravimite tootmise, tarbimise ja kõrvaldamise käigus. Nagu on märkinud näiteks UNESCO ja HELCOM (2017)[1] ning Euroopa Komisjon (2019), on endiselt lünki ravimite tarbimise, ravimijääkide keskkonnatasemete ja erinevatest lähteallikatest pärit heidete andmete osas. Aruandes keskendutakse mõnede nimetatud andmelünkade täitmisele. Üldeesmärk on suurendada teadmisi ravimijääkidest põhjustatud saaste ulatuse ja sellega seotud keskkonnariskide kohta Läänemere piirkonnas.

Ravimijääkide sisalduse keskkonnatasemeid ja lähteallikaid uuriti projekti valitud Vantaanjoe jõe (Soome), Pärnu jõe (Eesti), Lielupe ja Daugava jõe (Läti), Vistula jõe (Poola), Warnow-Peene jõe (Saksamaa) ja Motala jõe (Rootsi) valgalapiirkondades. Keskkonnariskide hindamiseks võrreldi umbes 80 ravimijäägi mõõdetud kontsentratsioone ökotoksikoloogiliste andmetega. Uuritavad ravimid valiti välja analüütilise võimekuse, suuremate tarbimismahtude, tuvastatud andmelünkade ja võimalike keskkonnariskide põhjal. Aruande raames koondati ka projekti valitud inim- ja veterinaarravimite tarbimisandmed.

Uuring viidi läbi kolm aastat kestnud projekti ”Ravimijääkidest puhas vesi” (*Clear Waters from Pharmaceuticals* (CWPharma)) raames, mida rahastas ELi Interreg Läänemere piirkonna riikidevahelise koostöö programm. Andmeid on kavas kasutada ravimijääkidega seonduva olukorra modelleerimiseks Läänemere piirkonnas ning selleks, et selgitada välja meetmed ravimijääkide koormuse ja keskkonnariskide vähendamiseks.

[1] UNESCO and HELCOM, 2017. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. UNESCO Emerging Pollutants in Water Series – No. 1, UNESCO Publishing, Paris.

Läti uuringualal asuv Lielupe jõgi. Foto: M. Tīrums, LEGMC.

1.1 Aruande eesmärk

Uuringus analüüsiti 226 üksikproovist 13 365 kokku ainet, mis võeti projekti valitud valglatest Soomes, Eestis, Lätis, Poolas, Saksamaal ja Rootsis. Ravimijääkide sõeluuring hõlmas umbes 80 ravimijääki - antibiootikume, epilepsiavastaseid aineid, kõrgvererõhuravimeid, astma- ja allergiaravimeid, seedetraktihaiguste ravimeid, hormoone, ainevahetushaiguste ravimeid, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVRd) ja valuvaigisteid, kardiovaskulaarravimeid, psühhotroopseid aineid, veterinaarravimeid ja kofeiini,.

Ökotoksikoloogilise informatsiooni saamiseks uuriti kirjandust ja andmebaase. Akuutse toksilisuse määramiseks tehti katsed kahe ravimijäägi puhul, mille kohta puudusid ökotoksikoloogilised andmed. Mõõdetud ravimijääkide sisaldusi pinnavees, setetes ja mullas võrreldi projekti valitud ravimijääkide prognoositavate toimeta kontsentratsioonidega (PNEC - calculated predicted no-effect concentration) .

Kokkuvõtvalt sisaldab aruanne järgmisi uusi andmeid:

- inim- ja veterinaarravimite tarbimine;
- ravimijääkide sisaldused:
    - jõgedes, järvedes ja Läänemere estuaaridel,
    - Läänemere estuaaride setetes,
    - olmereoveepuhastite sissevoolus ja väljavoolus,
    - olmereoveepuhastite reoveesetetes,
    - mullas, kuhu on laotatud reoveesetet või sõnnikut,
    - kalakasvanduste naabruse veekogudes,
    - sea- ja linnukasvanduste lähiümbruse vooluveekogudes,
    - ravimitööstuste reovees,
    - haiglate reovees,
    - prügilate nõrgvees;
- projekti valitud ravimijääkide prognoositavad toimeta kontsentratsioonid (PNEC);
- hinnang ravimijääkide mõõdetud keskkonna sisaldustest tulenevatele keskkonnariskidele.

2. ja 3. peatükis kirjeldatakse uuringualasid ja keemilisi analüüse. 4. peatükis esitatakse projekti valitud ravimite tarbimisandmed. Peatükid 5–7 on jagatud uuritud maatriksi alusel alapeatükkideks, mis sisaldavad meetodite kirjeldusi, tulemusi, arutelusid ja järeldusi. Kaheksandas peatükis esitatakse ravimijääkide arvutuslik koormus RVP-de sissevooludes, mis põhineb kogutud tarbimisandmetel. Riskikoefitsientide arvutused on esitatud 9. peatükis. Aruande võtavad kokku üldised järeldused ja soovitused (10. peatükk), millele järgnevad lisad.

2 Uuringualade valik ja kirjeldused

2.1 Soome uuringuala

Vantaanjoe jõgi suubub Soome lahte Helsinkis. Uuringualaks valiti jõe valgala, selle suudmeala ja Helsinki rannikuala. Uuringuala koosneb kahest geograafiliselt kattuvast, kuid eraldiseisvast üksusest: esimese moodustab suur Viikinmäe reoveepuhasti (RVP) Helsinkis ja rannikuala selle väljalasu lähedal Läänemere suudmealal (BSE) ning teise moodustab Vantaanjoe jõgi ja selle suudmeala.

Vantaanjoki koosneb u 100 km pikkusest peajõest ja mitmest väiksemast lisajõest (joonis 2.1). Selle umbes 1 700 km^2 suurusel valglal elab ligi pool miljonit elanikku, üle 70% neist on ühendatud Viikinmäe RVP-ga. Jõe ülem- ja keskjooksul asuvates Riihimäe, Hyvinkää ja Nurmijärvi linnades on kokku 4 olmereoveepuhastit, mis juhivad oma puhastatud heitvee jõkke. Lisaks on paar väikepuhastit, mille kaudu võivad ravimijäägid jõkke jõuda: Rinnekoti hooldekodu-tüüpi haiglale kuuluv väikepuhasti ja Metsä-Tuomela prügila väikepuhasti. Ligikaudu 15% jõe valgla pindalast moodustavad linna- ja tööstuspiirkonnad, mis teeb vaadeldavast alast Soome mastaabis ühe enim linnastunud valgla.

proovide võtmiseks valiti kaks olmereoveepuhastit (Viikinmäe RVP ja Kalteva RVP) ja prügila väikepuhasti (Metsä-Tuomela) ning pinnavee proovivõtukohad jões (üks ülesvoolu ja kolm allavoolu), suudmealal (kaks kohta) ja avamerel (üks Viikinmäe väljalasul ja teine umbes ühe meremiili kaugusel väljalasust). Joonisel 2.1 on kujutatud proovivõtukohtade paiknemise skeem. Vaadeldud RVP-de puhastusprotsessi ja suurust (ie) puudutav info on toodud 6. peatükis (tabel 6.2).

Joonis 2.1. Proovivõtukohtade paiknemise skeem Soome uuringualal.

Viikinmäe RVP on täna suurim RVP Põhjamaades, milles puhastatakse rohkem kui 800 000 elaniku ja mitme haigla reoveed. Aastas puhastatava reovee keskmine kogus on 100 miljonit m^3. Reovee vooluhulga ööpäevast kõikumist on kujutatud joonisel 2.2. Puhastatud heitvesi juhitakse

Läänemerre 16 km pikkuse toru kaudu. Toru väljalaskeava asub 20 m sügavusel meres umbes 7 km kaugusel Helsinki poolsaare kaldast. RVP sissevoolust ja väljavoolust koguti proove 2018. aasta detsembris, 2018. aasta augustis ja 2018. aasta novembris. Reoveesette proove koguti 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta augustis.

Joonis 2.2. Reovee vooluhulga keskmine ööpäevane kõikumine, mis on arvutatud aastate 2003–2009 (Kalteva) ja 2003–2017 (Viikinmäki) iganädalaste vooluhulkade põhjal. (Andmed: YLVA)

Keskmise suurusega Kalteva RVP (40 000 elanikku ja haigla) asub jõesuudmest 65 km põhja pool. Kaltevast juhitakse puhastatud heitvesi (peaaegu 4 miljonit m^3 aastas) Vantaanjoe jõkke. RVP sissevoolust ja väljavoolust võeti proovid 2017. aasta detsembris, 2018. aasta juunis ja 2018. aasta novembris. Üks proov tahendamata toormudast võeti 2018. aasta juunis.

Jõeveest võeti proovid ühes Kalteva RVP-st ülesvoolu ja mitmes allavoolu asunud proovivõtukohas. Kaltevast umbes 20 km ülesvoolu paikneb veel üks RVP, milles puhastatakse u 38 000 elanikuga Riihimäe ja selle naaberlinnade elanike ja tööstuste reoveed. Lisaks asub ülesvoolu paikneval valgalal suvemajasid, mis ei ole ühendatud ühegi RVP-ga, ja põllumajandusettevõtteid.

Proove võeti ka Metsä-Tuomela prügila RVP-st. Prügilas võivad ravimijäägid nõrguda nii alal ladustatud töödeldud (kompostitud) reoveesettest kui prügilast. RVP-le suubuvate vooluhulkade ühtlustamiseks oli rajatud väike tiik, kuhu kogunes vesi prügila alalt ja välitingimustes ladustatud kompostitud RVP reoveesette pindmisest äravoolust. RVP heitvee väljalask oli kraavis, mis suubub Vantaanjoe jõe lisajõkke.

Ilmastikutingimused ja Vantaanjoe jõe vooluhulgad olid aastatel 2017–2018 väga ebaharilikud. Vantaanjoe jõe alamjooksul mõõdetud keskmine vooluhulk on u 16 m^3/s (= 1 400 000 m^3/d), tavaliselt on see suurem pärast lume sulamist ja väiksem suvel. Esimene proovivõtt viidi läbi 2017. aasta detsembris, mil jõe vooluhulk oli keskmisest kolm korda suurem. Teine proovivõtt toimus 2018. aasta juunis, mil vooluhulk oli vaid ¼ keskmisest vooluhulgast (joonis 2.3). Kolmas proovivõtuetapp viidi läbi 2018. aasta novembris, kuid vooluhulk oli taas tavapärasest väiksem. Seetõttu varieerus puhastatud heitvee osakaal jõevees proovivõtukordade lõikes väga suurel määral.

Joonis 2.3. Vantaanjoe jõe ööpäevased vooluhulgad proovivõtukohtade Vantaa 44,1 ja Vantaa 4,2 lähedal (andmed: Hertta\ Soome Keskkonnainstituut).

Suudmealalt ja rannikualalt kavatseti proove võtta samal nädalal, mil võeti proove jõest.
Kahjuks ei olnud proovivõtukohad 2017. aasta detsembris raskete ilmastikuolude tõttu ligipääsetavad. 2018. aasta märtsi alguses oli rannikuala proovivõtukoht ’Katajaluoto 125’ küll ligipääsetav, kuid paadiliikluse tõttu puudus ligipääs teisele rannikuala proovivõtukohale (Viikinmäe RVP väljalasu koht). ’Katajaluoto 125’-s võeti proovid kolmelt sügavuselt: 1 m põhjast, keskmiselt sügavuselt ja 1 m pinnast. 2018. aasta juunis kasutati samu sügavusi ning väljalasu proov võeti keskmiselt sügavuselt (10 m). Kaks suudmeala proovivõtukohta paiknesid vastavalt Vantaanjoe jõesuudme sillal (Matinsilta, sügavus umbes 5 m; proovivõtt 1 m sügavuselt) ja Vanhankaupunginselkä keskel (proovivõtt 1 m). Ka sealt võeti proove 2018. aasta märtsis ja juunis. Lisaks võeti Matinsilla proov 2018. aasta novembris jõel toimunud kolmanda proovivõtuetapi käigus.

Proove võeti Soomes asuvast Vantaanjoest. Foto: Lauri Äystö, SYKE.

2.2 Saksamaa uuringuala

Saksamaa territooriumile jääva Läänemere valgala kogupindala on umbes 30 307 km^2 ja see paikneb peamiselt Mecklenburg-Vorpommerni liidumaal (21 960 km^2). Warnow/Peene jõe valgalapiirkond hõlmab 21 089 km² suurust ala. Maismaa-ala (13 452 km²) on kasutusel põhiliselt põllumajanduslikul otstarbel (8 774 km² ehk 65% maismaa-alast). Peale Warnow ja Peene jõe on suuremad jõed Mildenitz, Nebel, Recknitz, Tollense ja Trebel. Territoriaalüksuses elab umbes 1,0 miljonit inimest. Viis suurimat linna on Rostock (204 300 elanikku), Neubrandenburg (65 000 elanikku), Stralsund (57 900 elanikku), Wismar (44 100 elanikku) ja Greifswald (55 100 elanikku).

Schleswig-Holsteini liidumaal suubub vesi Läänemerre Schlei/Trave jõe valgalapiirkonnast. Schlei/Trave jõe valgalapiirkonna kogupindala on 9 218 km^2, sellest Schleswig-Holsteini liidumaale jääb 8 347 km^2 ja Meckelenburg-Vorpommerni liidumaale 871 km^2. Maismaa-ala (6 184 km²) on kasutuses põhiliselt põllumajanduslikul otstarbel (5 015 km² ehk 81% maismaa-alast). Selles valgala piirkonnas elab umbes 1,25 miljonit elanikku. Suurimad linnad on Kiel (235 700 elanikku), Lübeck (211 500 elanikku) ja Flensburg (87 400 elanikku).

Warnow/Peene jõe valgalapiirkond Mecklenburg-Vorpommernis valiti uuringualaks, sest selle valgala on suurim. Mecklenburg-Vorpommerni liidumaal asub 586 olmereoveepuhastit, mille arvutuslik kogujõudlus on umbes 3,3 miljonit inimekvivalenti (ie), millest 2/3 (umbes 2,2 miljonit ie) jääb vaadeldava Warnow/Peene jõe valgalapiirkonda. Valdava osa RVP-de (n = 514; 88%) arvutuslik kogujõudlus jääb alla 5 000 ie, kuid need moodustavad ainult umbes 11% kogu puhastusjõudlusest. Teisalt katavad 51 RVP-d, mille puhastusjõudlus on üle 10 000 ie, 84% kogu puhastusjõudlusest. CWPharma projekti mõõtmiste jaoks valiti kolm suurusklassi 4 RVP-d (10 001–100 000 ie) ja üks suurusklassi 5 RVP (> 100 000 ie). Vaatluse all olnud RVP-de puhastusprotsessi ja suurust (ie) puudutav info on toodud 6. peatükis (tabel 6.2). Kõik projekti valitud RVP-d on ühendatud Läänemerega otse (Greifswaldi RVP, ühendatud 59 232 elanikku, ja Wismari RVP, ühendatud 42 963 elanikku) või kaudselt Tollense/Peene jõe (Neubrandenburgi RVP, ühendatud 63 761 elanikku) ja Warnow jõe (Rostocki RVP, ühendatud 209 191 elanikku) kaudu. Vaatluse all olnud RVP-de puhastusprotsessi ja suurust (ie) puudutav info on toodud 6. peatükis (tabel 6.2). Proovid võeti nelja RVP sissevoolus ja väljavoolus 2017. aasta sügisel ja 2018. aasta suvel. Ka reoveesette üksikproovid võeti kõigist neljast RVP-st 2017. aasta sügisel ja 2018. aasta suvel.

Pinnavee proovid võeti kahest jõest (Tollense ja Warnow) ning Peene ja Warnow jõe suudmest. Neubrandenburgi RVP juhib heitvee Tollense jõkke, mis on Peene jõe lisajõgi. Tollense pinnavee proovid võeti Neubrandenburgi RVP-ist ülesvoolu ja allavoolu. Warnow jõe pinnavee proovid võeti Rostocki RVP-st ülesvoolu.

Wismari linna haigla väljavoolust võeti proove 2017. aasta talvel ja 2018. aasta suvel. Haigla juhib oma reovee Wismari RVP-le. Mullaproovid võeti väljaspoole Rerikit jäävalt põllumaalt, kuhu oli laotatud Greifswaldi RVP reoveesetet viimati kaks aastat enne proovide võtmist 2018. aasta suvel.

Joonis 2.4. Proovivõtukohtade paiknemise skeem Saksamaa uuringualal.

Veeproovi kogumine Saksamaal, Tollense jões Neubrandenburgi RVP-st ülesvoolu. Foto: Jan Schütz, KWB.

2.3 Eesti uuringuala

Eestis valiti uuringualaks Pärnu jõgi, mis on pikkuselt teine jõgi Eestis. Jõe valgala katab umbes 16% Eesti territooriumist. Pärnu jõe valgala asub Lääne-Eestis ja viib Pärnu lahte vee 6 690 km²-lt. Pärnu jõgi (pikkus 144 km) on Eesti mõistes tüüpiline jõgi, mida iseloomustavad kevadise lumesulamisega kaasnevad suurveed, sügisvihmadest põhjustatud üleujutused ning minimaalne vooluhulk suvel ja talvel. Pikaajaline keskmine äravool Pärnu-Oore hüdroloogiajaamas (katab 5 160 km ²) ulatub kuni 49 m³/s ehk umbes 9,5 l/s/km² ehk 300 mm-ni aastas. Jõevoolu reguleerib mitu tammi. Järvede vähesuse tõttu jõe valgalal on äravoolu kõikumine väga suur. 59% valgalast on kaetud metsade ja looduslike rohumaadega. 30% kogu valgalast on põllumaa.

Valgalal elab umbes 179 000 elanikku ja 56% neist linnades ja alevites. Suuremad linnad on Pärnu (41 000 elanikku), Paide (8400 elanikku) ja Türi (5500 elanikku). Valgalal on umbes 160 reoveepuhastit, millest enamik on väikepuhastid. 4 valgalal töötavat reoveepuhastit on suuremad kui 2 000 ie. CWPharma projekti raames valiti neist mõõtmisteks välja kolm:

- Pärnu RVP: puhastiga on ühendatud 62 900 elanikku, mitu tööstust, üks haigla, mitu spaad ja sanatooriumi;
- Paide RVP: puhastiga on ühendatud 9 600 elanikku, väikeettevõtted, toidutöötlemistööstus ning üks haigla;
- Türi RVP: puhastiga on ühendatud 5 860 elanikku ja väiketööstused.

Vaatluse all olnud RVP-de puhastusprotsessi ja suurust (ie) puudutav info on toodud 6. peatükis (tabel 6.2). Proovivõtukohtade paiknemist Eesti uuringualal on kujutatud joonisel 2.5. Proove koguti pinnaveest (RVP-st ülesvoolu ja allavoolu ning jõe suudmest), jõe- ja suudmeala setetest, kolmest RVP-st (sissevool ja väljavool ning reoveesetted), Roosna-Alliku kalakasvandusest, Pärnu haigla reoveest ning kahe põllu mullast. Kõik vee- ja setteproovid võeti 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta juunis. Mullaproovid koguti 2018. aasta oktoobris.

Joonis 2.5. Proovivõtukohtade paiknemise skeem Pärnu jõe valgalal asuval uuringualal Eestis.

Eesti uuringualal alal asuv Pärnu jõgi. Foto: Vallo Kõrgmaa, EERC.

2.4 Läti uuringuala

Lätis viidi uuringud läbi Lielupe ja Daugava jõe valgalapiirkondades. Lielupe jõe alalt kogutud info täitis mitmed andmelüngad, mida märgiti uuringuaruandes ravimijääkidest Läänemere piirkonna merekeskkonnas (UNESCO ja HELCOM 2017). Lielupe jõgi pakub keskkonnaandmeid nii Lätist kui Leedust, samuti täiendab meie teadmisi ravimijääkide heidetest, mis tulenevad nii veterinaarkasutusest kui ka ravimitööstusest:

1) piiriülene valgalapiirkond, mis haarab ka Leedut (8 849 km^2 Lätis ja 8 751 km^2 Leedus; 235 000 elanikku Lätis ja 261 039 Leedus);
2) selles tegutsevad suured linnu- ja seakasvandused;
3) selles tegutseb ravimitööstuse tootmisüksus (“Olainfarm”).

Samuti juhivad oma heitvee Lielupe jõkke mitmed linnad. Lielupe jõe valgalapiirkonna suurimad linnad on Jelgava, Jūrmala, Dobele, Bauska ja Olaine. Valgalal töötab palju RVP-sid. Proovid puhasti sissevoolust ja väljavoolust võeti kahes neist – RVP 1 Driksa jõe lähedal (Lielupe jõe haru), kust võeti ka reoveesetet, ja RVP 3 Pupla jõe lähedal, millega 2018. aastal oli ühendatud kokku 63 072 elanikku (51 452 puhastiga RVP 1 ja 11 620 puhastiga RVP 3). Puhastisse RVP 1 jõudnud reovee kogus oli 2018. aastal 9 140 m^3 ööpäevas ja puhastisse RVP 3 jõudnud kogus vastavalt 2 570 m^3 ööpäevas.

Kaks proovivõtukohta jäid ka Daugava jõe valgalapiirkonda:

- RVP 2 (proovid sissevoolust ja väljavoolust ning reoveesettest), kuhu juhivad oma reovee nii Riia linn kui ka ravimitööstuse tootmisrajatised, nagu näiteks „Grindeks”, „Northern Synthesis”, „Rīgas farmaceitiskā fabrika”;
- Riias tegutseva ravimitööstuse tootmisrajatis (reovesi);
- Riia laht reoveepuhastusjaama väljalasu lähedal (vee- ja setteproov).

Kokku oli RVP-ga 2018. aastal ühendatud 636 865 elanikku ning puhastatud heitvee kogus oli 130 000 m^3 ööpäevas. Vaatluse all olnud RVP-de puhastusprotsessi ja suurust (ie) puudutav info on toodud 6. peatükis (tabel 6.2).

Läti uuringuala proovivõtukohad on kujutatud skeemina joonisel 2.6. Pinnavee proovid võeti viiest jõest (Mūsa, Mēmele, Pupla, Lielupe ja Vērģupe), allavoolu tegutseva seakasvanduse kraavist ning Riia lahest. Setteproovid võeti Riia lahest. Pinnavee proovid võeti 2017. aasta novembris (siseveekogud) või 2017. aasta detsembris (Riia laht) ja 2018. aasta mais. RVP sissevoolu ja väljavoolu ning reoveesette proovid võeti 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta mais. Mullaproovid võeti põllumaalt, kuhu oli laotatud sõnnikut, 2018. aasta juunis.

Joonis 2.6. Proovivõtukohtade paiknemise skeem Lielupe jõe ja Riia linna uuringualal Lätis.

Läti ja Leedu piiril kulgev Musa jõgi. Foto: M. Tīrums, LEGMC.

2.5 Poola uuringuala

Poola uuringualalt koguti proovid kahest kohast (joonis 2.7): Rokitnica jõest Błonie linnas (Masoovia vojevoodkond) ja Vistula jõest Kiezmarki külas (Pomorze vojevoodkond). Reovee (RVP sissevool), reoveesette ja puhastatud heitvee (RVP väljavool) proovid koguti Blonie RVP-s. Blonie RVP-ga on ühendatud umbes 30 000 elanikku. Blonie RVP juhib oma heitvee (2 000 000 m³/aastas) Rokitnica Nowa jõkke. Vaatluse all olnud RVP puhastusprotsessi ja suurust (ie) puudutav info on toodud 6. peatükis (tabel 6.2).

Ettevõtte Miejskie Przedsiębiorstwo Wodociągów i Kanalizacji Sp. Zoo. poolt Błonies puhastatud heitvesi juhitakse umbes 3 km RVP-st allavoolu Rokitnica Nowa jõkke. Keskmine vooluhulk Rokitnica Nowa jões RVP juures jääb alla 1 m³/s. Rokitnica Nowa jõgi pakub suurte vooluhulkade korral omamoodi „leevendust" Rokitnica jõele.

Rokitnica jõgi on umbes 30 km pikk ja selle valgala on 227 km^2. Pinnavee proovid koguti Rokitnica jõest umbes 500 m enne RVP-t ja puhastatud heitvee väljalasust allavoolu, kus heitvesi on täielikult segunenud Rokitnica Nowa jõe vetega.

Pinnavee proov võeti ka Vistula jõest Kiezmarki külla ehitatud silla juures. See asub Vistula jõesängi 930 000 km-l ning sild on viimane, põhjapoolseim sild Vistulal, 12 km jõesuudmest. Selle jõeosa valgala on 194 414 km^2.

Joonis 2.7. Proovivõtukohtade paiknemise skeem Poola uuringualal.

Poola uuringualal asuv Vistula jõgi. Foto: Radoslaw Kalinowski.

2.6 Rootsi uuringuala

Motala jõe uuringuala on üks suurimaid valgalasid Rootsis, mis hõlmab ligikaudu 15 500 km² ja kus elab u 650 000 inimest. Tähtsamad linnad on Linköping ja Norrköping, kus asuvad ka suurimad haiglad. Motala jõe kogupikkus on umbes 100 km, see saab alguse Vätterni järvest Motalas ja suubub Bråvikeni lahe suudmealale Norrköpingis. Keskmine vooluhulk Motala jões Norrköpingis asuvas suudmes mõõdetuna on 92 m³/s. Teel Läänemerre läbib Motala jõgi kolme suurt järve: Boren, Roxen ja Glan. Roxeni järve suubub veel kaks jõge: Svartån ja Stångån.

Valgalal töötab mitu RVP-d. Proovid puhastite sissevoolust ja väljavoolust ning reoveesettest võeti suurimates RVP-des, mis asuvad Motalas, Linköpingis ja Norrköpingis, millega on ühendatud kokku 315 500 elanikku (st peaaegu pool valgala elanikkonnast). Motala RVP asub jõe ülemjooksul ning juhib oma heitvee (3 104 370 m³/aastas) Boreni järve. Motala/Karshulti RVP-ga on ühendatud umbes 32 500 elanikku. Linköpingi RVP juhib oma heitvee (14 829 000 m³/aastas) Roxeni järve suudme lähedal Stångåni jõkke. Lingköpingi RVP-ga on ühendatud umbes 147500 elanikku. Linköpingi RVP on paigaldanud ravimijääkide ärandamiseks täiendava osoneerimisetapi, kuid proovide võtmise ajal ei olnud see puhastusetapp töös. Ja lõpuks Norrköpingi/Slottshageni RVP, mis juhib oma heitvee (1 6327 000 m³/aastas) Motala jõkke Bråvikeni lahe suudmeala lähedal. Norrköpingi RVP-ga on ühendatud umbes 135 500 elanikku. Vaatluse all olnud RVP-de puhastusprotsessi ja suurust (ie) puudutav info on toodud 6. peatükis (tabel 6.2).

Rootsi uuringuala proovivõtukohad on kujutatud skeemina joonisel 2.8. Pinnavee proove võeti neljast järvest (Vättern, Boren, Glan ja Dovern), kahest jõest (Svartån ja Stångån,enne ja peale Linköpingi RVP-t ning Norrköpingist väljaspool asuvalt Bråvikeni lahe suudmealalt. Ka setteproovid võeti Bråvikeni lahe suudmealalt, Norrköpingi RVP heitvee väljalasust u 7,5 km allavoolu. Kõik vee- ja setteproovid võeti 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta juunis.

Reovee proovid võeti ka valgala kahest suuremast haiglast: ülikoolihaiglast Linköpingis ja Vrinnevi haiglast Norrköpingis. Haiglate reovesi juhitakse vastavalt Linköpingi/Nykvarni ja Norrköpingi/Slottshageni RVP-le. Mullaproovid võeti Linköpingist väljaspool asuvalt põllumaalt, kuhu oli reoveesetet laotatud viimati kaks aastat enne proovide võtmist. Mullaproovid ja haiglate reovee proovid võeti 2018. aasta juunis.

Joonis 2.8. Proovivõtukohtade paiknemise skeem Motala jõe uuringualal Rootsis.

Roxeni jõgi saab oma vee kolmest jõest, milleks on Motala, Svartån ja Stångån. Foto: Helene Ek Henning, CAB.

3 Proovide säilitamine ja analüüs

Valitud uuringualadelt võetud proovides analüüsitud ravimijääkide valikul lähtuti Soome Keskkonnainstituudi (SYKE) laboratooriumis juba kasutuselolevatest analüüsimeetoditest, mida täiendati enimtarbitud või enim leitudravimite ja veterinaarravimite toimeainetega. Selleks, et teada saada, millised on enim tarbitud või enim avastatud ravimi toimeained, vaatasime läbi Läänemere piirkonna ravimi tarbimise ja veekeskkonnas ravimijääkide kontsentratsioonide andmed. Siia hulka kuulus uuringuaruanne ravimijääkidest Läänemere piirkonnas (HELCOM ja UNESCO 2017)[2], milles olid esile tõstetud konkreetsed enimtarbitud ravimi toimeained (allopurinool, gabapentiin, levetiratsetaam, mesalasiin, valsartaan), mille kohta puuduvad seireandmeid, ning ravimi toimeained, mida soovitati käsitleda Läänemere piirkonna riikides kui prioriteetseid aineid. Loomakasvandusest tulenevate heidete hindamiseks valisime välja üheksa veterinaarravimi toimeainet, mis on Läänemere piirkonna riikides kasutusel looma- ja/või kalakasvanduses. Üheksast veterinaarravimi toimeainest viit kasutatakse ka lemmikloomade puhul. Projekti valitud veterinaarravimi toimeaineid kasutatakse ainult loomade puhul, välja arvatud ivermektiin, mida võib kasutada ka insektitsiidina nt peatäide vastu.

Võetud proove hoiti valguse eest kaitstuna ja külmutati mõne tunni jooksul pärast proovivõttu. Proovid toimetati laborisse külmutatuna ja säilitati enne analüüsi temperatuuril -20 ± 2 °C. Reoveesette-, mulla- ja setteproovid külmkuivatati ja säilitati enne analüüsi temperatuuril -20 ± 2 °C. Proovid analüüsiti kuue kuu jooksul pärast laborisse saabumist.

Uuringualadelt võetud proovide ravimijääkide analüüs viidi läbi Soomes tegutsevas SYKE laboris, kasutades kõrgsurvevedelikkromatograafi tandem-massispektromeetrilise detektoriga (UHPLC-MS/MS) (Waters Acquity UPLC and Xevo TQ). Enne instrumentaalanalüüsi valmistati veeproovid ette tahkefaasilisel ekstraktsioonil (SPE), kasutades pinna- ja suudmealade vee proovide ekstraheerimiseks HLB kettaid (Atlantic HLB-M, 47 mm) ning reo- ja heitvee proovidele HLB padruneid (Oasis HLB 60 µm, 6 cc, 500 mg). Reo- ja heitvett analüüsiti ka seadmel otse, ilme eelneva ettevalmistuseta. Tahked proovid (st reoveepuhastusjaama reoveesete, muld ja jõgede, estuaaride setted) külmkuivatati ja ekstraheeriti tahke-vedelik-faasilise ekstraheerimisega puhverlahuse ja metanooliga. Edasi puhastati ekstraktid SPE-ga, kasutades tugevatoimelisi anioonvahetuspadruneid (Oasis MAX 60 µm, 6 cc, 150 mg). Kõik proovid filtreeriti enne UHPLC-MS/MS-iga analüüsi läbi regenereeritud tselluloosist filtri (RC, poori suurus 0,2 µm, Captiva, Agilent Technologies). LC-MS/MS metoodika ei suutnud eristada üksteisest ravimi toimeainete enantiomeere (nt tsitalopraami ja estsitalopraami). Ka tetratsükliini ja doksütsükliini kontsentratsioonid on esitatud summana, sest nende ühendite kromatograafilist lahutust ei saavutatud ning nimetatud ühendeid ei saa eristada ka massispektromeetriliselt.

Kõikidele proovidele lisati enne ekstraheerimist isotoopmärgistusega sisestandard. Sellistele ühenditele, millele isotoopmärgistusega standardid ei olnud kättesaadavad, kasutati metoodika üldise saagise hindamiseks kõigis proovipartiides vähemalt ühte analüütidega rikastatud proovi. Sisaldused esitati nendele ravimijääkidele, mille absoluutne saagis jäi vahemikku 30–160%.

Kvaliteedi tagamise ja kontrolli eesmärgil analüüsiti igas proovipartiis tühiproove ja kontrollproov. Lisaks tehti heit- ja jõeveega stabiilsuskatsed, et hinnata proovide säilitamise ja transpordi mõjusid ravimijääkide kontsentratsioonidele. Lisas 1 on toodud analüüsitud ravimijääkide loetelu ja analüüsimeetodite, sealhulgas saagise korrigeerimise meetodi tulemuslikkus, analüütidega rikastatud kontrollproovide saagised ja määramispiirid (LOQ).

[2] UNESCO and HELCOM, 2017. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. UNESCO Emerging Pollutants in Water Series – No. 1, UNESCO Publishing, Paris.

Tabel 3.1. Ravimijääkide analüüs vee-, reoveesette-, mulla- ja setteproovides.

Sample type	Sample amount (g)	Extraction method	Final volume (mL)	Detection method	Number of APIs
WWTP influent	1	Direct	1	UHPLC-MS/MS	75
	50	SPE	1		
WWTP effluent	1	Direct	1	UHPLC-MS/MS	76
	100	SPE	1		
Surface water	500	SPE	1	UHPLC-MS/MS	60
Estuary water	1000	SPE	0.3	UHPLC-MS/MS	54
WWTP sludge	0.5	SLE+SPE	1	UHPLC-MS/MS	31
Soil	2	SLE+SPE	1	UHPLC-MS/MS	65
Sediment	2	SLE+SPE	1	UHPLC-MS/MS	65

SLE = Solid-liquid extraction, SPE = Solid-phase extraction, UHPLC-MS/MS = Ultra high-performance liquid chromatography combined with multiple reaction monitoring mass spectrometry

4 Ravimitarbimise andmed

4.1 Meetodid

Ravimitarbimise andmed projekti valitud 83 ravimi toimeaine kohta koguti igas Läänemere riigis kättesaadava statistika põhjal. Andmed aastate 2015–2017 kohta on esitatud kilogrammides. Täielikud andmed inimtervishoius tarbitud koguste kohta on toodud lisas 2. Tarbimisandmed pärinevad eri allikatest ja on iga riigi puhul erineva kvaliteediga, mida on kirjeldatud allpool. Veterinaarravimite tarbimise kohta koguti infot ka HELCOM-iga koostöös korraldatud küsimustiku abil. Vajadusel on nimetatud küsimustiku tulemused liidetud käesolevasse peatükki.

4.1.1 Soome

Ravimitarbimise statistika põhineb ravimihulgimüüjate poolt apteekidele ja haiglatele müüdud ravimite kogusel. Ravimitarbimise statistika on avalikult kättesaadav Soome Ravimiameti (Fimea) veebilehel[3], väljendatuna defineeritud päevadooside arvuna (DPD) 1000 inimese kohta ööpäevas. See arv annab ligikaudse hinnangu selle kohta, kui suur osa elanikkonnast teoreetiliselt teatud perioodil konkreetseid ravimeid tarvitab. Statistikas on ravimid sorteeritud uusima anatoomilis-terapeutilis-keemilise (ATC) klassifikatsiooni alusel. DPD-vormingus esitatud andmete ebakindluse tõttu otsiti sellesse projekti valitud 83 ravimi toimeaine kohta tarbimisandmeid otse Fimea andmebaasist, et saada täpsemaid andmeid tarbimisandmete arvutamiseks. Iga ravimi toimeaine kohta tehti andmebaasis päring vastava ATC-koodi alusel (vt lisa 2). Arvesse võeti kõiki ravimvorme ja ravimi tugevusi, sealhulgas kombineeritud preparaate. Andmetes on toodud ravimi toimeainete hulgimüügi kogused kilogrammides. Siia on arvestatud kõik ravimid, nii haiglates kui ambulatoorsel ravil manustatud, nii retsepti- kui ka käsimüügiravimid (OTC).

4.1.2 Rootsi

Ravimite müügistatistikat küsiti Rootsi e-terviseametilt. Kõik, kes tegelevad ravimite müügiga Rootsis, on seadusega kohustatud esitama oma müügiaruanded regulaarselt e-terviseametile. Statistika sisaldab nii inim- kui ka veterinaartervishoius kasutamiseks registreeritud ravimeid. Esitatud müügiandmed hõlmavad apteegipidajate ning jae- ja hulgimüüjate poolt müüdud retsepti- ja käsimüügiravimeid. Müügistatistika haarab kõiki jaemüügis (nii apteekides kui ka teistes kauplustes, millel on käsimüügiravimite müügi litsents) müüdud ravimeid, tervishoiusüsteemile müüdud ravimeid ja muid preparaate, mida subsideeritakse kaitseks kõrgete hindade eest. Siia hulka ei kuulu haiglatele ja tervishoiuasutustele tarnitud ravimid, mida ei ole väljastatud apteekide kaudu. Ravimi toimeainete müügiandmed kilogrammides arvutati müügistatistika (st müüdud pakendid) ja ravimi tugevuse (st ravimi toimeaine sisaldus igas pakendis) põhjal. Arvesse võeti kõiki ravimvorme ja ravimi tugevusi, sealhulgas kombineeritud preparaate.

4.1.3 Saksamaa

Inimtervishoiuravimite tarbimisandmete arvutamisel kasutati Saksamaa kohustusliku ravikindlustuse indeksit (GKV-ravimiindeks). GKV-ravimiindeksis on dokumenteeritud kõik nt apteekides müüdud ravimid, mille eest on (osaliselt) tasunud Saksamaa kohustuslik ravikindlustus. Seega ei ole kuulu andmestikku eraisikute poolt ostetud ravimid. GKV-ravimiindeksis on DPD-vormingus andmed iga aktiivaine (nii mono- kui ka kombineeritud preparaadid) aastas müüdud üldkoguse kohta. Käesoleva andmestiku jaoks arvutati aine keskmine kogus päevadoosis (DPD) erineval eesmärgil manustamiste puhul, mis on määratletud ATC-süsteemis, ja korrutati see näitajaga DPD/aastas. Veterinaarravimite puhul olid andmed kättesaadavad ainult antibiootikumide kohta. Andmed saadi Saksamaa Föderaalselt Tarbijakaitse- ja Toiduohutuseametilt. Veterinaarravimite andmestikus on esitatud üldkogused ainult iga ravimrühma lõikes ja mitte iga ravimi toimeaine kohta (nt fenbendasool kuulub bensimidasoolide rühma).

[3] https://www.fimea.fi/web/en/databases_and_registeries/consumption

4.1.4 Läti

Arvutuste aluseks on Lätis müüdud kogused ning siia on arvatud kõigi ravimite tarbimine: nii paiksed kui ka suukaudsed ravimid, kombineerimata ja kombineeritud preparaadid, samuti registreeritud ja registreerimata ravimid. Ravimitarbimise statistika on DPD-vormingus avalikult kättesaadav, kuid see ei sisalda paikseid ravimvorme. Spetsiaalselt CWPharma projekti tarbeks arvutas Läti Ravimiamet müüdud ravimi toimeainete kogused kilogrammidesse. Arvutusi tehes ei lähtutud DPD-väärtustest, vaid arvutati järgmiselt: näiteks kui pakk sisaldas 0,5 grammi diklofenakki, siis korrutati 0,5 g müüdud pakendite arvuga ja teisendati saadud vastus kilogrammideks.

4.1.5 Eesti

Eestis põhineb aastas tarbitud ravimite statistika hulgimüüjate aruannetel. Ravimitarbimise statistika on avalikult kättesaadav Ravimiameti veebilehel[4]. Kõik hulgimüüjad esitavad oma ravimimüügi andmed Ravimiametile neljal korral aastas. Aruanded sisaldavad iga preparaadi kohta järgmisi andmeid: ATC-kood, toimeained, ravimipreparaadi nimetus, ravimvorm, ravimi tugevus, pakendi suurus ja tootja. Müügiandmed esitatakse nii rahalise suurusena kui koguseliselt (pakendite arv). Inim- ja veterinaarravimite statistika hõlmab müüki üld- ja haiglaapteekidele ning teistele asutustele, sh riigi- ja teadusasutustele. Tarbimistulemused on esitatud päevadooside arvuna 1000 inimese kohta ööpäevas (DPD/1000/ööpäevas). DPD andmete ebakindluse tõttu tehti Eesti Ravimiametile päring, et saada täpsemaid tarbimisandmeid projekti valitud 83 ravimi toimeaine kohta. Iga ravimi toimeaine kohta tehti andmebaasis päring vastava ATC-koodi alusel. Arvesse võeti kõiki ravimvorme ja ravimi tugevusi, sealhulgas kombineeritud preparaate. Andmetes on toodud puhta toimeaine hulgimüügi kogused kilogrammides. Siia on arvestatud kõik ravimid, nii haiglates kui ambulatoorsel ravil manustatud, nii retsepti- kui ka käsimüügiravimid.

4.1.6 Leedu

Leedu ravimitarbimise statistika päevadooside arvuna (DPD) saadi projekti MORPHEUS uuringust ravimitarbimise mustrite kohta neljas Läänemere lõunaosa rannikupiirkonnas (Kaiser et al., 2019)[5]. Statistika on kättesaadav ka Balti ravimistatistika raamatutes (Baltic Statistics on Medicines 2013-2015 ja 2016-2018), mis on leitavad Eesti, Läti ja Leedu ravimiametite veebilehel.

4.1.7 Taani

Ravimimüügi kogumahu statistika Taanis on leitav aadressil medstat.dk. Medstat.dk lehel toodud Taani ravimimüügi statistika põhineb Ravimistatistika Registrile esitatud andmetel. Ravimimüügi andmete esitamine on kohustuslik ning seetõttu hõlmavad andmed kõiki Taanis müüdud ravimeid. Andmeid esitavad apteegid ja väljaspool apteeke tegutsevad müügikohad, mis müüvad ravimeid. Lisaks üksikisikutele müüdud ravimitele on siin hulgas ka ravimid, mida müüakse praksistele ja ravikeskuste ravimivarudeks. See on esmase sektori müük ning vastav statistika on kättesaadav alates 1996. aastast. Ravimistatistika Register sisaldab ka andmeid haiglatele müüdud ravimite kohta (haiglasektor) ja vastav statistika on kättesaadav alates 1997. aastast. Väljaspool apteeke tegutsevates kauplustes müüdud käsimüügiravimite andmed 2016. ja 2017. aasta kohta sisaldavad üksnes suuremate jaemüügikettide (nt supermarketi ketid) kaudu müüdud koguseid, sest andmete täielikkust ei ole veel kontrollitud. Statistika on kättesaadav DPD-vormingus. Mõnede ravimrühmade puhul, mille kohta WHO ei ole DPD-d määratlenud, on riiklikult määratletud DPD.

4.1.8 Poola, Venemaa ja Valgevene

Poola, Venemaa ja Valgevene kohta puuduvad tarbimisandmed aastatest 2015, 2016 ja 2017. Kuid käesolevas projektis uuritud ravimi toimeainete kohta leiti tarbimisandmed aruandest ravimitarbimise mustrite kohta neljas Läänemere lõunaosa rannikupiirkonnas (Kaiser et al. 2019). Nimetatud aruandes olid toodud 2015. aasta andmed 19 ravimi toimeaine kohta Pomorze

---

[4] https://www.ravimiamet.ee/en/statistics-medicines

[5] Kaiser, A., Tränckner, J. et al. (2019). Pharmaceutical consumption patterns in four coastal regions of the South Baltic Sea. Germany, Sweden, Poland and Lithuania. Project MORPHEUS 2017 - 2019 Deliverable 3.1.Available at: https://eucc-d-inline.databases.eucc-d.de/files/documents/00001227_MORPHEUS_DEL3.1_Final.pdf

vojevoodkonnas (Poola). Need projektis MORPHEUS uuritud 19 ravimi toimeainet kattusid suures osas CWPharma projekti valitud ravimi toimeainetega. Seetõttu võib neid andmeid kasutada üldistuste tegemiseks kogu Poola ravimitarbimise kohta. Tarbimisandmed olid siiski kättesaadavad ainult hüvitatud hinnaga ja retseptiravimite kohta. Seega oli käsimüügiravimite (nt ibuprofeen ja naprokseen) tarbimist nendes andmetes tõenäoliselt alahinnatud.

4.2 Tulemused ja arutelu

4.2.1 Inimravimite tarbimine

Peamiselt inimtervishoius kasutatakse 74 käesolevas projektis uuritud 83-st ravimi toimeainest . Vastavad ATC-koodid ja ravimrühmad on toodud lisas 2. Igas projektis osalenud riigis enimtarbitud ravimi toimeainete (kg/aastas) esikümme on kujutatud joonisel 4.1. Leedu ja Taani puhul olid inimravimite andmed kättesaadavad üksnes DPD-vormingus ja seetõttu neid siin ei esitata. Saksamaa andmed on teisendatud DPD-vormingust ja puudutavad ainult hüvitatud hinnaga ravimeid. Poola kohta olid kättesaadavad väga piiratud andmed ning seetõttu neid siin ei esitata. Venemaa ja Valgevene kohta ei olnud tarbimisandmeid aastatest 2015, 2016 ja 2017 avalikest allikatest võimalik saada.

* Only medicines paid by the German statutory health insurances are included

Joonis 4.1. Riikides enimtarbitud ravimid (kg/a). Tähelepanu tuleb pöörata erinevustele y-telje skaalal.

Antibiootikumid

Projektis uuritud inimtervishoius kasutatavad antibiootikumid olid tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, doksütsükliin, erütromütsiin, flukonasool, linkomütsiin, norfloksatsiin, ofloksatsiin, sulfadiasiin, sulfametoksasool, tetratsükliin ja trimetoprim. Arvestades antibiootikumide üldist tarbimist, ei kaasatud sellesse projekti mõnesid sagedamini kasutatavaid antibiootikume, nagu penitsilliinid,

amoksitsilliin, tsefalosporiinid või asitromütsiin. Tuleb märkida, et linkomütsiini kasutatakse valdavalt veterinaarravis. Lisaks kasutatakse veterinaarravis ka doksütsükliini, sulfadiasiini ja sulfametoksasooli, kuigi suurem osa tarbimisest pärineb inimkasutusest. Käesolevas projektis uuritud antibiootikumidest jõudis 10 enimtarbitud ravimi toimeaine hulka vaid kaks antibiootikumi. Saksamaal jõudis tetratsükliin 10. kohale enimtarbitud ravimi toimeainete seas, kuid seda tõenäoliselt põhjusel, et kättesaadavad andmed hõlmasid ainult hüvitatud hinnaga ravimeid. Lätis oli sulfametoksasool enimkasutatavate ravimi toimeainete seas 9. kohal.

Epilepsiavastased ained

Projektis uuritud epilepsiavastased ained olid karbamasepiin, gabapentiin, levetiratsetaam ja primidoon. Mõnesid sagedamini kasutatavaid epilepsiavastaseid aineid, näiteks okskarbasepiini, topiramaati, valproaati, lamotrigiini ja pregabaliini ei kaasatud sellesse projekti. Epilepsiavastased ained jõudsid 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulka kõigis riikides: Soomes, Rootsis ja Saksamaal olid selleks gabapentiin ja levetiratsetaam, Lätis gabapentiin ja karbamasepiin ning Eestis karbamasepiin.

Kõrgvererõhuravimid (hüpertensioonivastased ained)

Ravimid, mida kasutatakse peamiselt kõrge vererõhu reguleerimiseks ja mida käesolevas projektis uuriti, olid amlodipiin, kandesartaan, enalapriil, eprosartaan, hüdroklorotiasiid, irbesartaan, losartaan, ramipriil, telmisartaan ja valsartaan. Ravimid, mida kasutatakse ka kõrgvererõhutõve raviks, kuid peamiselt muude südame-veresoonkonnaga seotud näidustuste puhul, kuuluvad *muude kardiovaskulaarravimite* hulka. Kuigi kõrgvererõhuravimeid võib kasutada omaette, kuuluvad need tavaliselt kindlates kombinatsioonides tarvitatavate preparaatide hulka. Kõrgvererõhu kombineeritud preparaat sisaldab tavaliselt diureetilist komponenti (hüdroklorotiasiid) ja teist vererõhku alandavat ravimi toimeainet. Kombineeritult tarvitatavatest preparaatidest tuleneva tarbimise osakaal varieerub oluliselt, sõltuvalt ravimist. Käesolevas projektis uuritud hüpertensioonivastastest ainetest jõudis Rootsis 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulka losartaan, Saksamaal valsartaan, Eestis telmisartaan ning Soomes nii losartaan kui valsartaan.

Astma- ja allergiaravimid

Projektis uuritud ravimi toimeained olid tsetirisiin, feksofenadiin, flutikasoon, mometasoonfuroaat ja ksülometasoliin. Suukaudsete antihistamiinsete ainete puhul on oluline arvesse võtta ka levotirisiini ja hüdroksüsiini andmeid. Levosetirisiin on tsetirisiini enantiomeer ja ligikaudu 45% suukaudselt manustatud hüdroksüsiinist metaboliseerub tsetirisiiniks. Tsetirisiini leidmine keskkonnaproovides ei kajasta seega mitte ainult tsetirisiini, vaid ka levotirisiini ja osaliselt hüdroksüsiini tarbimist. Flutikasooni ja mometasooni kasutatakse sissehingatavates allergia- ja astmaravimites. Mometasoon on saadaval ka paiksete ravimvormidena dermatoloogiliste seisundite puhul. Ksülometasoliin on saadaval ninasprei koostises ninakinnisuse raviks eraldi ja kombineerituna teiste ravimi toimeainetega. Ükski selles rühmas uuritud ravimi toimeainetest ei jõudnud üheski riigis 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulka.

Seedetraktihaiguste ravimid

Projektis uuritud seedetraktihaiguste ravimite toimeaineteks olid prootonpumba inhibiitorid esomeprasool, omeprasool ja pantoprasool, mida kasutatakse seedetrakti reflukshaiguse raviks. Esomeprasool on omeprasooli s-enantiomeer, mida tuleb arvestada nende ravimijääkide keskkonnasiailduste hindamisel. Selles projektis kasutatud analüüsimeetodid ei suutnud enantiomeereomavahel eristada. Mesalasiini kasutatakse haavandilise koliidi ja teiste põletikuliste soolehaiguste raviks. Tüüpiline annus on 1,6–2,4 g päevas, mille tulemuseks on ravimi üsna suur üldine tarbimine, kuigi mesalasiini tarbivate inimeste osakaal on väiksem kui näiteks prootonpumba inhibiitoreid kasutavate inimeste arv. Olsalasiin on molekul, mis koosneb kahest mesalasiini molekulist ja sulfasalasiinist, mida kasutatakse sarnastel näidustustel ning mis metaboliseerub organismis osaliselt mesalasiiniks. Mesalasiini keskkonnatasemete hindamisel tuleks arvesse võtta sulfasalasiini ja olsalasiini tarbimisstatistikat. Mesalasiin oli 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulgas Soomes, Rootsis ja Saksamaal.

Hormoonid

Käesolevas projektis uuritud hormoonid olid 17-α-etinüülöstradiool (EE2), 17-β-östradiool (E2), östriool, östroon, noretisteroon, progesteroon ja testosteroon. Üheski vaatluse all olnud riigis ei mainitud östrooni tarbimist, mis viitab sellele, et nimetatud riikides ei ole östrooni sisaldavad ravipreparaadid kättesaadavad. Nagu paljud selles projektis uuritud hormoonid, on ka östroon inimestel ja loomadel loomulikult esinev hormoon. Viljakas eas naistel jääb östrooni keskmine tase vahemikku 0,45–1 nmol/ööpäevas, sõltuvalt menstruaaltsükli staadiumist. Meestel on östrooni keskmine tase 0,6 nmol/ööpäevas.

EE2 on paljudes rasestumisvastastes preparaatides kasutatav komponent. Seda müüakse rasestumisvastaste pillide, plaastrite ja tuperõngastena. EE2 kogutarbimine kilogrammides on üldiselt üsna väike, seda tänu asjaolule, et soovitud tõhususe saavutamiseks vajalik hormoonide kogus on väga väike. Östriool on saadaval nii suukaudsete ravimvormidena kui ka tupekreemi ja suposiitidena. Noretisterooni müüakse suukaudsete ravimitena, kuid seda on saadaval ka hormoonasendusraviks näidustatud plaastritena. Plaastrite kasutamise ajal imendub 6–18% noretisteroonist ja ülejäänu püsib plaastris, mis visatakse ära. Noretisteroon metaboliseerub osaliselt EE2-ks, mille tulemusena on doos suukaudsel manustamisel 4–6 mikrogrammi EE2/1 mg noretisterooni.

Ka teisi hormoone on saadaval erinevates ravimvormides, näiteks suukaudsete, paiksete ja süsteravimitena. Nende ravimijääkide keskkonna sisalduste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta ainevahetust ja mainitud hormoonide normaalset eritumist inimorganismist. Näiteks on inimorganismi endogenne testosterooni tase meestel ligikaudu 3,7 mg/ööpäevas ja naistel 0,4 mg/ööpäevas. Hormoonid ei jõudnud üheski riigis 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulka.

Ainevahetushaiguste ravimid

Projektis uuritud ainevahetushaiguste ravimite toimeained olid II tüübi diabeedi puhul kasutatav metformiin, lipiidisisalduse langetamiseks kasutatavad atorvastatiin, simvastatiin, besafibraat ja gemfibrosiil ning podagravastane ravimi toimeaine allopurinool. Metformiin on ülekaalukalt enimtarbitud suukaudne diabeediravim. Päevane annus võib ulatuda kuni 3 g-ni päevas ning et II tüübi diabeet on levinud seisund, siis see selgitab üsna suurt kogutarbimist. Statiinid on hüperkolesteroleemia puhul esmane ravim. Atorvastatiin ja simvastatiin kuuluvad arstide poolt kõige sagedamini määratud statiinide hulka. Teisi üldkasutatavaid statiine, nagu rosuvastatiin, pravastatiin, lovastatiin ja fluvastatiin, käesolevas projektis ei vaadeldud. Fibraate kasutatakse hüperkolesteroleemia raviks mõnedes eriolukordades ja siis, kui puudub taluvus statiinide suhtes. Selles projektis vaadeldi fibraatidest besafibraati ja gemfibrosiili. Projektis ei uuritud üht sagedamini kasutatavat fibraati fenofibraati. Allopurinool on esmane ravim podagrana väljenduva hüperurikeemia ravis. Teisi hüperurikeemia raviks kasutatavaid ravimeid, nagu febuksostaat, probenetsiid või bensbromaroon, selles projektis ei analüüsitud.

MSPVRd ja valuvaigistid

Projektis käsitletud mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRd) ja muud valuvaigistid on atsetüülsalitsüülhape, kodeiin, diklofenak, ibuprofeen, ketoprofeeni naprokseen, oksükodoon, paratsetamool ja tramadool. Need on tavaliselt saadaval mitmetes erinevates kombineeritud preparaatides ja erinevates ravimvormides, näiteks süstide, suukaudsete ravimite, paiksete kreemide, geelide või pihustitena. Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite hulgas oli ibuprofeen selle projekti jaoks kogutud andmetes ülekaalukalt enimtarbitud ravimi toimeaine. Ibuprofeen kuulus 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulka kõigis riikides. Diklofenakki kasutatakse laialdaselt paiksetes ravimites ning näiteks ligikaudu 65% müüdud diklofenakist Soomes tuleneb paiksetest ravimitest. Paiksete diklofenakki sisaldavate preparaatide puhul ei ole DPD-d määratletud ning seetõttu ei ole tarbimisandmed täielikud, kui need on teisendatud ainult DPD-st. Diklofenak jõudis 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulka kahes riigis, Lätis ja Eestis. Naprokseen oli enimtarbitud ravimi toimeainete seas 3 riigis: Soomes, Rootsis ja Eestis. Ketoprofeeni puhul on saadaval ka deksketoprofeen, mis on ketoprofeeni s-enantiomeer. Paratsetamooli soovitatakse esmaseks valu ja

palaviku raviks lastel, rasedatel ja eakatel ning pikaajaliste haigusseisundite puhul nagu artriit. Paratsetamool on saadaval eraldi ja kombineerituna. Paratsetamool kuulub 10 enimtarvitatud ravimi toimeaine hulka kõigis riikides peale Saksamaa. Saksamaa andmed sisaldasid ainult hüvitatud hinnaga ravimeid ning on võimalik, et kuivõrd paratsetamooli ostetakse enamasti ilma retseptita, siis seetõttu ei kajastu see Saksamaa andmetes. Atsetüülsalitsüülhapet (aspiriini) kasutatakse valu ja palaviku korral, kuid väiksemates annustes ka südame-veresoonkonna haiguste ennetamise näidustuste korral. Annuste erinevuse tõttu on palaviku ja valu DPD 3 g päevas, samas kui südame-veresoonkonna näidustuste DPD on üks ühikannus, mis võib sõltuvalt preparaadist olla näiteks 50 mg, 100 mg või 250 mg. Atsetüülsalitsüülhape jõudis samuti 10 enimtarbitud ravimi toimeaine hulka kõigis riikides peale Saksamaa.

Muud kardiovaskulaarravimid

Muud projektis uuritud kardiovaskulaarravimid on beetablokaatorid atenolool, bisoprolool, metoprolool, nebivolool ja sotalool. Dipüridamooli kasutatakse kardiovaskulaarhaiguste ennetamisel ja varfariini süvaveenide trombemboolia ravis ja ennetamisel. Furosemiid on diureetikum, mida kasutatakse vedeliku kogunemise vähendamiseks nt südamepuudulikkuse tõttu. Metoprolool oli 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulgas Rootsis, Saksamaal, Lätis ja Eestis. Teised selle ravimrühma toimeained ei jõudnud 10 enimtarbitud ravimi toimeaine hulka.

Psühhotroopsed ravimid

Projektis uuriti järgmisi psühhiaatrilistel näidustustel kasutatavaid ravimi toimeaineid: antidepressandid tsitalopraam, sertraliin ja venlafaksiin, antipsühhootilised ained olansapiin, kvetiapiin ja risperidoon ning bensodiasepiinid oksasepaam ja temasepaam. Tsitalopraam, sertraliin ja venlafaksiin on ühed sagedamini määratavad antidepressandid. Estsitalopraam on tsitalopraami s-enantiomeer ja seda tuleks arvesse võtta tsitalopraami keskkonnasisalduste hindamisel. Bensodiasepiinide tarbimise ja keskkonnakontsentratsioonide hindamisel tuleb tähele panna, et oksasepaam on paljude teiste bensodiasepiinide (nt diasepaam ja temasepaam) laguprodukt ja temasepaam on diasepaami vähemtähtis laguprodukt. Ükski selle rühma ravimitest ei jõudnud üheski riigis 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulka.

Kofeiin

Ühena ravimi toimeainetest kaasati käesolevasse projekti kofeiin. Samas ei pruugi ravimitest pärineva kofeiini kogus olla teiste lähteallikatega võrreldes märkimisväärne. Mõnedes riikides, nt Soomes, ei ole alates 2016. aastast registreeritud ühtegi ravimit, milles kofeiin oleks esmane toimeaine. Teisalt on kohvi tarbimine näiteks Rootsis ja Soomes 9-10 kg/in/aastas (üks tass kohvi sisaldab 80 mg/dl kofeiini; 1 kg = 130 tassi), mille tulemusena tarbitakse igal aastal kohviga rohkem kui mitusada tonni kofeiini. Lisaks on kofeiini tarbimine koolajookide, energiajookide, šokolaadi jne näol tõenäoliselt märkimisväärne, võrreldes ravimitega. Ravimitest tulenev kofeiin ei jõudnud üheski riigis 10 enim tarbitud ravimi toimeaine hulka.

Arutelu müügistatistika üle

Ravimitarbimise andmeid kajastatakse sageli defineeritud päevadooside arvuna 1000 inimese kohta ööpäevas (DPD/1000/ööpäevas). Paljude ravimite jaoks on välja töötatud DPD-väärtused, mis kirjeldavad ravimi kõige tavapärasemat ööpäevast annust vastavalt kasutamisnäidustusele (ATC-kood). Need väärtused on avaldatud nt Maailma Terviseorganisatsiooni poolt (WHO 2018). DDD/1000/ööpäevas väärtused saab seega teisendada massiks (nt kg/aastas) valemi (1) abil.

(1) $$C_m = C_{DPD} \times Rahvastik \times 365 \times DPD \times 10^{-6}$$

kus
C_m = Müüdud kogus väljendatuna massina (kg)
C_{DPD} = Müüdud kogus defineeritud päevadooside arvuna (DPD)
$Rahvastik$ = Rahvaarv
DPD = Defineeritud päevadoos (g)

Siiski on mitu ainet, mille DPD-väärtused on esitatud mõne muu kui massiühikuna või mille kohta puuduvad DPD-väärtused. Sellist tarbimisinfot, mis on esitatud DPD-vormingus, ei saa massiks teisendada. Sama probleem tekib ka kombineeritud preparaatides kasutatavate ravimi toimeainete

puhul, kuna selliste ravimite kasutuse kohta on harva antud DPD-väärtused, ja kui need on antud, siis viitavad need tavaliselt ainult ühele mitmest ravimi toimeainest. Sageli võib kombineeritud preparaatide DPD-väärtus viidata ühikutele, näiteks tablettide arvule. Samas on kombineeritud preparaate tavaliselt saadaval erineva tugevusega tablettidena.

Selle probleemi näitlikustamiseks võrreldi Fimea müügiregistrist CWPharma projekti jaoks arvutatud tarbimisväärtusi väärtustega, mis arvutati avalikult kättesaadavate DPD-väärtuste massiks teisendamise teel. Tulemusi on kujutatud joonisel 4.2. Soomes 10 enimmüüdud ravimi toimeaine hulgas on viis ravimi toimeainet, mille puhul erinevus kahe andmestiku vahel on < 1%. Atsetüülsalitsüülhappe puhul ulatub aga erinevus kuni > 80%. Selle preparaatide rühma massiarvutuste erinevus oli kõige silmatorkavam atsetüülsalitsüülhappe, losartaani, valsartaani ja metformiini puhul. Atsetüülsalitsüülhapet kasutatakse tavaliselt kombineeritud preparaatides. Kuna ATC-koodid, näiteks ATC B01AC30 kombinatsioonid, ei viita otseselt atsetüülsalitsüülhappele, tuleb hoolikalt läbi vaadata kõik olemasolevad ATC-koodid, et koguda arvutuste jaoks kokku kõik võimalikud atsetüülsalitsüülhapet sisaldavad preparaadid. Losartaani ja valsartaani kasutatakse sageli hüdroklorotiasiidiga kombineeritult. Nimetatud kombineeritud preparaatide puhul on DPD tavaliselt üks tablett, kuid sõltuvalt preparaadist võib tablett sisaldada 50–100 mg losartaani või 80–320 mg valsartaani. Metformiini puhul ei olnud käesoleva aruande koostamise ajal DPD-väärtust mitme metformiini sisaldava kombineeritud preparaadi kohta määratletud, mistõttu jäeti need preparaadid avaldatud DPD tarbimisväärtuste põhjal teisendatud müüginumbritest välja.

Andmeid projekti valitud 83 ravimi toimeaine tarbimise kohta koguti kõigist Läänemere riikidest. Foto: Helene Ek Henning, CAB.

Joonis 4.2. Hulgimüügi andmete ja DPD-vormingus avaldatud tarbimisandmete põhjal arvutatud müüginumbrid.

4.2.2 Veterinaarravimite tarbimine

Projekti valitud 83-st ravimi toimeainest 9 kasutatakse peamiselt veterinaartervishoius. Nende hulka kuulusid MSPVR karprofeen, parasiidivastased ravimid emamektiin, fenbendasool, ivermektiin ja toltrasuriil ning antibiootikumid florfenikool, tiamuliin ja tülosiin. Ivermektiini kasutatakse ka inimtervishoius, kuid selle tarbimine on tõenäoliselt üsna piiratud. Mitmed ravimid, mida kasutatakse peamiselt inimestel, on heaks kiidetud ka veterinaartervishoius kasutamiseks. Veterinaarmeditsiinis kasutatakse vähemalt doksütsükliini, linkomütsiini, sulfadiasiini, sulfametoksasooli, tetratsükliini, furosemiidi, esomeprasooli, omeprasooli ja ketoprofeeni. Mõnda neist kasutatakse veterinaarias isegi suuremates kogustes kui inimeste ravis. Sellised on näiteks ketoprofeen ja sulfadiasiin Soomes, trimetoprim ja sulfadiasiin Rootsis ning doksütsükliin, tetratsükliin ja omeprasool + esomeprasool Lätis. Linkomütsiini kasutatakse inimtervishoius ainult Lätis, seega tuleneb suurem osa tarbimisest Läänemere piirkonnas veterinaarsest kasutusest.

Veterinaarravimite tarbimisandmeid oli raskem leida kui inimravimite tarbimisandmeid. Mõnede riikide puhul olid kättesaadavad ainult andmed veterinaarantibiootikumide kasutamise kohta ning needki üksnes erinevate antibiootikumide rühmade ja mitte konkreetse ravimi toimeaine kohta. Mõned andmed veterinaarravimite kohta saadi HELCOMi andmekogumise käigus veterinaarravimite kasutamise ja kasutamata veterinaarravimite käitlemise kohta, mis viidi läbi aastatel 2018–2019. Andmekogumise küsimustik koostati CWPharma projekti raames. Küsimustikule antud vastustes esitati ka andmed täiendavate veterinaarravimite kohta, mida käesolevas projektis ei uuritud. Järgnevates tabelites on kokku võetud olemasolevad andmed veterinaarravimite tarbimise kohta preparaatide puhul, mille kohta märgiti, et ravimit on veterinaartervishoius tarbitud vähemalt 1 kg/aastas.

Tabel 4.1. Projekti CWPharma valitud, peamiselt veterinaarravimites kasutatavate ravimi toimeainete (9) tarbimine (kg) veterinaartervishoius.

Country	Year	Florfenicol	Tiamulin Hydrogen-fumarate	Tylosin	Lincomycin	Fenbendazole	Toltrazuril	Carprofen	Emamectin-benzoate	Ivermectin
Finland	2015	72	23	518	116	1760	190	256	1	20
	2016	55	13	468.4	73	1586	199	274	1	14
	2017	97	14	341.1	258	1468	268	262	1	12
Sweden	2015	0	153	320	0	440	85	421	-	-
	2016	0	143	328	0	519	85	417	-	-
	2017	0	76	379	0	616	183	392	-	-
Latvia	2015	7	655	533	21	-	-	-	-	-
	2016	12	556	328	9	-	-	-	-	-
	2017	14	846	415	32	-	-	-	-	-
Estonia	2015	8	931	142	311	39	46	16	0	-
	2016	14	728	81	127	43	44	15	0	-
	2017	27	692	44	154	58	50	18	0	-
Denmark*	2015	1224	9754	7197	2329	-	-	-	-	-
	2016	1351	9647	7 926	2061	-	-	-	-	-
	2017	1481	9315	9203	2270	-	-	-	-	-
Lithuania*	2017	112	279	451	198	-	-	-	-	-
Poland*	2017	7752	37 789	19 807	6835	2159	698	259	-	-

*Data derived from the overview of the results of the HELCOM questionnaire on veterinary medicines

Tabel 4.2 Kättesaadavad andmed CWPharma projekti valitud, peamiselt inimravimites kasutatavate ravimi toimeainete tarbimise (≥ 1 kg/aastas) kohta veterinaartervishoius (kg).

	Doxycycline	Sulfadiazine	Sulfamethoxazole	Telmisartan	Trimethoprim	Omeprazole/esomeprazole	Tetracycline	Furosemide	Ketoprofen	Progesterone
Finland										
2015	42	1761	10	0	376	54	0	24	646	21
2016	2	1745	1	0	364	54	0	24	637	21
2017	2	1714	0	0	362	60	0	25	642	21
Sweden										
2015	43	695	0	1	208	21	-	-	-	-
2016	37	654	0	1	208	40	-	-	-	-
2017	66	636	0	2	205	90	-	-	-	-
Latvia										
2015	1230	70	-	-	65	368	220	-	-	-
2016	711	71	-	-	47	384	247	-	-	-
2017	806	48	-	-	40	390	188	-	-	-
Lithuania*										
2017	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Denmark*										
2015	17 745	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	16 990	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2017	10 955	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Data derived from the overview of the results of the HELCOM questionnaire on veterinary medicines.

4.3 Järeldused

Täielikud tarbimisandmed olid kättesaadavad ainult nelja Läänemere riigi kohta (Eesti, Soome, Läti, Rootsi) kaheksast. Paljudel juhtudel ei ole andmed kilogrammides kättesaadavad, vaid need tuleb teisendada DPD-vormingus andmetest (Taani, Saksamaa, Leedu). Sellega kaasnevad probleemid, sest teisendamine ei ole võimalik teatavate preparaatide, näiteks kombineeritud või paiksete preparaatide puhul. Paljude preparaatide tarbitud kogused võivad seetõttu osutuda alahinnatuks. Saksamaa puhul olid andmed kättesaadavad vaid hüvitatud hinnaga preparaatide kohta, mistõttu käsimüügiravimid jäid statistikast välja. Paratsetamool ja atsetüülsalitsüülhape, mis olid kõigis teistes riikides kümne enimtarbitud ravimi toimeaine hulgas, Saksamaal esikümnesse ei jõudnud. See võib olla tingitud asjaolust, et enamik neist ravimitest ostetakse käsimüügist.

Soovitatav on, et Läänemeremaad ei teeks riiklikku ravimistatistikat avalikult kättesaadavaks mitte ainult DPD-vormingus, vaid ka ravimi toimeainete kogusena kilogrammides, mis hõlmaks sealhulgas ka kombineeritud preparaate ja paikseid ravimforme. Statistika peaks kajastama kõiki ravimeid, olenemata sellest, kas nende ostuhinda hüvitatakse. Samuti tuleks teadusuuringute eesmärgil teha avalikult kättesaadavaks veterinaarravimite tarbimise andmed kilogrammides kõigi ravimi toimeainete, kuid eelkõige antibiootikumide kohta.

Tarbimisandmete kasutamisel konkreetsete ravimijääkide koguse hindamiseks keskkonnas tuleb arvesse võtta mitut tegurit. Kui tarbimine teisendatakse DPD-vormingust, võib sellega kaasneda tarbitud koguse oluline alahindamine, juhul kui ravimi toimeaineid kasutatakse kombineeritud preparaatides või nt paiksete ravimvormidena, plaastrite ja rõngastena. DPD-väärtus võib olla erinev ka ettenähtud kasutusviisist tulenevalt, nagu atsetüülsalitsüülhappe puhul. Samuti tuleb üle vaadata stereoisomeerid (enantiomeerid), mis on sageli liigitatud erineva ravimi toimeainena, ning kuna mõned ravimi toimeained metaboliseeruvad uuteks toimeaineteks, tuleb arvesse võtta ka ravimite metabolismi. Sobivate näidistoimeainete valikul näiteks ravimite käitumise modelleerimisel tuleks valida üldkasutatavad ravimid, mille preparaadis on peamiselt üks ravimi toimeaine ja mis ei metaboliseeru olulisel määral. Hea näide sellisest ravimi toimeainest on metformiin. Kui ravimijäägi valiku aluseks on tegurid nagu keskkonnamürgisus, tuleks ravimi toimeaine tarbimisandmeid hoolikalt hinnata. Lisaks teiste lähtetoimeainete stereoisomeeridele ja ainevahetussaadustele tuleb kaaluda ka teisi lähteallikaid, näiteks hormoonide loomulikku eritumist inimestelt ja loomadelt.

Veeproovide kogumine Soome uuringualal. Foto: Lauri Äystö, SYKE.

5 Ravimijääkide sisaldused keskkonnas Läänemere piirkonnas

5.1 Ravimijääkide sisaldused siseveekogudes ja rannikuvetes

5.1.1 Meetodid

Pinnavee proovid võeti kuuelt uuringualalt kuues riigis (vt 2. peatükk). Iga uuringuala koosnes mitmest proovivõtukohast, mida on kirjeldatud kui ravimijääkide lähteallikatest (nt reoveepuhastitest) ülesvoolu või allavoolu asuvaid. Merevee proovid võeti jõgede suudmealadelt või RVP väljalaskude mõjupiirkondadest. Uuringualad esindasid inimtegevusest mõjutatud piirkondi, kus ravimitest põhjustatud võimalikud keskkonnariskid olid hinnatud riigi keskmisest suuremaks. Proovivõtukohti on ülevaatlikult kujutatud joonisel 5.1.

Joonis 5.1. Ülevaade pinnavee proovivõtukohtadest ning nende jaotumine sisemaa ja rannikualade vahel. (Allikad: valgala: HELCOM 2018; jõed ja järved: European Commission - JRC 2007)

Kõigist kohtadest võeti proove kahel korral, Soomes asuv Vantaanjoe jõet võeti proove kolmel korral, sest kahes esimeses proovis põhjustasid äärmuslikud voolutingimused (suur üleujutus 2017. aasta sügisel ning äärmiselt väike vooluhulk 2018. aasta suvel ja sügisel) ebatüüpilisi ravimijääkide kontsentratsioone. Kõik proovid võeti punktproovidena. Proovivõttu kirjeldav info on toodud tabelis 5.1. Keemiliste analüüside meetodeid on kirjeldatud 3. peatükis.

Paljude ravimijääkide puhul esines aeg-ajalt suuri tippkontsentratsioone ning selleks, et vältida kallutatud hinnangu andmist ravimijääkide kontsentratsioonidele jõgede vees, on mediaankontsentratsioonid toodud koos miinimum- ja maksimumväärtustega. Rannikuvee proovide piiratud arvu tõttu arvutati mediaanide asemel ravimijääkide keskmised kontsentratsioonid riikide lõikes. Kuna määramispiirid erinesid märkimisväärselt ravimijääkide lõikes ning mingil määral ka

merevee ja magevee proovide lõikes, võeti kõigis arvutustes alla määramispiiri jäänud kontsentratsioonide väärtuseks null.
Leitud ravimijääkidest põhjustatud võimalikku riski hinnati riskikoefitsiendi (RQ) arvutamise teel, vt 9. peatükk. Riskikoefitsiendi väärtused, mis ületavad ühte (1), näitavad keskkonnariski. Igas veeproovis leitud kõigi ravimijääkide riskikoefitsiendid summeeriti, selleks et hinnata kõigi leitud ühendite ligikaudset kombineeritud mõju.

Tabel 5.1. Proovide arv ja maht, proovide võtmise sügavus ja proovivõttu kirjeldav info.

Country	Number of samples (inland + coast)	Sampling depth	Subsamples (number x volume)	Notes
DE	6 + 4	1 m	6 x 500 mL	Sampling carried out using a standard water sampler (Ruttner, 1 L).
EE	4 + 2	Inland: 1 m Coast: 0.5 m	Inland: 64-96 x 50 mL Coast: 6 x 500 mL	Inland water samples were taken as time-proportionate composites.* Grab samples were taken using a bathometer.
FI	13 + 12	Inland: 0.3 – 1 m Coast: 1 – 25 m	Inland: 3 x 1 000 mL Coast: 2 x 1 000 mL	Samples were taken using a 2 L Limnos water sampler.**
LV	14 + 4	Inland: 0.5–1 m Coast: 1 / 12 m	Inland: 4 x 800 mL Coast: 2 x 1000 mL	Samples were taken using a horizontal bathometer.
PL	4 + 2	0.2–0.5 m	8 x 500 mL	Samples were taken using a bucket sampler.
SE	14 + 2	Inland: 1 m Coast: 1 / 10 m	2 x 1 000 mL	Samples were taken using a horizontal bathometer.

* Subsamples were taken every 15 minutes, using a composite sampler (MAXX TP6). Number of subsamples varied because of sampler malfunctioning due to cold weather.
** During winter sampling in estuary and coastal sites, the sampler froze several times between samples, and had to be rinsed with hot water to melt the ice.

5.1.2 Tulemused ja arutelu

5.1.2.1 Täheldatud ravimijäägid ja nende kontsentratsioonid

Kõik mõõdetud kontsentratsioonid on toodud lisas 3. Kõigis proovides analüüsiti 53–59 ravimijääki ja leitud ühendite arv ühes proovis jäi vahemikku 8–49. Kõigist 63-st analüüsitud ravimijäägist leiti vähemalt ühes proovis 60 ravimijääki. Suur avastamissagedus (DF) oli osaliselt tingitud analüüsimeetodi madalatest määramispiiridest (LOQ). Mitmete ühendite määramispiir oli madalam kui 1/1000 9. peatükis (vt tabel 5.2) tuletatud prognoositav toimeta kontsentratsioonist (PNEC). Kõigi ravimijääkide, v.a tsiprofloksatsiini (antibiootikum) ja östrooni (hormoon) puhul olid määramispiirid madalamad kui PNEC-väärtus. Madalad määramispiirid võimaldasid analüüsitud ühenditega seotud riske usaldusväärselt hinnata.

Järgnevates alapeatükkides on kontsentratsioonitasemeid analüüsitud ravimrühmade kaupa. Peatüki lõpus on kokkuvõtlik tabel (tabel 5.2) iga ravimijäägi avastamissageduste ja kontsentratsioonidega.

Hormoonid

Kõiki nelja uuritud hormooni avastati nii siseveekogude pinnavees kui ka rannikuvetes. Kõige sagedamini leitud hormoon nii siseveekogudes kui rannikuvetes oli noretisteroon, mida leiti 62%-s siseveekogude ja rannikuvee proovidest. Kõige harvemini avastatud hormoon siseveekogudes oli östroon ja rannikuvetes progesteroon, mille avastamissagedused olid vastavalt 25% ja 35%. Kõigi hormoonide kontsentratsioonide vahemikud on joonistel 5.2 ja 5.3 ning tabelis 5.2.

Noretisterooni 95-protsentiili väärtus oli siseveekogudes 2,1 ng/l ja rannikuvetes 1,1 ng/l. Noretisterooni kasutatakse rasestumisvastastes pillides, hormoonasendusravis ja günekoloogiliste häirete ravis.

Östrooni kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus siseveekogudes ja rannikuvetes oli vastavalt 7,2 ja 5,1 ng/l. Östrooni ei leitud Rootsist võetud proovides, samas oli see ainus Eesti rannikuvetes leitud hormoon. Suurimad östrooni kontsentratsioonid (5,9–10 ng/l) mõõdeti Soomes Vantaanjoe jões päeval, mil vooluhulk jões oli umbes pool aasta keskmisest vooluhulgast. Samas kohas jäid kontsentratsioonid suure vooluhulga tingimustes alla avastamispiiri (0,70 ng/l). Läänemereestuaarides täheldati suurimat östrooni kontsentratsiooni Warnow jõe suudmealalt suvel võetud proovis.

Östrooni puhul täheldatud kontsentratsioonid olid üsna lähedal ELi jälgimisnimekirja seireandmete tulemustele (Loos et al. 2018), kus 1358 proovi mediaankontsentratsioon oli 2,5 ng/l ja 95protsentiili väärtus 5,6 ng/l (vt tabel 5.5). Östroon on loomulikult esinev hormoon inimestel ja teistel imetajatel. Seda on saadaval ka ravimina, kuid tarbimisstatistika kohaselt ei müüda seda Baltikumi turul. Seetõttu on leiud tõenäoliselt seotud loomuliku eritumisega.

Östroon ja noretisteroon ületasid neile seatud PNEC-väärtusi nii siseveekogudes kui ka rannikuvetes (vastavalt 0,008 ng/l ja 0,50 ng/l). Noretisterooni kontsentratsioon ületas PNEC-väärtust 33%-s proovidest. Östrooni määramispiir oli käesolevas uuringus määratud PNEC-väärtusest kõrgem ja seetõttu olid kõik leitud kontsentratsioonid PNEC-väärtusest suuremad. ELi veepoliitika kohaselt on östrooni PNEC-väärtus 3,6 ng/l ehk 450 korda suurem (Loos et al. 2018). Seda ületati 12%-s pinnavee proovidest. Leitud ületamised annavad selgelt märku hormoonidest põhjustatud keskkonnariskidest.

Joonis 5.2. Hormoonide mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna riikide siseveekogudes.

Joonis 5.3. Hormoonide keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon)Läänemere piirkonna rannikuvetes.

Antibiootikumid

Siseveekogudes jäid avastamissagedused vahemikku 0% (tsiprofloksatsiin, n = 2 ja sulfadiasiin, n = 53) kuni 100% (erütromütsiin, n = 2) (joonis 5.4). Rannikuvetes jäid nende ravimijääkide avastamissagedused vahemikku 4% (ofloksatsiin, n = 24) kuni 65% (flukonasool, n = 26) (joonis 5.5). Sulfadiasiini määrati ainult kolmes rannikuvee proovis ja tsiprofloksatsiini määramispiir oli kõrgem kui sellele seatud PNEC-väärtus.

Poolast võetud jõevee proovides olid flukonasooli (200 ng/l), klaritromütsiini (42 ng/l), trimetoprimi (12 ng/l) ja linkomütsiini (4,8 ng/l) mediaankontsentratsioonid suuremad kui teistes riikides (joonis 5.4). Viiest eespool nimetatud antibiootikumist leiti nelja kõigis Poola jõevee proovides (n = 4), trimetoprimi ainult peale RVP võetud proovides. Suurim antibiootikumide kontsentratsioon (590 ng/l) määrati klaritromütsiini puhul Poolas Rokitnica jõel allavoolu asunud proovivõtukohas.

Rannikuvetes jäid kõigi uuritud antibiootikumide keskmised kontsentratsioonid proovivõtukohtade lõikes alla 12 ng/l (joonis 5.5). Kõige suuremad kontsentratsioonid mõõdeti tetratsükliini ja doksütsükliini (23 ng/l) summaarse kontsentratsiooni puhul Bråvikenis (Rootsi) võetud proovis ja erütromütsiini (20 ng/l) puhul proovis, mis võeti Soome rannikualal 14 m sügavusel talvise proovivõtu käigus (märts).

Joonis 5.4. Antibiootikumide mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Joonis 5.5. Antibiootikumide keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna merevees.

26-s proovivõtukohas 36-st leiti talvise proovivõtuetapi käigus rohkem antibiootikume kui suvel, kui indikaatoritena kasutati leitud ravimijääkide arvu ja antibiootikumide summaarset kontsentratsiooni. Kuues kohas näitasid mõlemad indikaatorid erinevat käitumist, samas kui ülejäänud neljas kohas ei olnud tulemused selged (puudusid erinevused aastaaegade lõikes või andsid kahel talvisel proovivõtul Vantaanjoest erinevatel lahjendustingimustel võetud proovid vastukäivaid tulemusi).

Klaritromütsiini kontsentratsioon ületas PNEC-väärtust (3,9 ng/l) 45%-s siseveekogudest võetud proovidest. Ületamisi avastati kõigist partnerriikidest, välja arvatud Rootsist võetud proovides. PNEC-väärtust ületati kõige sagedamini Poolas ja Soomes, kus ületamiste sagedus oli vastavalt 100% (n = 4) ja 85% (n = 13). Soome uuringualal ületati PNEC-väärtust kõigis siseveekogudest võetud proovides teise (6/2018) ja kolmanda (11/2018) proovivõtuetapi ajal, mis toimus väikese vooluhulga tingimustes. Klaritromütsiin ületas sellele seatud PNEC-väärtust ainult ühes rannikuvee proovis, mis võeti Vantaa jõe suudmest kolmanda proovivõtuetapi ajal. ELi veepoliitika raames kasutatavat PNEC-väärtust (120 ng/l, Loos et al. 2018) ületati ainult ühes proovis, mis võeti 2017. aasta novembris Błonie RVP juures Rokitnica jõest Poolas.

Klaritromütsiini mediaankontsentratsioon ELi jälgimisnimekirja andmetes oli 15 ng/l ja 95-protsentiili väärtus 130 ng/l (n = 7443) (Loos et al. 2018). Käesolevas uuringus oli siseveekogude keskmine kontsentratsioon sellest umbes viiendik (3,2 ng/l), samas kui 95_protsentiili väärtus (100 ng/l) jäi samasse suurusjärku Loos et al. (2018) poolt kirjeldatuga (vt tabel 5.5).

Ofloksatsiin ületas aegajalt sellele seatud PNEC-väärtust (20 ng/l) siseveekogude pinnavees Lätis, Poolas ja Rootsis, ületamiste üldsagedus oli 15%. Suurim arv PNEC-väärtuse ületamisi avastati Rootsis (5 proovi 14-st), mis kõik esinesid esimese proovivõtuetapi käigus (12/2017). Tetratsükliini ja doksütsükliini summaarne kontsentratsioon ületas doksütsükliini PNEC-väärtust (37 ng/l), kuid mitte tetratsükliini PNEC-väärtust (1730 ng/l) Rootsist (Stångåni jõe ülemjooksulsvoolu) võetud proovis.

Epilepsiavastased ained

Pinnavee proovides avastati kõiki uuritud epilepsiavastaseid aineid (joonised 5.6 ja 5.7). Siseveekogude pinnavees jäid avastamissagedused vahemikku 25% (primidoon, n = 55) kuni 98% (karbamasepiin, n = 55) ja rannikuvetes 19% (levetiratsetaam, n = 26) kuni 100% (karbamasepiin, n = 26 ja gabapentiin, n = 3; gabapentiini analüüsiti ainult ühes Soomest ja kahes Rootsist võetud rannikuvee proovis).

Ravimijääkide mediaankontsentratsioonid siseveekogudest võetud proovides jäid vahemikku < LOQ (levetiratsetaam ja primidoon) kuni 3,7 ng/l karbamasepiini ja 82 ng/l gabapentiini puhul (joonis 5.6). Suurimad mediaankontsentratsioonid leiti siseveekogudest võetud proovides gabapentiini (900 ng/l), karbamasepiini (620 ng/l) ja primidooni (12 ng/l) Poolast võetud proovides ning levetiratsetaami puhul (9,4 ng/l) Saksamaalt võetud proovides. Suurim epilepsiavastaste ainete kontsentratsioon (1 900 ng/l) määrati gabapentiinis Poolas Rokitnica jõel allavoolu jäänud proovivõtukohas.

Rannikuvetes oli epilepsiavastaste ainete kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus 33 ng/l. Karbasamasepiini ja gabapentiinimediaankontsentratsioonid , mida leiti kõigis rannikuvee proovides, olid vastavalt 2,0 ng/l ja 82 ng/l. Epilepsiavastaste ainete kontsentratsioonid rannikuvetes on joonisel 5.7. Kõigi ühendite keskmised kontsentratsioonid jäid uuringualade lõikes peamiselt alla 7,0 ng/l, kuid suuremad väärtused määrati karbamasepiinis Poolas Vistula jões (35 ng/l) ja Saksamaal Peene jões (17 ng/l). Suurim karbamasepiini kontsentratsioon (60 ng/l) rannikuvetes määrati Poolas Vistula jõe suudmes.

Karbamasepiini 95-protsentiili väärtus siseveekogudes ja rannikuvetes oli vastavalt 440 ng/l ja 48 ng/l. Kõige suuremates kontsentratsioonides leiti nii siseveekogudes kui ka rannikuvetes epilepsiavastase aine gabapentiini jääke, mille kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus siseveekogudes oli 1 700 ng/l (mediaan 88 ng/l). Rannikuvee proovides jäi gabapentiini kontsentratsioon vahemikku 34–120 ng/l. Kuna gabapentiini analüüsiti ainult kolmes rannikuvee proovis, siis ranniku ja siseveekogude vee nõuetekohaseks võrdluseks läheb vaja rohkem andmeid. Gabapentiin oli varem määratletud kui ravimi toimeaine, mille jääkide kohta on väga vähe

sõeluuringu andmeid, arvestades selle suurt tarbimist (UNESCO & HELCOM 2017[6]). Keskmiseks kontsentratsiooniks Läänemere piirkonnas oli märgitud u 80 ng/l (UNESCO & HELCOM 2017), samal ajal kui Saksamaal varem registeeritud kontsentratsioonid ulatusid kuni 1 300 ng/l (UBA 2016). CWPharma projekti sõeluuringu etappide käigus avastatud kontsentratsioonid langevad nende tulemustega suuresti kokku.

Primidoon oli juba varem määratletud kui probleemne epilepsia ravi aine. Saksamaalt olid andmed selle kohta, et seal võetud proovides ulatus avastamissagedus 100%-ni (UNESCO & HELCOM 2017) ning avastamispiirid jäid vahemikku 1 ng/l kuni 5,7 ng/l. CWPharma projekti sõeluuringus oli üldine avastamissagedus 25%, kui määramispiir oli vahemikus 0,032 ng/l kuni 1,4 ng/l. Saksamaa rannikuvee proovides ulatus avastamissagedus 100%-ni, kuid proovide koguarv oli väga väike (n = 4). Arvestades aga, et primidooni aastas müüdav kogus Saksamaal ulatub hinnanguliselt 5 300 kilogrammini, samal ajal kui Soomes, Rootsis, Eestis, Lätis ja Leedus kokku müüakse seda < 100 kg, on mõistlik eeldada, et primidooni leidub Saksamaa vetes rohkem kui ülejäänud Läänemere piirkonnas.

Joonis 5.6. Epilepsiavastaste ainete mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

[6] UNESCO and HELCOM, 2017. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. UNESCO Emerging Pollutants in Water Series – No. 1, UNESCO Publishing, Paris.

Joonis 5.7. Epilepsiavastaste ainete keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna merevees.

Kõrgvererõhu raviained

Viiest uuritud hüpertensiooni ravi ainest leiti nelja vähemalt ühes pinnavee proovis, enalapriil oli ainus aine, mida ei leitud. Tuleb märkida, et rannikuvetes analüüsiti telmisartaani, valsartaani, eprosartaani, ramipriili ja enalapriili ainult kolmes proovis.

Siseveekogude pinnavees jäi leitud ainete avastamissagedus vahemikku 2% (amlodipiin, n = 55) kuni 67% (losartaan, n = 55) ja rannikuvetes 27% (kandesartaan, n = 26) kuni 69% (losartaan, n = 26). Kandesartaani ja losartaani leiti kõigis riikides. Amlodipiini leiti ainult ühes Rootsist võetud proovis.

Siseveekogudes oli hüpertensioonivastaste ainete rühma kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus 97 ng/l. Amlodipiini, kandesartaani, enalapriili, eprosartaani, irbesartaani ja ramipriili meediaankontsentratsioonid jäid alla määramispiiri. Losartaani, telmisartaani ja valsartaani mediaankontsentratsioonid olid vastavalt 1,1, 7,4 ja 10 ng/l.

Joonis 5.8. Kõrgvererühu raviainete mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Telmisartaani, valsartaani ja losartaani kontsentratsioonid olid mõnedel proovivõtukohtadel märgatavalt suuremad võrreldes teiste hüpertensioonivastaste ainetega (joonis 5.9). Irbesartaani (110 ng/l Saksamaal), telmisartaani (2 800 ng/l Poolas) ja losartaani (200 ng/l Soomes) suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid vastavalt 360, 150 ja 34 korda suuremad kui nende määratud mediaankontsentratsioonid. Sellegipoolest ei leitud üheski proovis ühegi analüüsitud hüpertensioonivastase aine puhul PNEC-väärtuse ületamisi.

Rannikuvetes oli hüpertensioonivastaste ainete üldise kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus 5,0 ng/l (joonis 5.10). Mediaankontsentratsioonid jäid alla 7,0 ng/l. Suurim kontsentratsioon (13 ng/l) mõõdeti kandesartaanis Rootsis Bråvikenis.

Joonis 5.9 Telmisartaani, valsartaani ja losartaani keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes. Proovivõtukohtade täisnimetused on toodud tabelis 5.2.

Joonis 5.10. Hüpertensioonivastaste ainete keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna merevees.

Astma- ja allergiaravimid

Kõiki viit uuritud astma- ja allergiaravimite toimeaine jääki leiti vähemalt ühes proovis. Siseveekogude pinnavees jäi avastamissagedus vahemikku 7% (mometasoonfuroaat, n = 55) kuni 80% (tsetirisiin, n = 55) ning rannikuvetes 15% (mometasoonfuroaat ja ksülometasoliin, n = 26) kuni 100% (tsetirisiin (n = 26) ja feksofenadiin (n = 3)). Tsetirisiin on antihistamiinne aine, mida kasutatakse näiteks heinapalaviku raviks.

Siseveekogudes oli astma- ja allergiaravimite toimeaine jääkide summaarse kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus 81 ng/l. Suurim mediaankontsentratsioon (1,8 ng/l) mõõdeti tsetirisiinis ja selle mediaankontsentratsioonid riikide lõikes jäid vahemikku 0,27 ng/l (Eesti) kuni 170 ng/l (Poola). Märkimisväärselt suured tsetirisiini kontsentratsioonid leiti Soomes 2018. aasta juunis (100–630 ng/l) ja Poolas 2017. aasta novembris (11–310 ng/l) ning 2018. aasta juulis (110–240 ng/l). Samades proovides olid märkimisväärselt suured ka feksofenadiini kontsentratsioonid võrreldes vastavate mediaankontsentratsioonidega.

Flutikasooni ja mometasoonfuroaadi avastamissagedus jäi alla 50%, üldine mediaankontsentratsioon jäi alla määramispiiri. Vaatamata väikesele avastamissagedusele ületas suurim määratud mometasoonfuroaadi kontsentratsioon (28 ng/l) sellele seatud PNEC-väärtust (14 ng/l). See ühekordne ületamine leiti Eestis enne Paidet Pärnu jõe proovivõtukohas teise proovivõtuetapi käigus (6/2018). Samast kohast talvel võetud proovis oli mometasoonfuroaadi kontsentratsioon 10 ng/l (0,75 PNEC-väärtusest).

Joonis 5.11. Astma- ja allergiaravimite toimeaine jääkide mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Rannikuvetes oli nelja astma- ja allergiaravimite toimeaine jäägi kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus 7,9 ng/l. Uuringualade lõikes jäi keskmine tsetirisiini kontsentratsioon, mida leiti kõigis proovides, vahemikku 0,03 ng/l (Riia rannik, Läti) kuni 22 ng/l (suudmeala Matinsilla juures,

Soome). Feksofenadiini kontsentratsioonid jäid kolmes analüüsitud rannikuvee proovis vahemikku 0,7–3,3 ng/l. Muude ühendite puhul jäid keskmised kontsentratsioonid proovivõtukohtade lõikes alla 0,82 ng/l.

Joonis 5.12. Astma- ja allergiaravimite toimeaine jääkide keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Seedetrakti- ja ainevahetushaiguste ravimid

Kõiki uuritud seedetrakti- ja ainevahetushaiguste ravimite toimeaine jääke leiti vähemalt ühes pinnavee proovis. Atorvastatiini analüüsiti üksnes kolmes rannikuvee proovis. Siseveekogudes analüüsiti mesalasiini ja simvastatiini ainult kahes Poolast võetud proovis ning neid leiti mõlemas proovis.

Siseveekogude pinnavees jäi avastamissagedus vahemikku 24% (besafibraat) kuni 87% (metformiin) ja rannikuvetes 27% (besafibraat) kuni 78% (mesalasiin). Metformiini kasutatakse II tüübi diabeedi ja mesalasiini põletikuliste soolehaiguste raviks. Atorvastatiini, besafibraati, gemfibrosiili ja simvastatiini kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks.

Siseveekogudest võetud proovides oli seedetrakti- ja ainevahetushaiguste ravimite toimeaine jääkide kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus 560 ng/l. Riikide lõikes jäi metformiini mediaankontsentratsioon siseveekogudes vahemikku 34 ng/l (Läti) kuni 260 ng/l (Poola). Metformiin ja gemfibrosiil olid selles ravimrühmas ainsad ravimi toimeained, mille jääke leiti kõigi riikide keskkonnas.

1 000 ng/l ületavad kontsentratsioonid mõõdeti Soomes ja Lätis atorvastatiinis ja metformiinis ning Rootsis metformiinis. Metformiini kontsentratsioon ületas seatud PNEC-väärtust (1 350 ng/l) Lätis (RQ 1,7, Pupla jõgi RVP-st allavoolu, mai) ning oli väga lähedal PNEC-väärtusele Rootsis (RQ 0,96, Doverni järv, juuni) ja Soomes (RQ 0,96, Vantaanjoki Nurmijärvi RVP-st allavoolu, november).

Joonis 5.13. Seedetrakti- ja ainevahetushaiguste ravimite toimeaine jääkide mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Rannikuvetes uuritud viie seedetrakti- ja ainevahetushaiguste ravimite toimeaine jäägi kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus oli 104 ng/l. Atorvastatiini leiti ainult ühes kolmest analüüsitud proovist ning selle kontsentratsioon oli 44 ng/l. Suurimad kontsentratsioonid mõõdeti metformiini (230 ng/l, Rootsi, Bråviken) ja mesalasiini (190 ng/l, Soome, Vantaanjoe suudmeala) puhul. Proovivõtukohtade lõikes jäid metformiini keskmised kontsentratsioonid vahemikku < LOQ (Riia rannik, Läti) kuni 130 ng/l (Bråviken, Rootsi). Mesalasiini puhul jäid keskmised kontsentratsioonid vahemikku < LOQ (Bråviken, Rootsi) kuni 160 ng/l (Pärnu jõgi, Eesti) (joonis 5.14).

Joonis 5.14. Seedetrakti- ja ainevahetushaiguste ravimite toimeaine jääkide keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna rannikuvetes.

MSPVRd ja valuvaigistid

Kõiki analüüsitud MSPVR-sid ja valuvaigisteid leiti nii siseveekogudes kui ka rannikuvetes. Kõigis riikides leiti kõiki MSPVR-sid ja valuvaigisteid, vaid kodeiini ei leitud Eestist siseveekogudes võetud proovides. Siseveekogude vees jäi avastamissagedus vahemikku 49% (ketoprofeen) kuni 98% (tramadool) ja rannikuvetes 19% (ketoprofeen) kuni 96% (tramadool). Tramadool on opioid, mida kasutatakse mõõduka valu raviks. Diklofenakki leiti 87% siseveekogude ja 92% rannikuvee proovidest. Diklofenakki kasutatakse valu ja põletikuliste haiguste raviks ning see on eelmise ELi veepoliitika raamdirektiivi jälgimisnimekirjas (2015/495/EL). MSPVR-de ja valuvaigistite mediaankontsentratsioonid siseveekogudes jäid vahemikku < LOQ (kodeiin, ketoprofeen ja oksükodoon) kuni 33 ng/l (diklofenak) (joonised 5.15 ja 5.16). Kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus aineterühmas oli 360 ng/l. Suurim mediaankontsentratsioon mõõdeti diklofenaki (33 ng/l) puhul, mille mediaankontsentratsioonid jäid riikide lõikes vahemikku 1,8 ng/l (Rootsi) kuni 1 400 ng/l (Poola). Kõige suurem diklofenaki kontsentratsioon (2 100–2 200 ng/l) leiti Poolas Błonie RVP-st allavoolu võetud proovis.

Diklofenak ületas seatud PNEC-väärtust (85 ng/l) 35%-s kõigist siseveekogude proovidest. PNEC-väärtuse ületamisi oli kõige sagedamini Poolas (75% proovidest (n = 4)) ja Soomes (62% proovidest (n = 13)). PNEC-väärtust ületati aeg-ajalt kõigis Soome siseveekogude proovivõtukohtades ja kõigis proovides, mis võeti kolmanda proovivõtuetapi käigus (11/2018) väikese vooluhulga tingimustes. Kui võrrelda määratud kontsentratsioone kavandatava keskkonnakvaliteedi standardiga (EQS) 50 ng/l (Loos et al. 2018)), kasvab ületamise sagedus siseveekogude proovides 42%-le. Samuti ületati kirjanduses kirjeldatud väikseimat PNEC-väärtust 20 ng/l (Orias & Perrodin 2013) 58%-s siseveekogude proovidest ja 15%-s rannikuvee proovidest. Riikide lõikes avastati suurimad mediaankontsentratsioonid ketoprofeeni (7,7 ng/l), naprokseeni (18 ng/l) ja tramadooli (430 ng/l) puhul Poolas ning kodeiini ja oksükodooni puhul Soomes (vastavalt 10 ja 2,4 ng/l).

Joonis 5.15. Tramadooli ja diklofenaki keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes. Proovivõtukohtade täisnimetused on toodud tabelis 5.

Joonis 5.16. MSPVR-de ja valuvaigistite mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Rannikuvetes leiti kodeiini, diklofenakki ja tramadooli kõigi riikide keskkonnas. Suurim mediaankontsentratsioon mõõdeti diklofenaki puhul, mille keskmised kontsentratsioonid proovivõtukohtade lõikes jäid vahemikku < LOQ (Pärnu laht, Eesti) kuni 35 ng/l (Katajaluoto RVP väljalask, Soome). 1,7 km kaugusel Katajaluoto RVP väljalasust jäid diklofenaki kontsentratsioonid vahemikku < LOQ kuni 6,3 ng/l. Ketoprofeeni avastati ainult Riia rannikualal (Läti), Vistula jõe suudmes (Poola) ja Vantaanjoe jõe suudmes (Soome).

Joonis 5.17. MSPVR-de ja valuvaigistite keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna merevees.

Kardiovaskulaarravimid

Proovides leiti kõiki kardiovaskulaarravimite toimeaine jääke, kuid atenolooli ja varfariini ainult siseveekogude proovides. Siseveekogude vees jäi leitud ravimijääkide avastamissagedus vahemikku 7,3% (atenolool) kuni 85% (metoprolool) ja rannikuvetes 11% (dipüridamool) kuni 88% (nebivolool).

Siseveekogudes jäid kardiovaskulaarravimite toimeaine jääkide keskmised kontsentratsioonid vahemikku < LOQ (atenolool, dipüridamool, sotalool ja varfariin) kuni 4,5 ng/l (metoprolool) (joonis 5.18). Metoprolooli ja nebivolooli leiti kõigis riikides. Need olid ka ainsad kardiovaskulaarravimite toimeaine jäägid, mille mediaankontsentratsioonid (vastavalt 4,6 ng/l ja 0,32 ng/l) olid üle määramispiiri. Metoprolool oli järjekindlalt kõige suuremates mediaankontsentratsioonides leitud kardiovaskulaarravimi toimeaine jääk kõigi riikide siseveekogudes. Metoprolool ja nebivolool on beetablokaatorid, mida kasutatakse ka kõrge vererõhu raviks.

Suurim kontsentratsioon (290 ng/l) mõõdeti metoprolooli puhul Poolas Rokitnica jõel Błonie RVP-st allavoolu asunud proovivõtukohas. Dipüridamooli avastati ainult kahes Soome siseveekogul asunud proovivõtukohas ja kõrgeim keskmine kontsentratsioon 5,4 ng/l oli Kalteva RVP-st allavoolu asunud proovivõtukohas.

Joonis 5.18. Kardiovaskulaarravimite toimeaine jääkide mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Rannikuvetes oli ainerühma üldise kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus 4,5 ng/l. Kõige suuremad mediaankontsentratsioonid (0,43 ng/l) olid metoproloolil. Nebivolooli oli kõigi riikide keskkonnas ja selle suurimad kontsentratsioonid (keskmine 4,4 ng/l) määrati Peene jõe suudmealal (Saksamaa).

Dipüridamooli leiti üksnes Saksamaa ja Soome proovivõtukohtades. Varem on seda ainet leitud Läänemere vees, kus kontsentratsioon oli 2,8 ng/l. Käesoleva projekti kontsentratsioonid jäid vahemikku 0,92 ng/l kuni 35 ng/l. Suurim kontsentratsioon oli Soomes RVP väljalasu asukohas. Proovivõtukohas, mis asus u 1,7 km kaugusel väljalasust, jäid dipüridamooli kontsentratsioonid vahemikku < LOQ kuni 2,3 ng/l.

Joonis 5.19. Kardiovaskulaarravimite toimeaine jääkide keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna merevees.

Psühhotroopsed ained

Kõigi kuue uuritud psühhotroopse aine jääke leiti nii siseveekogudes kui ka rannikuvetes. Siseveekogude pinnavees jäi avastamissagedus vahemikku 20% (kvetiapiin) kuni 93% (venlafaksiin) ja rannikuvetes 42% (sertraliin) kuni 81% (tsitalopraam). Peaaegu kõiki ühendeid leiti kõigis riikides; vaid Eestis ei leitud kvetiapiini ega temasepaami. Psühhotroopsete ainete mediaankontsentratsioonid siseveekogude proovides jäid vahemikku < LOQ (kvetiapiin) kuni 2,7 ng/l (venlafaksiin) (joonis 5.20). Psühhotroopsete ainete rühma kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus siseveekogudes oli 89 ng/l.
Oksasepaami (290 ng/l), venlafaksiini (210 ng/l), temasepaami (200 ng/l) ja tsitalopraami (59 ng/l) suurimad kontsentratsioonid mõõdeti Soomes 2019. aasta juunis väikese vooluhulga tingimustes.

Rannikuvetes oli psühhotroopsete ainete kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus 9,0 ng/l. Üldjuhul olid kontsentratsioonid rannikuvetes väiksemad kui siseveekogudes ning kõigi psühhotroopsete ainete (v.a oksasepaam) maksimaalne kontsentratsioon jäi alla 10 ng/l (joonis 5.21).

Joonis 5.20. Psühhotroopsete ainete mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Joonis 5.21. Psühhotroopsete ainete keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna merevees.

Veterinaarravimid

Pinnavees leiti kõigi kuue uuritud veterinaarravimi jääke. Siseveekogude vees jäi avastamissagedus vahemikku 2% (toltrasuriil) kuni 69% (emamektiin) ja rannikuvetes 4% (toltrasuriil) kuni 54% (emamektiin ja tiamuliin). Kõige sagedamini leitud ravimi toimeainet emamektiini kasutatakse peamiselt vesiviljeluses raviks kalatäi puhangute korral, aga ka pestitsiidina lestade ja teiste putukaliikide vastu. ELis on see on heakskiidetud kui taimekaitsevahend, kuid näiteks Soomes ja Rootsis ei ole registreeritud ühtegi toodet. Tiamuliin on linnu- ja seakasvanduses kasutatav antibiootikum.

Siseveekogudes jäi veterinaarravimijääkide mediaankontsentratsioon vahemikku <LOQ (karprofeen, fenbendasool, toltrasuriil ja tülosiin) kuni 0,15 ng/l (emamektiin). Mediaanväärtused uuringualade lõikes on joonisel 5.22. Kuuest veterinaarravimite toimeaine jäägist koosneva rühma kontsentratsiooni 95-protsentiili väärtus siseveekogudes oli 4,7 ng/l.

Joonis 5.22. Veterinaarravimijääkide mediaankontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna siseveekogudes.

Rannikuvetes jäid kontsentratsioonid samale tasemele kui siseveekogudes. Tiamuliini ja emamektiini leiti kõigis riikides, proovivõtukohtade lõikes oli suurim mediaankontsentratsioon Lätis (0,58 ng/l, proovivõtukoht LV5) ja Rootsis (1,8 ng/l, proovivõtukoht SE3).

Toltrasuriili leiti ainult Soomes: ühes siseveekogu proovis, mis võeti 2018. aasta novembris, ja ühes rannikuvee proovis, mis võeti 2018. aasta märtsis. Ajaline ja ruumiline seos leidude vahel puudus. Siseveekogu proov, milles ilmnes positiivne leid, võeti Vantaanjoe jõest 68 km jõesuudmest ülesvoolu (proovivõtukoht FI1), rannikuvee proov võeti 1,7 km kaugusel Katajaluoto saare lähedal asuvast RVP väljalasust, umbes 10 km kaugusel Helsinki rannajoonest. Mõlemad sisaldused olid vaid veidi üle määramispiiri. Selleks et hinnata, kas toltrasuriili esineb pinnavees väga väikeses kontsentratsioonis laialdaselt, tuleks läbi viia sõeluuring, milles kasutatakse tundlikumat analüüsimeetodit.

Emamektiin ületas seatud PNEC-väärtust (1 ng/l) vähemalt ühes proovis kõigis riikides, v.a. Soomes. Ületamisi esines sagedamini rannikuvetes kui siseveekogudes. PNEC-väärtust ületati ühes Rootsis Roxeni järvest ülesvoolu võetud siseveekogu proovis. PNEC-väärtuste ületamisi oli aeg-ajalt Saksamaal, Eestis ja Lätis. Suurim emamektiini kontsentratsioon leiti teise proovivõtuetapi käigus (mai 2018) Saksamaal, kui kontsentratsioonid Peene ja Warnow jõe suudmealadel olid vastavalt kuni 7,2 ng/l ja 4,6 ng/l.

Joonis 5.23. Veterinaarravimijääkide keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere vees.

Kofeiin

Kofeiini leiti 89%-s siseveekogude proovidest ja 96%-s rannikuvee proovidest. Kofeiini keskmine kontsentratsioon pinnavees oli 32 ng/l ja rannikuvetes 6,0 ng/l. Proovivõtukohtade lõikes jäid pinnavee keskmised kontsentratsioonid vahemikku 1,2 ng/l (Luhtajoki, Soome) kuni 220 ng/l (Rokitnica jõel ülesvoolu asunud proovivõtukoht Poolas) (joonis 5.24). Rannikuvee proovides jäid keskmised kontsentratsioonid proovivõtukohtade lõikes vahemikku < LOQ (Pärnu laht, Eesti) kuni 77 ng/l (Bråviken, Rootsi). Võrreldes kohvist ja muudest jookidest pärit kofeiiniga eeldati, et ravimitest pärit kofeiini kogus ei ole märkimisväärne.

Joonis 5.24. Kofeiini keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ja konstentratsioonide vahemikud (peenike joon) Läänemere piirkonna pinnavees. Proovivõtukohtade täisnimetused on toodud tabelis 5.2.

Joonis 5.25. Kofeiini keskmised kontsentratsioonid (lai tulp) ning miinimum- ja maksimumkontsentratsioonid (peenike joon) Läänemere piirkonna rannikuvetes.

5.1.2.2 Ülevaade ravimijääkide sisaldusest pinnavees

Karbamasepiini, tramadooli ja venlafaksiini leiti vähemalt 90%-s siseveekogude proovidest. Rannikuvee proovides olid nendeks ravimijääkideks karbamasepiin, tsetirisiin, tramadool, kofeiin ja diklofenak. Kuigi karbamasepiini ja tramadooli avastamissagedus ületas nii siseveekogude kui ka rannikuvee proovides 90%, olid nende mediaankontsentratsioonid siseveekogudes vastavalt 1,9 ja 3,8 korda suuremad kui rannikuvetes.

Siseveekogudes leitud ravimijääkide seas täheldati suurimaid mediaankontsentratsioone gabapentiini (88 ng/l), metformiini (78 ng/l) ja diklofenaki (33 ng/l) puhul. Rannikuvetes olid

vastavad ravimijäägid metformiin (12 ng/l), kofeiin (6,0 ng/l) ja diklofenak (2,7 ng/l). Ka gabapentiini kontsentratsioon oli rannikuvetes suur (34–120 ng/l), kuid seda analüüsiti üksnes kolmes proovis ja seetõttu ei ole andmed väga ulatuslikud. Tsiprofloksatsiin, sulfadiasiin ja enalapriil olid ainsad ühendid, mida ei avastatud üheski pinnavee proovis.

Siseveekogudes olid epilepsiavastaste ainete ning seedetrakti- ja ainevahetushaiguste ravimite toimeainete keskmised kontsentratsioonid oluliselt suuremad (ANOVA; $p < 0,05$), võrreldes teiste analüüsitud ravimrühmadega, välja arvatud kofeiin ning MSPVRd ja valuvaigistid (joonis 5.26). Rannikuvetes olid seedetraktihaiguste ravimite toimeainete ja kofeiini kontsentratsioonid oluliselt suuremad võrreldes kõigi teiste ravimrühmadega (ANOVA; $p < 0,05$). Kõigi ravimijääkide avastamissagedused ja kontsentratsioonid on kokku võetud tabelis 5.3.

Joonis 5.26. Ravimijääkide keskmised kontsentratsioonid (punkt) ja kontsentratsioonide usaldusvahemikud 95%-lisel usaldusnivool (joon) Läänemere piirkonna pinnavees.

Tabel 5.2. Siseveekogude proovivõtukohtade täisnimetused.

Code	Site name
DE1	Tollense river, upstream WWTP Neubrandenburg
DE2	Tollense river, downstream WWTP Neubrandenburg
DE3	Warnow river, upstream Rostock
EE1	Pärnu river after river Esna, before city of Paide
EE2	Pärnu river, Jändja
FI1	Vantaa 68,2, upstream WWTP Kalteva
FI2	Vantaa 64,8, downstream WWTP Kalteva
FI3	Vantaa 44,1
FI4	Luhtajoki, downstream of a WWTP
FI5	Vantaa 4,2 (4.2 km from the river mouth)
LV1	Mēmele, 0.5 km below Skaistkalne
LV2	Mūsa river, Latvia-Lithuania border
LV3	Driksa river, upstream Jelgava
LV4	Driksa river, downstream Jelgava
LV5	Pupla river, upstream Olaine
LV6	Pupla river, downstream Olaine
LV7	Lielupe, 0.5 km below Kalnciems

PL1	Rokitnica river, downstream Błonie WWTP
PL2	Rokitnica river, upstream Błonie WWTP
SE1	Vättern
SE2	Boren, downstream Motala WWTP
SE3	Svartån
SE4	Stångån, upstream Linköping WWTP
SE5	Stångån-Roxen, downstream Linköping WWTP
SE6	Dovern
SE7	Glan
SE8	Bråviken (BSE), downstream Norrköping WWTP

Tabel 5.3. Kokkuvõte ravimijääkide avastamisagedustest (DF) ning mediaan- ja maksimumkontsentratsioonidest pinnavees.

Substance	PNEC (CWPharma) (ng/L)	Inland water				Coastal water			
		n	DF (%)	Median (ng/L)	Max (ng/L)	n	DF (%)	Median (ng/L)	Max (ng/L)
Amlodipine	100	55	2	<LOQ	9.8	26	38	<LOQ	7.0
Atenolol	194 000	55	7	<LOQ	52	26	0	<LOQ	<LOQ
Atorvastatin	21 00	53	38	<LOQ	1 500	1	0	<LOQ	<LOQ
Bezafibrate	1 260	55	24	<LOQ	13	26	27	<LOQ	0.59
Bisoprolol	8 000	55	36	<LOQ	70	26	50	0.13	5.3
Caffeine	87 000	55	89	32	400	26	96	6.0	140
Candesartan	421	55	42	<LOQ	19	26	27	<LOQ	13
Carbamazepine	1 280	55	98	3.7	920	26	100	2.0	60
Carprofen	37 270	55	47	<LOQ	9.8	26	12	<LOQ	3.0
Cetirizine	78 620	55	80	1.8	630	26	100	1.2	22
Ciprofloxacin	5.1, (89*)	2	0	<LOQ	<LOQ	23	0	<LOQ	<LOQ
Citalopram	15 400	55	87	2.0	59	26	81	0.25	1.7
Clarithromycin	3.9, (120*)	55	73	3.2	590	26	62	0.080	7.3
Codeine	16 000	38	61	<LOQ	23	25	88	0.18	1.9
Diclofenac	85, (50*)	55	87	33	2 200	26	92	2.7	35
Dipyridamole	2 360	55	9	<LOQ	6.9	26	12	<LOQ	35
Emamectin	1	55	69	0.15	3.2	26	54	0.20	7.2
Enalapril	44 736	53	0	<LOQ	<LOQ	1	0	<LOQ	<LOQ
Eprosartan	100 000	53	34	<LOQ	4.9	1	100	0.24	0.24
Erythromycin	83.5	2	100	<LOQ	0.13	23	48	<LOQ	20
Estrone (E1)	0.008	55	25	<LOQ	10	26	54	0.27	5.4
Fenbendazole	15	55	29	<LOQ	0.63	26	19	<LOQ	0.51
Fexofenadine	200 000	53	70	0.79	520	1	100	2.2	2.2
Fluconazole	15 000	55	71	1.2	280	26	65	0.33	7.4
Fluticasone	550	55	31	<LOQ	0.41	26	38	<LOQ	0.30
Gabapentin	100 000	53	89	82	1 900	1	100	82	82
Gemfibrozil	825	55	62	4.1	260	26	38	<LOQ	40
Irbesartan	100 000	55	47	<LOQ	110	26	62	0.040	1.5
Ketoprofen	2 000	55	49	<LOQ	280	26	19	<LOQ	3.9
Levetiracetam	100 000	55	38	<LOQ	120	26	19	<LOQ	6.5
Lincomycin	1 290	55	44	<LOQ	9.4	26	50	0.020	1.5
Losartan	7 800	55	67	1.1	200	26	69	0.19	7.7
Mesalazine	911 000	2	100	<LOQ	0.12	23	78	2.3	190
Metformin	1 350	55	87	78	2 300	26	69	12	230
Metoprolol	4 380	55	85	4.6	290	26	54	0.43	6.0
Mometasone furoate	14	55	7	<LOQ	28	26	15	<LOQ	0.36
Naproxen	4 980	53	75	3.1	94	22	73	1.1	16
Nebivolol	377	55	65	0.32	4.0	26	88	0.21	8.9
Norethisterone	0.50	55	62	0.26	6.9	22	59	0.040	1.2
Ofloxacin	20.4	55	24	<LOQ	340	25	4	<LOQ	15
Oxazepam	810	38	79	0.45	290	25	76	0.45	17
Oxycodone	3 304 000	38	68	<LOQ	15	25	52	0.040	0.97
Primidone	100 000	55	25	<LOQ	61	26	23	<LOQ	1.5
Progesterone	2 000	55	45	<LOQ	1.4	26	35	<LOQ	0.24
Quetiapine	10 000	55	20	<LOQ	1.2	26	54	0.010	1.5
Ramipril	100 000	53	26	<LOQ	19	1	0	<LOQ	<LOQ
Sertraline	1 070	55	62	0.39	19	26	42	<LOQ	5.8
Simvastatin	22 800	2	100	<LOQ	0.080	23	30	<LOQ	0.14
Sotalol	300 000	55	33	<LOQ	190	26	35	<LOQ	3.4
Sulfadiazine	135	53	0	<LOQ	<LOQ	1	0	<LOQ	<LOQ

Substance	PNEC (CWPharma) (ng/L)	Inland water				Coastal water			
		n	DF (%)	Median (ng/L)	Max (ng/L)	n	DF (%)	Median (ng/L)	Max (ng/L)
Telmisartan	9 880	53	66	6.4	2 800	1	100	1.8	1.8
Temazepam	930	38	53	<LOQ	200	25	48	<LOQ	9.7
Testosterone	1 500	55	35	<LOQ	0.78	26	54	0.060	5.8
Tetra- + doxycycline	1 730/37	55	9	<LOQ	46	26	46	<LOQ	23
Tiamulin	165	55	58	0.11	0.73	26	54	0.010	3.1
Toltrazuril	440	55	2	<LOQ	5.1	26	4	<LOQ	4.4
Tramadol	170 000	55	98	4.4	690	26	96	1.1	11
Trimethoprim	508 000	55	56	0.69	83	26	54	0.10	3.8
Tylosin	34	55	15	<LOQ	20	26	12	<LOQ	3.5
Valsartan	125 000	53	55	8.2	510	1	100	6.7	6.7
Warfarin	67 600	55	16	<LOQ	3.4	26	0	<LOQ	<LOQ
Venlafaxine	3 220	55	93	2.7	210	26	69	0.55	9.6
Xylometazoline	2 030	55	65	1.1	3.8	26	15	<LOQ	1.6

5.1.2.3 Mõõdetud kontsentratsioonid *vs* PNEC-väärtused

Kokku 60-st leitud ravimijäägist ületasid kaheksa vähemalt ühes pinnavee proovis neile seatud prognoositavaid toimeta kontsentratsioone (PNEC), need olid hormoonid östroon ja noretisteroon, antibiootikumid klaritromütsiin ja ofloksatsiin, valuvaigisti diklofenak, veterinaarravim emamektiinbensoaat, astma- ja allergiaravim mometasoonfuroaat ning ainevahetushaiguste ravim metformiin (vt 9. peatükk). Ühes proovis ületas ka tetratsükliini ja doksütsükliini summaarne kontsentratsioon doksütsükliini PNEC-väärtust, kuid mitte palju kõrgema tetratsükliini PNEC-väärtust. Need ei ole samad ravimi toimeained, mille puhul täheldati suurimaid kontsentratsioone. PNEC-väärtusest suuremates kontsentratsioonides leidunud ravimijääkide arv igas proovis varieerus 0-st kuni 4-ni (mediaan 1 ja keskmine 1,4). Ca 75%-s proovidest ületas vähemalt üks ravimijääk sellele seatud PNEC-väärtust. Kui siit jäeti välja loomulik hormoon östroon, oli tulemuseks 63% proovidest, milles vähemalt üks toiemaine ületas sellele seatud PNEC-väärtust. Östroonist põhjustatud riskile antud hinnang on ebakindel kõrge määramispiiri tõttu võrreldes PNEC-väärtusega ja erinevates allikates mainitud PNEC-väärtuste suure kõikumise tõttu.

Igas proovis leitud ravimijääkide riskikoefitsiendi väärtused liideti, et hinnata võimalikke segumõjusid. Summaarsed riskikoefitsiendi väärtused on tabelis 5.4. Summaarses riskikoefitsiendi väärtuses domineerisid üksikud ravimijäägid. Siiski tuleb märkida, et mõned ravimijäägid, mida pinnavees ei analüüsitud, võivad kujutada endast ohtu.

Kontsentratsioonid ja arvutatud riskid varieerusid nii uuringualade, uuringualade piires paiknenud proovivõtu asukohtade (nt ülesvoolu ja allavoolu) kui ka proovivõtukordade lõikes. Vooluhulga olud mõjutasid oluliselt erinevatel aegadel võetud proovide kontsentratsioone. Näiteks Soomes Vantaanjoe jõe puhul tõid proovivõtmise ajal valitsenud äärmuslikud vooluhulgad puhastatud heitvee puhul kaasa nii äärmiselt nõrga kui ka erakordselt tugeva lahjenduse. Samuti varieerub teatud ravimi toimeainete tarbimine ja lagunemine RVP-des ja pinnavees aastaaegade lõikes. Tulevikus kavandatavate sõeluuringute ja seireprojektide puhul tuleks proovivõtte korraldada rohkem, mis võimaldaks koguda infot erinevate veetasemete ja aastaaegade kohta ning välistada probleeme, mis kaasnevad üksikproovides esinevate mitteesinduslike kontsentratsioonidega.

PNEC-väärtused mõjutavad oluliselt arvutatud riskikoefitsienti. Käesolevas uuringus olid östrooni ja klaritromütsiini PNEC-väärtused väiksemad, diklofenaki, tsiprofloksatsiini ja erütromütsiini PNEC-väärtused aga suuremad kui ELi veepoliitika jälgimisnimekirja seireandmete tulemustes (Loos et al. 2018), vt tabel 5.5. Östrooni ja diklofenaki täheldatud kontsentratsioonid olid jälgimisnimekirja seireandmetega sarnased, kuid arvutatud riskikoefitsiendi väärtused erinesid, eriti östrooni puhul, kuna uuringutes kasutati erinevaid PNEC-väärtusi. Käesolevas uuringus oleksid östrooni riskikoefitsiendi väärtused olnud palju väiksemad, kui kasutatud oleks sama PNEC-väärtust, mida kasutas Loos et al. (2018).

5.1.3 Järeldused

Kuue uuringuala vaatlused andsid hea hetkeülevaate projekti valitud ravimijääkide leidumisest Läänemere piirkonna pinnavees: ravimeid esineb jõgedes, järvedes ning suudme- ja rannikualadel, mis jäävad linnade lähiümbrusse ning on mõjutatud muust inimtegevusest. Kõigis veeproovides leiti 8–49 ravimi toimeaine jääke ning leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon jäi kõigis proovides vahemikku 1,8 ng/l kuni 12 µg/l. Kokku 63-st analüüsitud ravimijäägist leiti 60 ravimijääki vähemalt ühes siseveekogust või rannikuveest võetud pinnavee proovis.

Kaheksa ravimi toimeaine jääke oli neile seatud PNEC-väärtusi ületavates kontsentratsioonides. Need ravimijäägid olid östroon ja noretisteroon (hormoonid), klaritromütsiin ja ofloksatsiin (antibiootikumid), diklofenak (valuvaigisti), emamektiin (veterinaarravim), mometasoonfuroaat (astma- ja allergiaravim) ning metformiin (ainevahetushaiguste ravim). Vähemalt üks ravimijääk ületas PNEC-väärtust 63-s pinnavee proovis 83-st. Kaheksas (8) proovis 83-st oli nelja ravimijääki kontsentratsioonides, mis ületasid PNEC-väärtusi. Need tulemused näitavad tungivat vajadust vähendada pinnavette jõudvate ravimijääkide heiteid. Uuringualadel tehtud sõeluuringute tulemused toovad esile vajaduse viia läbi ravimijääkide seiret ja leida viise nende kontsentratsioonide vähendamiseks pinnavees. Tulemusi võib kasutada uuringute ja seire kavandamiseks tulevikus.

Tabel 5.4 Kokkuvõte summaarsetest riskikordajatest ('Sum RQ') ja PNEC-väärtust ületanud ravimijääkide ('APIs with RQ>1') loetelu igal uuringualal. Rootsi ja Soome uuringualadel oli metformiini riskikordaja väga lähedal 1-le ja on seega toodud sulgudes. Alla avastamispiiri kontsentratsioonide puhul on arvutatud riskikordaja märgitud kui ND. Doksütsükliini riskikordaja arvutamiseks võrreldi tetratsükliini ja doksütsükliini summaarset kontsentratsiooni doksütsükliini PNEC-väärtusega.

	Inland water samples		**Coastal water sampels**	
	Sum RQ	**APIs with RQ>1**	Sum RQ	**APIs with RQ>1**
Estonia	Pärnu river: 2 sites		Pärnu estuary / bay	
	1.2 – 5.2	Norethisterone (ND–2.7) Clarithromycin (ND–1.3) Mometasone furoate (ND–2.0) Emamectin benzoate (ND–1.0)	100 – 215	Estrone (100–213)
Poland	Rokitnica river: 2 sites		Vistula mouth	
	11 – 361	Estrone (ND–350) Clarithromycin (2.1–150) Diclofenac (0.73–26) Ofloxacin (ND–3.0) Norethisterone (ND–1.4)	4.4 – 32	Estrone (ND–31), Norethisterone (ND–2.4), Emamectin benzoate (ND–1.6)
Germany	Tollense river: 2 sites; Warnow upstream		Peene estuary & Warnow river mouth	
	0.03–352	Estrone (ND–340) Norethisterone (ND–14) Clarithromycin (ND–12) Diclofenac (ND–5.8)	0.4 – 680	Estrone (ND–674), Norethisterone (ND–1.7), Emamectin benzoate (ND–7.2)
Latvia	7 river sites		Riga (near WWTP pipe)	
	0.1 – 301	Estrone (ND–300) Norethisterone (ND–1.6) Clarithromycin (ND–27) Diclofenac (ND–13) Metformin (ND–1.7)	0.1 – 2.3	Emamectin benzoate (ND–2.1)
Sweden	Chain of lakes and streams: 7 inland sites		Bråviken	
	0.8 – 20	Ofloxacin (ND–17) Norethisterone (ND–4.2) Emamectin benzoate (ND–3.2) Diclofenac (ND–1.9) Doxycycline (ND-1.3) [Metformin (ND–0.93)]	1.0 – 3,1	Norethisterone (ND–1.1)
Finland	River Vantaanjoki: 4 sites & a tributary site		Estuary of river Vantaa: 2 sites	
	0.9 – 1283	Estrone (ND–1260) Clarithromycin (0.49–26) Diclofenac (0.19–7.5) Norethistrone (ND–2.8) [Metformin (0.03–0.98)]	1.5 – 580	Estrone (ND–64)
Finland			Helsinki coast, about 7 km offshore	

			66 0.28 – 126	estrone (RQ 64) at the WWTP pipe outlet estrone (ND–127) a mile from the pipe

Tabel 5.5 Uuringualadelt kogutud siseveekogude kontsentratsioonide võrdlus tervet ELi hõlmanud jälgimisnimekirja seireandmetega. Uuringute võrreldavuse parandamiseks arvutati esitatud tulemused, käsitledes < LOQ tulemusi kui LOQ/2.

	This study						**Watch list screening (Loos et al. 2018)**					
API	PNEC (ng/L)	n	DF (%)	Median (ng/L)	95th percentile	Max (ng/L)	PNEC (ng/L)	n	DF (%)	Median (ng/L)	95th percentile	Max (ng/L)
Estrone (E1)	0.008	55	25	0.35	7.2	10	3.6	1358	55	2.5	5.7	99
Diclofenac	85	55	87	33	1300	2200	50	17748	69	40	460	7100
Clarithromycin	3.9	55	73	3.2	101	590	120	7443	59	15	130	1600
Erythromycin	83.5	2	100	0.12	-	0.13	20	6313	8.4	10	50	1100

Kasutatud allikad

European Commission - JRC, 2007. CCM River and Catchment Database.
HELCOM 2018. HELCOM Pollution Load Compilation 6, 2018. Sub-catchments of transboundary and border rivers.

Loos R., Marinov D., Sanseverino I., Napierska D. & Lettieri T. 2018. Review of the 1st Watch List under the Water Frame-work Directive and recommendations for the 2nd Watch List. EUR 29173 EN, Publications Office of the European Un-ion, Luxembourg, 2018, ISBN 978-92-79-81839-4, doi:10.2760/614367, JRC111198.

Orias, F. & Perrodin, Y. 2013. Characterisarion of the ecotoxicity of hospital effluents: A review. Sci Tot Environ, 454–455, 250–276.

UBA 2016. Database – Pharmaceuticals in the environment. Available: https://www.umweltbundesamt.de/en/databasepharmaceuticals-in-the-environment-0

Vogt, J.V. et al. 2007. A pan-European River and Catchment Database. European Commission - JRC, Luxembourg, (EUR 22920 EN) 120 pp.

5.2 Ravimijääkide sisaldused jõgede ja suudmealade setetes

5.2.1 Meetodid

Setteproove võeti Bråvikeni lahe suudmealalt (SE), Pärnu jõest (EST), Pärnu lahest (EST) ja Riia lahest (LV). Peale proovide võtmist külmutati kõik setteproovid temperatuuril -20 °C ja saadeti SYKE laborisse, kus analüüsiti 75 ravimijääki ja kuivaine sisaldust. Proovide võtmise kuupäevad ja algandmed on toodud lisas 4.

Rootsis võeti setteproovid Bråvikeni lahe suudmealalt 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta juunis. Iga proovivõtu käigus võeti kuus sette osaproovi ning osaproovide ülemised 5 cm keskmistati analüüsimiseks ühte proovi. Proovivõtukoht asub Norrköpingi linnast väljas, Norrköpingi RVP puhastatud heitvee väljalasust u 7,5 km allavoolu. Proovivõtukoha sügavus oli 12 m.

Eesti setteproovid võeti Pärnu jõest 2017. aasta detsembris ja Pärnu lahest 2018. aasta juunis. Algne plaan oli võtta lahest proove mõlemal proovivõtul, kuid halva ilma tõttu 2017. aasta detsembris ei olnud merest proovide võtmine võimalik ja selle asemel võeti proovid Pärnu jõe suudmest. Detsembris võeti Pärnu jõest keskmistatud proov viie osaproovi ülemistest 10 cm kihtidest. Juunis võeti Pärnu lahe keskelt keskmistatud proov kümnest osaproovist ülemistest 5 cm kihtidest.

Lätist, Riia lahest koguti proovid ühe meremiili (~1,85 km) kaugusel kaldast 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta mais. Mõõtejaama sügavus oli 12 m ja see asus reoveepuhasti väljalasu lähedal. Mõlemal proovivõtul võeti keskmistatud proov, 3 osaproovi ülemisest 5 cm kihist, kasutades Van Veen settekoppa.

5.2.2 Tulemused ja arutelu

5.2.2.1 Täheldatud ravimijäägid ja nende kontsentratsioonitasemed

Rootsi (SE), Läti (LV) ja Eesti (EST) Läänemere suudmealadelt ja ühest Eesti jõest võetud setetes analüüsiti 63–65 ravimijääki. Leitud ühendite arv ühes proovis jäi vahemikku 13-41. Analüüsitud 65-st ravimijäägist leiti47 ravimijääki vähemalt ühes proovis. Kõik mõõdetud kontsentratsioonid on toodud lisas 4. Ained, mille sisaldus oli üle määramispiiri vähemalt ühes uuritud setteproovidest, on toodud joonistel 5.27-5.29. Viie ravimi toimeaine jääke leiti kõigis setteproovides, need olid kofeiin, metformiin, oksasepaam, risperidoon ja tramadool. Kõige suuremates kontsentratsioonides leitud ravimijäägid olid valuvaigisti paratsetamool Bråvikeni lahe suudmeala setetes ning astma- ja allergiaravimite toimeaine ksülometasoliin Riia rannikualal ja Pärnu lahes.

Ravimijääkide kontsentratsioonid olid Pärnu jõe suudmest võetud setetes üldiselt suuremad kui Pärnu lahes, seda ilmselt ravimijääkide tugevama lahjenduse tõttu rannikuvees. Eranditeks olid ksülometasoliini ja hüdroklorotiasiidi kontsentratsioon ning tetratsükliini ja doksütsükliini summaarne kontsentratsioon, mis olid Pärnu lahe setetes suuremad kui Pärnu jões. Kuna lahest ja jõest võeti proove erinevatel aastaaegadel, võib täheldatud erinevusi seletada veel aastaajast tingitud muutustega ravimi toimeainete tarbimises ja temperatuurist sõltuva lagunemiskiirusega, kuid selle väljaselgitamiseks läheks tarvis täiendavaid uuringuid.

Setteproovide võtmine Bråvikeni lahe suudmealal Rootsis. Foto: Sabina Hoppe, CAB.

Joonis 5.27. Ravimijäägid Bråvikeni lahe suudmeala setetes 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta juunis. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*" 2017. aasta detsembris võetud proovide puhul ja „^" 2018. aasta juunis võetud proovide puhul. Ära on toodud ained, mille sisaldus oli üle määramispiiri vähemalt ühes Läänemere suudmealalt võetud setteproovis.

Joonis 5.28. Ravimijäägid Riia rannikuala setetes 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta juunis. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*" 2017. aasta detsembris võetud proovide puhul ja „^" 2018. aasta juunis võetud proovide puhul. Ära on toodud ained, mille sisaldus oli üle määramispiiri vähemalt ühes Läänemere suudmealalt võetud setteproovis.

Joonis 5.29. Ravimijäägid Pärnu jõe (2017. a detsember) ja Pärnu lahe (2018. a juuni) setetes. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*" 2017. aasta detsembris võetud proovide puhul ja „^" 2018. aasta juunis võetud proovide puhul. Ära on toodud ained, mille sisaldus oli üle määramispiiri vähemalt ühes Läänemere suudmealalt võetud setteproovis.

5.2.2.2 Mõõdetud kontsentratsioonid *vs* PNEC-väärtused

Ravimijääkide mõõdetud sisaldusi on võrreldud 9. peatükis (tabel 5.6) tuletatud prognoositavate toimeta kontsentratsioonidega (PNEC). 47-st leitud ravimijäägist ületasid 10 ainet neile seatud PNEC-väärtusi (tabelid 5.6–5.7):

- hormoonid östroon ja noretisteroon,
- antibiootikumid klaritromütsiin, tsiprofloksatsiin, ofloksatsiin ning tetratsükliini ja doksütsükliini summaarne kontsentratsioon,
- MSPVRd ja valuvaigistid diklofenak ja paratsetamool,
- veterinaarravim emamektiinbensoaat ja
- ainevahetushaiguste ravim metformiin.

Nimetatud ravimijääkidest kaheksat leiti kõrgemal tasemel ka mõnedes pinnavee proovides (peatükk 5.1), samas kui paratsetamool ja tsiprofloksatsiin ületasid neile seatud PNEC-väärtusi ainult setetes.

PNEC-väärtusest suuremates kontsentratsioonides leidunud ravimijääke oli: 2 Pärnu lahes, 8 Pärnu jões, 4–6 Riia rannikualal ja 3–5 Bråvikenis. 7. peatükis kirjeldatud setteproovid, mis koguti kalakasvanduste lähiümbruses, sisaldasid samuti 2–5 ravimijääki, mis ületasid neile seatud PNEC-väärtusi. Seega sisaldasid kõik kümme CWPharma projekti käigus kogutud setteproovi vähemalt kahe ravimi toimeaine jääke tasemel, mis kujutab endast ohtu keskkonnale.

Kaheksa ravimijäägi puhul ei saa keskkonnariski välistada, sest nende määramispiirid olid kõrgemad kui nende PNEC-väärtused (lisa 20). Need ühendid olid erütromütsiin, östriool, ivermektiin, mometasoon, sulfametoksasool ja tülosiin. Ka östrooni, noretisterooni ning tetratsükliini ja doksütsükliini summaarse kontsentratsiooni määramispiirid oli mõnedes analüüsitud proovides kõrgemad kui neile seatud PNEC-väärtused. Teiste mõõdetud ravimijääkide puhul võimaldas madal määramispiir nende ühenditega seotud riske usaldusväärselt hinnata.

Igas proovis leitud ravimijääkide riskikoefitsiendi väärtused liideti, et hinnata võimalikke segu mõjusid. Summaarse riskikoefitsiendi väärtused varieerusid vahemikus 96-st Pärnu lahes kuni 19 215-ni Riia rannikualal (tabel 5.7). Summaarses riskikoefitsiendi väärtuses domineerisid üksikud ravimijäägid, eriti östroon Riia rannikuala setetes. Östrooni kõrvale jättes jäid riskikoefitsiendi väärtused vahemikku 8,9–248. Riskikoefitsiendi väärtused näitavad, et nii üksikud ravimi toimeained kui ka ravimi toimeainete segud võivad kujutada ohtu setetes elutsevatele organismidele. Lisaks võivad kombineeritud ökoloogilise riski kujunemisse oma osa anda ka mitmed muud ravimijäägid, mida käesolevas uuringus ei käsitleta. Ravimijääkide sisaldusi kirjeldatakse alljärgnevalt täpsemalt ravimrühmade kaupa.

Hormoonid

Kõigist setteproovidest leiti vähemalt üht viiest analüüsitud hormoonist. Kõige sagedamini leitud hormoon oli progesteroon, mida leiti 83%-s proovidest (n = 6). Hormoonide kontsentratsioonid jäid vahemikku alla määramispiiri kuni 8,8 µg/kg ööpäevas. Östriooli ei leitud üheski setteproovis, kuid selle määramispiir oli kõrgem kui sellele seatud PNEC-väärtus ja seega ei saa riski välistada. Progesterooni ja noretisterooni leiti kõige suuremates kontsentratsioonides Bråvikeni lahes (vastavalt 5,2 µg/kg kuivkaalus ja 0,46 µg/kg kuivkaalus) ja Pärnu jões (vastavalt 8,8 µg/kg kuivkaalus ja 0,71 µg/kg kuivkaalus), östrooni aga leiti suurimas kontsentratsioonis (4 µg/kg kuivkaalus) Riia rannikualal. Mõnedes analüüsitud proovides olid östrooni ja noretisterooni määramispiirid kõrgemad kui neile seatud PNEC-väärtused. Mõõdetud östrooni kontsentratsioon Lätis ja noretisterooni kontsentratsioonid Rootsis ja Eestis olid palju suuremad kui neile seatud PNEC-väärtused. Riskikoefitsient (RQ) oli östrooni puhul 9 200–19 200 ja noretisterooni puhul 105–161. Keskkonnas leitud östroon eritub tõenäoliselt loomulikul teel inimeste ja loomade organismist, samal ajal kui noretisteroon võib tuleneda ka ravimikasutusest (4. peatükk).

Testosterooni leiti Bråvikeni lahest ja Pärnu jõest võetud setetes kontsentratsioonides, mis jäävad alla PNEC-väärtust.

Tabel 5.6. Kokkuvõte PNEC-väärtustest, ravimijääkide avastamissagedustest (DF) ja kontsentratsioonivahemikest setetes. Paksus kirjas numbrid näitavad PNEC-väärtuse ületamist ja keskkonnariski. LOQ* tähendab, et määramispiir oli kõrgem kui PNEC-väärtus ja et riski ei saa välistada.

API	PNEC µg/kg d.w.	DF (%)	Bråviken bay (n=2) µg/kg d.w.	Riga coast (n=2) µg/kg d.w.	Pärnu bay (n=1) µg/kg d.w.	Pärnu river (n=1) µg/kg d.w.
Atenolol	363	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Amlodipine	0.81	33	<LOQ	<LOQ - 0.65	<LOQ	0.24
Bezafibrate	4.1	17	<LOQ - 0.20	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Bisoprolol	31	83	0.069 - 0.16	0.011 - 0.039	<LOQ	0.18
Caffeine	1 470	100	2.4 - 3.4	0.73 - 2.36	2.4	11
Carbamazepine	10	50	<LOQ - 0.18	<LOQ - 0.12	<LOQ	0.21
Cetirizine	403	67	0.13 - 0.52	<LOQ - 0.05	<LOQ	0.17
Ciprofloxacin	6.7	67	<LOQ - 7.1	**12 - 14**	<LOQ	**34**
Citalopram	317	67	1.6 - 3.7	<LOQ - 0.10	<LOQ	0.59
Clarithromycin	0.41	50	<LOQ - 0.19	<LOQ - 0.27	<LOQ	**1.7**
Codeine	28	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Diclofenac	0.47	33	<LOQ	<LOQ	0.10	**1.2**
Dipyridamole	5.1	67	0.24 - 1.2	<LOQ - 0.23	<LOQ	0.34
Emamectin	0.31	33	<LOQ	<LOQ - 0.31	<LOQ	**0.47**
Enalapril	46	17	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.55
Eprosartan	4 020	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Erythromycin	1.2	0	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*
Estriol (E3)	0.0038	0	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*
Estrone (E1)	0.00020	33	<LOQ*	1.8 - 3.8	<LOQ*	<LOQ*
Fenbendazole	18	67	0.42 - 1.8	<LOQ - 0.43	<LOQ	0.29
Fexofenadine	19 000	67	0.50 - 1.5	<LOQ - 0.043	<LOQ	0.19
Florfenicol	48	67	<LOQ - 0.25	<LOQ - 0.029	0.040	0.10
Fluconazole	17 300	50	<LOQ - 0.12	<LOQ - 0.032	<LOQ	0.088
Fluticasone	3.6	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Gemfibrozil	13	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Hydrochlorothiazide	1040	33	<LOQ	<LOQ - 22	41	<LOQ
Irbesartan	198 000	33	<LOQ	<LOQ	N/A	0.082
Ivermectin	0.0077	0	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*
Ketoprofen	14	67	<LOQ - 0.59	<LOQ - 0.40	0.35	0.61
Levetiracetam	89	17	<LOQ	<LOQ - 7.6	<LOQ	<LOQ
Lincomycin	1.6	33	<LOQ	<LOQ - 0.02	<LOQ	0.77
Metformin	1.6	100	**6.8 - 25**	**8.4 - 8.6**	**5.8**	**60**
Metoprolol	9.2	67	1.2 - 1.7	<LOQ - 0.10	<LOQ	0.84
Mometasone	0.05	0	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*
Naproxen	34	33	<LOQ - 2.5	<LOQ	<LOQ	1.5
Nebivolol	4.0	67	0.15 - 0.37	<LOQ - 0.15	<LOQ	0.37
Norethisterone	0.0044	40	<LOQ* - 0.46	<LOQ*	N/A	0.71
Norfloxacin	637	83	7.8 - 15	8.9 - 19	<LOQ	17
Ofloxacin	0.93	33	<LOQ - 0.73	<LOQ	<LOQ	**16**
Olanzepine	9.8	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Oxazepam	3.3	100	0.41 - 1.2	0.04 - 0.07	0.10	0.19
Oxycodone	4 320	17	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.31
Paracetamol	1.3	67	**61-84**	<LOQ - 3.9	<LOQ	**22**
Primidone	142	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Progesterone	123	83	1.6 - 5.2	<LOQ - 0.17	0.39	8.8
Quetiapine	12	33	<LOQ	<LOQ - 0.04	<LOQ	0.14
Ramipril	810	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Risperidone	216	100	0.17 - 1.3	0.27 - 0.73	0.27	0.73
Sertraline	344	83	0.30 - 0.83	0.044 - 0.37	<LOQ	1.7
Simvastatin	3 870	17	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.57
Sotalol	326	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Sulfamethoxazole	0.11	0	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*

API	PNEC µg/kg d.w.	DF (%)	Bråviken bay (n=2) µg/kg d.w.	Riga coast (n=2) µg/kg d.w.	Pärnu bay (n=1) µg/kg d.w.	Pärnu river (n=1) µg/kg d.w.
Telmisartan	41	60	1.1	<LOQ - 1.28	<LOQ	1.2
Temazepam	15	17	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.11
Testosterone	21	50	0.60 - 1.1	<LOQ	<LOQ	0.61
Tetracycline/ Doxycycline	1.43/0.037	50	<LOQ* - 5.0	<LOQ* - 2.0	**3.4**	<LOQ*
Tiamulin	129	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Toltrazuril	44	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Tramadol	2 410	100	1.5 - 5.0	0.64 - 1.1	0.93	1.5
Trimethoprim	1 220	83	0.19 - 0.22	<LOQ - 0.09	0.086	0.36
Tylosin	0.097	0	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*	<LOQ*
Valsartan	776	33	<LOQ - 0.17	<LOQ	<LOQ	1.4
Warfarin	98	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Venlafaxine	16	67	0.32 - 0.33	<LOQ - 0.07	<LOQ	0.39
Xylometazoline	2 970	33	<LOQ	<LOQ - 75	48	<LOQ

Antibiootikumid

Antibiootikume leiti kõigist setteproovidest. Kümnest analüüsitud antibiootikumist kõige sagedamini leiti trimetoprimi (DF 83%) ja norfloksatsiini (DF 83%), millele järgnes tsiprofloksatsiin (DF 67%). Klaritromütsiini, flukonasooli ja tetratsükliini/doksütsükliini leiti kuuest setteproovist kolmes. Erütromütsiini ja sulfametoksasooli ei leitud üheski setteproovis. Samas olid erütromütsiini ja sulfametoksasooli määramispiirid kõrgemad kui neile seatud PNEC-väärtused, mis tähendab, et nende ühendite keskkonnariski ei saa välistada. Ka tetratsükliini ja doksütsükliini summaarse kontsentratsiooni määramispiir oli kolmes analüüsitud proovis kõrgem kui neile seatud PNEC-väärtus. Kõige suurem antibootikumi kontsentratsioon (34 µg/kg kuivkaalus) mõõdeti tsiprofloksatsiini puhul Pärnu jõe suudmest võetud setetes. Pärnu jões leiti ka suurimad ofloksatsiini ja klaritromütsiini kontsentratsioonid (vastavalt 16 µg/kg kuivkaalus ja 1,7 µg/kg kuivkaalus). Norfloksatsiini konstentratsioonid Riia rannikualal ulatusid kuni 20 µg/kg. Bråvikeni lahest ja Riia rannikualalt kogutud setetes oli norfloksatsiini kontsentratsioon mais/juunis umbes kaks korda suurem kui detsembris kogutud setetes. Doksütsükliini ja tetratsükliini summaarne kontsentratsioon Bråvikeni lahes ulatus kuni 5,0 µg/kg.

Setete riskianalüüsist selgus, et tsiprofloksatsiini, klaritromütsiini ning doksütsükliini ja tetratsükliini summaarse kontsentratsiooni tase võib paljudel Läänemere suudmealadel kujutada endast ohtu keskkonnale. Suurim riski koefitsient (RQ 135) arvutati doksütsükliini ja tetratsükliini summaarse kontsentratsiooni puhul detsembris Bråvikeni lahe setetest võetud proovis. Tsiprofloksatsiini ja klaritromütsiini kontsentratsioonid Pärnu jões olid 4-5 korda suuremad kui neile seatud PNEC-väärtused. Samuti ületas ofloksatsiini kontsentratsioon sellele seatud PNEC-väärtust Pärnu jões (RQ 7). Linkomütsiini avastati Pärnu jõest võetud setetes ja ühes proovis ka Riia rannikualal, kuid nende kontsentratsioonid jäid alla PNEC-väärtuste.

Epilepsiavastased ained

Kolme analüüsitud epilepsiavastase aine kontsentratsioonid jäid alla neile seatud PNEC-väärtusi. Suurim epilepsiavastaste ainete kontsentratsioon (7,6 µg/kg kuivkaalus) mõõdeti levetiratsetaami puhul mais Riia rannikuala setetest võetud proovis. Karbamasepiini, mis on sagedamini avastatud ravimijääke pinnavees (DF 98%), leiti üksnes pooltes setteproovides (kuni 0,21 µg/kg, n = 6). Primidooni ei leitud üheski setteproovis.

Hüpertensioonivastased ained

Kuut kaheksast uuritud hüpertensioonivastasest ainest avastati vähemalt ühes setteproovis. Eprosartaani ja ramipriili ei avastatud üheski setteproovis. Kõige sagedamini avastati kõrgvererõhuravimitest telmisartaani, mida leiti viiest analüüsitud setteproovist kolmes. Suurim hüpertensioonivastase aine kontsentratsioon mõõdeti hüdroklorotiasiidi puhul mais-juunis Riia

rannikuala ja Pärnu lahe setetes (vastavalt 22 µg/kg kuivkaalus ja 41 µg/kg kuivkaalus). Hüdroklorotiasiidi ja teiste analüüsitud hüpertensioonivastaste ainete tase setetes jäi allapoole neile seatud PNEC-väärtusi ega kujuta endast ohtu keskkonnale. Bråvikeni lahe setetes jäi hüdroklorotiasiidi kontsentratsioon alla määramispiiri.

Astma- ja allergiaravimid

Vähemalt üht viiest analüüsitud astma- ja allergiaravimist leiti kõigist setteproovidest. Kõige sagedamini leitud astma- ja allergiaravimid oli tsetirisiin ja feksofenadiin, mida leiti neljas analüüsitud setteproovis kuuest. Mometasooni ja flutikasoon-ksülometasoliini ei leitud üheski setteproovis. Suurim astma- ja allergiaravimite konstentratsioon mõõdeti hüdroklorotiasiidi puhul Riia rannikualalt (75 µg/kg kuivkaalus) ja Pärnu lahest (48 µg/kg kuivkaalus) kevadel kogutud proovides. Ksülometasoliini kasutatakse nt allergiate ja ninanõõneärrituse raviks. Seda ravimi toimeainet ei leitud Bråvikeni lahest ega Riia rannikualalt või Pärnu jõest talvel võetud proovides. Ksülometasoliini ja teiste analüüsitud astma- ja allergiaravimite tase ei ületa neile seatud PNEC-väärtusi. Samas oli mometasooni määramispiir kõrgem kui sellele seatud PNEC-väärtus, mis tähendab, et selle ühenditest tulenevat keskkonnariski ei saa välistada.

Ainevahetushaiguste ravimid

Ainevahetushaiguste ravimit metformiini leiti kõigis setteproovides kontsentratsioonivahemikus 5,8–60 µg/kg. Metformiin laguneb keskkonnas aeglaselt ja riskikoefitsiendi arvutused näitavad, et metformiini sisaldus kujutab endast ohtu keskkonnale kõigis vaatluse all olnud setetes (RQ 3,6–16). Gemfibrosiili ei leitud üheski setteproovis ning besafibraati ja simvastatiini leiti üksnes ühes kuuest analüüsitud setteproovist (DF 16%) ning nende kontsentratsioonid olid PNEC-väärtustest tunduvalt väiksemad.

MSPVRd ja valuvaigistid

Analüüsitud MSPVR-sid ja valuvaigisteid leiti vähemalt ühes setteproovis, välja arvatud kodeiin, mida ei leitud üldse. Kõige sagedamini esinenud MSVPR ja valuvaigisti oli tramadool, mida leiti kõigis setteproovides, sellele järgnesid ketoprofeen ja paratsetamool (DF 67%). Tramadooli kontsentratsioonid jäid vahemikku 0,93–5,0 µg/kg kuivkaalus ja olid väiksemad kui sellele seatud PNEC-väärtus. Ka ketoprofeeni, naprokseeni ja oksükodooni kontsentratsioonid jäid alla neile seatud PNEC-väärtusi. Kõige suuremas kontsentratsioonis leitud ravimijääk oli paratsetamool Bråvikeni lahe suudmeala (SE) setetes: detsembris 61 µg/kg kuivkaalus ja juunis 84 µg/kg kuivkaalus. Paratsetamooli leidumine setetes on üllatav, arvestades, et see ravimijääk on biolagunev (fass.se andmetel laguneb 99% ulatuses 5 päeva jooksul) ja väga hästi ärandatav reoveepuhastites (6. peatükk ja fass.se). Käesolev uuring näitab siiski, et konjugeeritud paratsetamool võib settes muutuda osaliselt tagasi vabaks paratsetamooliks. Lisaks toob paratsetamooli suur tarbimine (4. peatükk) kaasa selle ravimijäägi pideva emissiooni nii suures koguses, et see kuhjub Läänemere setetes. Riskikoefitsiendi arvutused näitavad, et paratsetamooli tase setetes kujutab endast ohtu keskkonnale Bråvikeni lahe suudmealal, Pärnu jões ja mõnedel teistel 7. peatükis kirjeldatud rannikualadel. Diklofenakki leiti ainult Eestis võetud proovides, kontsentratsioonides, mis ulatusid kuni 1,2 µg/kg kuivkaalus. Diklofenaki kontsentratsioon Pärnu jõe setetes oli kolm korda suurem kui sellele seatud PNEC-väärtus.

Kardiovaskulaarravimid

Analüüsitud setetes ei leitud selliseid kardiovaskulaarravimeid nagu atenolool, sotalool ja varfariin. Bisoprololooli esines viies analüüsitud setteproovis kuuest, sellele järgnesid dipüridamool, metoprolool ja nebivolool (DF 67%). Kõige suurem kardiovaskulaarravimite kontsentratsioon mõõdeti metoprololooli puhul Bråvikeni lahe setetes (1,2–1,7 µg/kg kuivaines). Ühtegi seitsmest analüüsitud kardiovaskulaarravimist ei leitud kontsentratsioonides, mis oleksid ületanud neile seatud PNEC-väärtusi.

Psühhotroopsed ained

Kõigis setteproovides leiti oksasepaami ja risperidooni kontsentratsioonides, mis ulatusid kuni 1,3 µg/kg. Sertraliini leiti viies analüüsitud setteproovis kuuest, sellele järgnesid tsitalopraam ja venlafaksiin (DF 67%). Kõige suurem psühhotroopsete ainete kontsentratsioon mõõdeti tsitalopraami puhul Bråvikeni lahe setetes detsembris võetud proovis (3,7 µg/kg kuivkaalus). Olansapiini ei leitud üheski setteproovis. Kvetiapiini leiti Pärnu jões ja ühest Riia rannikualalt võetud setteproovis. Temasepaami esines vaid Pänu jõe setetes. Kõigi kaheksa analüüsitud psühhotroopse aine kontsentratsioonid jäid alla neile seatud PNEC-väärtust.

Veterinaarravimid

Kõige sagedamini leitud veterinaarravimid olid fenbendasool ja florfenikool, mida leiti neljas analüüsitud setteproovis kuuest. Kõige suurem veterinaarravimite kontsentratsioon mõõdeti fenbendasooli puhul Bråvikeni lahe setetes. Emamektiini kontsentratsioon Pärnu jõest kogutud settes (0,47 µg/kg kuivkaalus) ületas sellele seatud PNEC-väärtust (RQ 1,5). Samuti võis emamektiini kontsentratsioon olla keskkonnaohtlik ühes Lätist võetud setteproovis (RQ 1,0). Setetes ei avastatud ivermektiini, tiamuliini, toltrasuriili ega tülosiini. Samas oli tülosiini määramispiir kõrgem kui sellele seatud PNEC-väärtus ja seega ei saa selle ühenditest tulenevat keskkonnariski välistada.

Kofeiin

Kofeiini esinesi kõigis setteproovides kontsentratsioonides, mis jäid vahemikku 0,73–11 µg/kg kuivkaalus. Pärnu jões oli kofeiini kontsentratsioon suurem kui Läänemere suudmealadel. Kofeiin pärineb peamiselt kohvist ja teistest jookidest ning mitte ravimikasutusest. Mõõdetud kontsentratsioonid jäid alla seatud PNEC-väärtust.

Tabel 5.7 Kokkuvõte summaarsetest riskikordajatest ('Sum RQ') ja loetelu avastatud ravimijääkidest, mis ületasid neile seatud PNEC-väärtusi ('APIs with RQ>1') Läänemere suudmealadelt ja Pärnu jõest kogutud setetes.

	Sum RQ	APIs with RQ>1	Sum RQ	APIs with RQ>1
Estonia	Pärnu bay (June)		Pärnu river (December)	
	96	Metformin (RQ=3,6) Tetracycline/Doxycycline (RQ=92)	248	Ciprofloxacin (RQ=5,1) Clarithromycin (RQ=4,2) Diclofenac (RQ=2,6) Emamectin (RQ=1,5) Metformin (RQ=37) Norethisterone (RQ=161) Ofloxacin (RQ=17) Paracetamol (RQ=17)
Latvia	Riga coast (May)		Riga coast (December)	
	9 271 (65 excl. estrone)	Ciprofloxacin (RQ=2,1) Estrone (E1) (RQ=9 206) Metformin (RQ=5,3) Paracetamol (RQ=3,1) Tetracycline/Doxycycline (RQ=54)	19 215 (8,9 excl. estrone)	Ciprofloxacin (RQ=1,8) Estrone (E1) (RQ=19 206) Metformin (RQ=5,2)
Sweden	Bråviken estuary (June)		Bråviken estuary (December)	
	188	Metformin (RQ=16) Norethisterone (RQ=105) Paracetamol (RQ=67)	191	Ciprofloxacin (RQ=1,1) Metformin (RQ=4,2) Paracetamol (RQ=48) Tetracycline/Doxycycline (RQ=135)

5.2.3 Järeldused

Kolmelt Läänemere suudmealalt Rootsis, Lätis ja Eestis võetud setetes leiti 65-st analüüsitud ravimi toimeainest jääke 47-st ravimi toimeainest, mis esindavad kõiki uuritud ravimrühmi. Viie ravimi toimeaine jääke leiti kõigis setteproovides, need olid: metformiin, kofeiin, tramadool, oksasepaam ja risperidoon. Kaks kõige suuremas kontsentratsioonis leitud ravimijääki olid paratsetamool (kuni 84 µg/kg kuivkaalus) Bråvikeni lahe suudmeala setetes ning ksülometasoliin Riia rannikuala setetes (kuni 75 µg/kg kuivkaalus) ja Pärnu lahes (48 µg/kg kuivkaalus). Antibiootikumide norfloksatsiini ja tsiprofloksatsiini kontsentratsioonid olid vastavalt kuni 20 µg/kg kuivkaalus ja 34 µg/kg kuivkaalus. Hormoone leiti kõigis setteproovides vahemikus alla määramispiiri kuni 8,8 µg/kg kuivkaalus. Sõltuvalt ravimijäägi omadustest võib isegi madal tase setetes kujutada ohtu setetes elutsevatele organismidele.

Kõik kümme CWPharma projektis kogutud setteproovi sisaldasid vähemalt kahe ravimi toimeaine jääke, mis kujutavad endast ohtu keskkonnale. Ravimijäägid, mis kõige sagedamini ületasid neile seatud PNEC-väärtusi, olid tsiprofloksatsiin (antibiootikum), metformiin (ainevahetushaiguste ravim) ja paratsetamool (MSPVR ja valuvaigisti). Mõnedes setteproovides täheldati ohtu ka diklofenaki (MSPVR ja valuvaigisti), emamektiini (veterinaarravim), östrooni ja noretisterooni (hormoonid) ning klaritromütsiini, ofloksatsiini ning doksütsükliini ja tetratsükliini (antibiootikumid) summaarse kontsentratsiooni puhul. Lisaks sellele oli mitmetel teistel ravimijääkidel oma osa kombineeritud ökoloogilise riski tekkimises, kuigi nende kontsentratsioonid ei ületanud prognoositavat toimeta kontsentratsiooni (PNEC). Ravimijääkide mõju väljaselgitamiseks põhjaloomastikule on vaja täiendavaid uuringuid ravimijääkide sisalduse taseme ja nende mõju kohta setetes. Käesoleva uuringu tulemused näitavad tungivat vajadust rakendada meetmeid, et vähendada ravimijääkide taset, ja teha setetes leiduvate ravimijääkide seiret.

6 Ravimijäägid reovees ja reoveesettes

6.1 Ravimijääkide kontsentratsioonid olmereoveepuhastite sissevoolus ja väljavoolus ning reoveesettes

6.1.1 Meetodid

Reoveeproovid võeti vooluhulgale keskmistatud 24-tunni proovidena Eestis, Soomes, Poolas ja Rootsis, välja arvatud RVP 1 väljavoolul Lätis. Reoveepuhastusjaama reoveesettest võeti proove keskmistatud proovidena (Eesti), ajakeskmistatud proovidena (Läti – RVP 1) või punktproovidena (Soome, Rootsi, Läti – RVP 2). Sissevoolu ja väljavoolu ning reoveesette proovid külmutati (temperatuuril -18–20 °C) ning transporditi sel viisil Helsinkis tegutsevasse SYKE laborisse. Proovide võtmise ja külmutamise vaheline aeg jäi alla nelja tunni.
Sissevoolu ja väljavoolu proovides analüüsiti 75 ravimijääki ning reoveesette proovides 31 ravimijääki. Samuti määrati kuivaine sisaldus reoveesette proovides.
Sissevoolu ja väljavoolu proove võeti kahel kuni kolmel korral kokku 16 reoveepuhastist:

- 3 Eestis: Paide, Pärnu, Türi (2017. aasta detsember ja 2018. aasta juuni);
- 2 Soomes: Kalteva (Hyvinkää) ja Viikki (Helsinki) (2017. aasta detsember, 2018. aasta august ja 2018. aasta november);
- 4 Saksamaal: Greifswald (2018. aasta veebruar, 2018. aasta juuni ja 2018. aasta detsember), Neubrandenburg (2018. aasta veebruar ja 2018. aasta juuni), Rostock (2018. aasta märts, 2018. aasta juuni ja 2018. aasta november) ja Wismar (2018. aasta veebruar ja 2018. aasta juuni);
- 3 Lätis: RVP 1, RVP 2 ja RVP 3 (2017. aasta november/detsember ja 2018. aasta mai);
- 1 Poolas: Błonie (2017. aasta november ja 2018. aasta juuli);
- 3 Rootsis: Linköping, Motala, Norrköping (2017. aasta detsember ja 2018. aasta juuni).

Reoveesetteproove võeti ühel kuni kolmel korral kokku 12-st reoveepuhastist:

- 2 Eestis: Paide ja Pärnu (2017. aasta detsember ja 2018. aasta juuni);
- 2 Soomes: Kalteva (2018. aasta juuni) ja Viikki (2017. aasta detsember ja 2018. aasta august);
- 2 Saksamaal: Greifswald (2018. aasta veebruar, 2018. aasta juuni ja 2018. aasta detsember) ja Rostock (2018. aasta juuni ja 2018. aasta november);
- 2 Lätis: RVP 1 ja RVP 2 (2017. aasta november/detsember ja 2018. aasta mai/juuni);
- 1 Poolas: Błonie (2017. aasta november ja 2018. aasta juuli);
- 3 Rootsis: Linköping, Motala ja Norrköping (2017. aasta detsember ja 2018. aasta juuni).

Uuringualadel võeti proove eri liiki reoveesetetest. Eestis, Lätis, Rootsis/Norrköpingis ja Rootsis/Motalas võeti proove tahendatud reoveesettest ning Poolas ja Soomes/Viikkis tahendatud aktiivmudast. Rootsis/Linköpingis võeti proove nii tahendatud settest kui ka tahendatud aktiivmudast. Soome/Kalteva reoveesette proov võeti toormudast enne selle tahendamist tsentrifuugimise teel.

Ravimijääkide ärastuse tõhusus arvutati valitud ravimijääkide puhul, mida mõõdeti samal aastaajal nii sissevoolus kui ka väljavoolus. Mõned andmed jäeti tõhususe arvutustest välja järgmiste kriteeriumide alusel:
1) sissevoolu või väljavoolu kontsentratsioonid ei olnud kättesaadavad (ei analüüsitud, N/A);
2) sissevoolu kontsentratsioonid olid < LOQ;
3) prügilate andmed;
4) sissevoolu kontsentratsioon < 5 * $LOQ_{väljavool}$;
5) proovid, mis sulasid laborisse toimetamise ajal.

Ärastuse tõhusus arvutati välja iga proovivõtu kohta, võrreldes kontsentratsioone väljavoolul ja sissevoolul. Arvutuste juures määratleti alla määramispiiri jäänud väärtused määramispiiri kontsentratsioonina. Selle tulemuseks oli konservatiivne hinnang ärastuse tõhususele.
Arvutuste valemid on järgmised:

1) Jääk väljavoolus: konts. $_{\text{välja}}$ * 100 / konts. $_{\text{sisse}}$
2) Puhastamisefektiivsus: 100 - jääk väljavoolus

Ravimijääkide analüüsimine erinevatest riikidest (Läti, Eesti, Soome, Rootsi ja Saksamaa) võetud erinevates proovides (sissevool, väljavool ja reoveesetted) võimaldas koostada lihtsa statistilise analüüsi ravimijääkide käitumise kohta reoveepuhastusprotsessi käigus. Selle analüüsi eesmärk oli hinnata massibilanssi, st ravimijääkide jaotumist väljavoolu ja reoveesette vahel. Ravimijääkide koguse vahe sissevoolus võrreldes ravimijääkide summaarse kogusega väljavoolus ja reoveesettes näitab ravimijääkide hulka, mis kaob puhastusprotsessi käigus lagunemise või muundumise tõttu erinevateks ühenditeks. Mõõdetud kontsentratsioonide põhjal arvutati iga ravimijäägi kogus sissevoolus, väljavoolus ja reoveesettes. Ravimijäägi mass igas sissevoolu ja väljavoolu proovis arvutati aastaste reovee vooluhulkade põhjal ja ravimijäägi mass reoveesettes arvutati, kasutades aastas toodetud reoveesette (kuivainejäägi) kogust. Massibilansi arvutamiseks valiti ainult need ravimijäägid, mida leiti ühe proovivõtuetapi käigus nii sissevoolus kui väljavoolus ja/või reoveesettes. Mõned andmed jäeti analüüsist välja järgmiste kriteeriumide alusel:

1) ravimijäägi kogus reoveesettes ja/või väljavoolus oli suurem kui sissevoolus;
2) ravimijäägi kontsentratsioon jäi alla määramispiiri või oli N/A kõigis kolmes maatriksis või vähemalt sissevoolus;
3) proovid olid transportimise ajal analüüsivasse laborisse sulanud.

Massibilansi arvutamiseks kasutati järgmisi valemeid (C = kontsentratsioon ja V = reoveehulk):

1) ravimijäägi koormus sissevoolus (kg): $C_{\text{sisse}} * V_{\text{välja,}}$
2) ravimijäägi koormus väljavoolus (kg): $C_{\text{välja}} * V_{\text{välja,}}$
3) ravimijäägi koormus reoveesettes (kg): $C_{\text{sete}} * K_{\text{ooormus reoveesete,}}$
4) heitvette alles jäänud ravimijääk (%): 100% * ravmijäägi koormus väljavoolus / ravimijäägi kogus sissevoolus,
5) reoveesettesse alles jäänud ravimijääk (%): 100% * ravimijäägi kooormus reoveesettes / ravimijäägi koormus sissevoolus,
6) kadunud ravimijääk (%): 100% – väljavoolu alles jäänud ravimijääk – reoveesettesse alles jäänud ravimijääk.

6.1.2 Tulemused ja arutelu

6.1.2.1 Ravimijääkide kontsentratsioonid puhastite sissevoolus ja väljavoolus

Järgnev ülevaade hõlmab kõiki projekti CWPharma uuringualadel kogutud puhastite sissevoolu ja väljavoolu tulemusi, välja arvatud alla määramispiiri jäänud tulemused ja tulemused märkega „ei ole kättesaadavad” (kui ühendi osas oli mingi segav faktor, peamiselt tingitud maatriksist, ning seetõttu ei saanud tulemust registreerida ega esitada). Kõige sagedamini avastatud ravimijääkide esile tõstmiseks on ära toodud avastamissagedused (DF). Ravimijääkide kontsentratsioonid on esitatud mikrogrammides ühe liitri proovi kohta (µg/l). Arvutati ka keskmised kontsentratsioonid ja neid võib näha allolevatel diagrammidel. Alla määramispiiri jäänud väärtused asendati määramispiiri väärtustega (samamoodi, nagu efektiivsuse arvutustes peatükis 6.1.2.2). Kui kõik konkreetse ravimijäägi proovid jäid alla määramispiiri nii sissevoolus kui ka väljavoolus, siis seda ravimijääki ei ole diagrammidel kujutatud. Kui ravimijäägi kontsentratsioon oli alla määramispiiri (< LOQ) ühes maatriksis – sissevoolus või väljavoolus –, määrati keskmiseks kontsentratsiooniks 0 ja tähistati see tärniga „*”. Kõik puhastite sissevooludes ja väljavooludes mõõdetud kontsentratsioonid on toodud lisas 5 ja 6.

Antibiootikumid

Sissevool
Sissevooludes leiti üheksat antibiootikumide ravimrühma toimeainet üheteistkümnest (joonised 6.1 ja 6.2): klaritromütsiini, erütromütsiini, flukonasooli, linkomütsiini, norfloksatsiini, ofloksatsiini, sulfametoksasooli, tetratsükliini + doksütsükliini (summaarne sisaldus) ja trimetoprimi. Kõige sagedamini esinevad ravimijäägid olid trimetoprim (DF 100%), sulfametoksasool (DF 94%) ja flukonasool (DF 91%). Tsiprofloksatsiini ja sulfadiasiini ei leitud üheski sissevoolu proovis. Linkomütsiini leiati ainult ühes Poolast võetud proovis. Suurimad mõõdetud ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsiprofloksatsiin – ei avastatud, kõik proovid < 3,1 µg/l;
- klaritromütsiin – 1,9 µg/l Eestis, Paides 2017. aasta detsembris;
- erütromütsiin – 19 µg/l Eestis, Paides 2018. aasta juunis;
- flukonasool – 0,44 µg/l Poolas, Błonie RVP-s 2017. aasta novembris;
- linkomütsiin – 0,022 µg/l Poolas, Błonie RVP-s 2018. aasta juulis;
- norfloksatsiin – 13 µg/l Lätis, RVP 1 novembris 2017;
- ofloksatsiin – 3,8 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis;
- sulfadiasiin – ei avastatud, kõik proovid < 0,59 µg/l;
- sulfametoksasool – 0,94 µg/l Lätis, RVP 2 detsembris 2017;
- tetratsükliin + doksütsükliin (summaarne sisaldus) – 2,5 µg/l Soomes, Kaltevas 2017. aasta detsembris;
- trimetoprim – 1,4 µg/l Soomes, Viikkis 2018. aasta augustis.

Väljavool
Väljavooludes leiti üheksat antibiootikumide ravimrühma toimeainet üheteistkümnest: klaritromütsiini, erütromütsiini, flukonasooli, linkomütsiini, norfloksatsiini, ofloksatsiini, sulfametoksasooli, tetratsükliini + doksütsükliini (summaarne sisaldus) ja trimetoprimi. Kõige sagedamini avastatud ravimijäägid olid klaritromütsiin (DF 94%), erütromütsiin (DF 94%), trimetoprim (DF 93%) ja flukonasool (DF 91%). Tsiprofloksatsiini ja sulfadiasiini ei leitud üheski väljavoolu proovis.
Suurimad mõõdetud ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsiprofloksatsiin – ei avastatud, kõik proovid < 1,6 µg/l;
- klaritromütsiin – 2,2 µg/l Eestis, Paides 2017. aasta detsembris;
- erütromütsiin – 8,3 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- flukonasool – 0,51 µg/l Saksamaal, Greifswaldis 2018. aasta juunis;
- linkomütsiin – 0,063 µg/l Lätis, RVP 2 mais 2018;
- norfloksatsiin – 19 µg/l Eestis, Türil 2018. aasta juunis;
- ofloksatsiin – 0,74 µg/l Saksamaal, Greifswaldis 2018. aasta veebruaris;
- sulfadiasiin – ei avastatud, kõik proovid < 0,30 µg/l;
- sulfametoksasool – 0,27 µg/l Soomes, Viikkis 2018. aasta augustis;
- tetratsükliin + doksütsükliin (summaarne sisaldus) – 0,55 µg/l Eestis, Paides 2018. aasta juunis;
- trimetoprim – 0,47 µg/l Soomes, Kaltevas 2018. aasta novembris.

Joonis 6.1. Antibiootikumide ravimrühma toimeainete 1. grupi keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Joonis 6.2. Antibiootikumide ravimrühma toimeainete 2. grupi keskmised kontsentratsioonid RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Epilepsiavastased ained

Sissevool
RVP sissevooludes leiti kõiki epilepsiavastaste ainete ravimrühmas uuritud toimeaineid (joonis 6.3): karbamasepiini, gabapentiini, levetiratsetaami ja primidooni. Kõige sagedamini avastatud ravimijäägid olid gabapentiin (DF 100%) ja levetiratsetaam (DF 97%). Kõigi epilepsiavastaste ainete suurimad kontsentratsioonid mõõdeti sissevooludest Saksamaal.
Suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid oli järgmised:

- karbamasepiin – 3,5 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- gabapentiin – 95 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- levetiratsetaam – 27 µg/l Saksamaal, Greifswaldis 2018. aasta juunis;
- primidoon – 0,75 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris.

Väljavool
Kõigi nelja epilepsiavastase aine, karbamasepiini, gabapentiini, levetiratsetaami ja primidooni jääke leiti ka RVP väljavooludes. Kõige sagedamini avastatud ravimijäägid olid karbamasepiin (DF 97%) ja gabapentiin (DF 82%).
Epilepsiavastaste ainete maksimumkontsentratsioonid olid järgmised:

- karbamasepiin – 2,5 µg/l Eestis, Paides 2018. aasta juunis;
- gabapentiin – 14 µg/l Rootsis, Motalas 2018. aasta juunis;
- levetiratsetaam – 1,2 µg/l Rootsis, Motalas 2017. aasta detsembris;
- primidoon – 0,93 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris.

Joonis 6.3. Epilepsiavastaste ainete ravimrühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Hüpertensioonivastased ained

Sissevool

Sissevooludes leiti üheksat kõrgvererõhuravimit kümnest: amlodipiini, enalapriili, eprosartaani, hüdroklorotiasiidi, irbesartaani, losartaani, ramipriili, telmisartaani, valsartaani ja venlafaksiini (joonised 6.4 ja 6.5). Kõige sagedamini leitud ravimijäägid olid valsartaan (DF 97%) ja hüdroklorotiasiid (DF 94%). Kandesartaani ei esinenud üheski sissevoolu proovis.

Hüpertensioonivastaste ainete suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- amlodipiin – 0,45 µg/l Saksamaal, Rostockis 2018. aasta juunis;
- kandesartaan – ei avastatud, kõik proovid < 0,77 µg/l;
- enalapriil – 0,24 µg/l kahes riigis: Saksamaal (Neubrandenburg, veebruaris 2018) ja Rootsis (Norrköping, detsembris 2017);
- eprosartaan – 1,0 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- hüdroklorotiasiid – 21 µg/l Eestis, Türil 2018. aasta juunis;
- irbesartaan – 4,7 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis;
- losartaan – 3,6 µg/l Rootsis, Motalas 2018. aasta juunis;
- ramipriil – 0,17 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- telmisartaan – 13 µg/l Saksamaal, Greifswaldis 2018. aasta veebruaris;
- valsartaan – 54 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris.

Väljavool

RVP väljavooludes leiti kaheksat hüpertensioonivastast ainet kümnest: kandesartaani, eprosartaani, hüdroklorotiasiidi, irbesartaani, losartaani, ramipriili, telmisartaani ja valsartaani. Kõige sagedamini avastatud ravimijäägid olid hüdroklorotiasiid (DF 97%), telmisartaan ja valsartaan (DF 88%).

Kõige suuremad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- amlodipiin – ei avastatud, kõik proovid < 0,11 µg/l;
- kandesartaan – 0,041 µg/l Saksamaal, Wismaris 2018. aasta juunis;
- enalapriil – ei avastatud, kõik proovid < 0,083 µg/l;
- eprosartaan – 0,23 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- hüdroklorotiasiid – 19 µg/l Saksamaal, Rostockis 2018. aasta juunis;
- irbesartaan – 0,0018 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis;
- losartaan – 4,2 µg/l Rootsis, Motalas 2018. aasta juunis;
- ramipriil – 0,29 µg/l Saksamaal, Greifswaldis 2018. aasta juunis;
- telmisartaan – 4,7 µg/l Poolas, Błonie RVP-s 2018. aasta juulis;
- valsartaan – 21 µg/L Saksamaal, Neubrandenburgis 208. aasta veebruaris.

Joonis 6.4. Hüpertensioonivastaste ainete 1. grupi keskmised kontsentratsioonid RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Joonis 6.5. Hüpertensioonivastaste ainete 2. grupi keskmised kontsentratsioonid RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Astma- ja allergiaravimid

Sissevool

Sissevooludes esines kaks astma- ja allergiaravimite rühma toimeainet viiest: flutikasooni ja ksülometasoliini (joonis 6.6). Mõlemat leiti vaid üksikutes proovides – ksülometasoliini kahes Saksamaalt võetud proovis (DF 6%) ja flutikasooni ühes Eesti sissevoolus (DF 3%). Tsetirisiini, feksofenadiini ja mometasoonfuroaati ei leitud üheski sissevoolu proovis. Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsetirisiin – ei avastatud, kõik proovid < 3,2 µg/l;
- feksofenadiin – ei avastatud, kõik proovid < 4,3 µg/l;
- flutikasoon – 0,61 µg/l Eestis, Pärnus 2018. aasta juunis;
- mometasoonfuroaat – ei avastatud, kõik proovid < 0,83 µg/l;
- ksülometasoliin – 0,061 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis.

Väljavool

Väljavooludes leiti kolme astma- ja allergiaravimite rühma toimeainet viiest: tsetirisiini, feksofenadiini ja ksülometasoliini. Selle rühma kõige sagedamini avastatud ravimijääk oli ksülometasoliin (DF 38%). Tsetirisiini esines vaid ühel korral Soomes ning feksofenadiini ühel korral Poolas. Flutikasoon ja mometasoonfuroaat jäid kõigis väljavoolu proovides alla määramispiiri. Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsetirisiin – 1,3 µg/l Soomes, Kaltevas 2018. aasta juunis;
- feksofenadiin – 1,8 µg/l Poolas, Błonies 2018. aasta juulis;
- flutikasoon – ei avastatud, kõik proovid < 0,15 µg/l;
- mometasoonfuroaat – ei avastatud, kõik proovid < 0,15 µg/l;
- ksülometasoliin – 0,099 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris.

Joonis 6.6. Astma- ja allergiaravimite rühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Seedetraktihaiguste ravimid

Sissevool

Sissevooludes esines üks seedetraktihaiguste ravimi toimeaine kolmest (joonis 6.7) – mesalasiini (DF 92%). Ülejäänud seedetraktihaiguste ravimite, pantoprasooli ja omeprasooli + esomeprasooli puhul olid määramispiirid palju kõrgemad ja neid ei avastatud üheski sissevoolu proovis. UBA andmebaas (UBA 2019) sisaldab ainult üht pantoprasooli positiivset leidu Hiinast (0,13 µg/l), samas kui enamik Euroopa andmepunkte on < 0,001 µg/l.

Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- mesalasiin – 18 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis;
- omeprasool + esomeprasool – ei avastatud, kõik proovid < 8,4 µg/l;
- pantoprasool – alla määramispiiri (0,76 µg/l).

Väljavool

Väljavoolus leiti seedetraktihaiguste ravimrühmast ainult mesalasiini. Mesalasiini kontsentratsioonid olid määramispiirist suuremad 50%-s proovidest. Pantoprasooli ja omeprasooli + esomeprasooli ei avastatud üheski riigis võetud väljavoolu proovidest.

Suurimad mõõdetud ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- mesalasiin – 0,94 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- omeprasool + esomeprasool – ei avastatud, kõik proovid < 8,4 µg/l;
- pantoprasool – ei avastatud, kõik proovid < 0,76 µg/l.

Joonis 6.7. Seedetraktihaiguste ravimrühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Hormoonid

Sissevool

Sissevoolu proovides leiti kõigi viie analüüsitud hormooni jääke: östriooli, östrooni, noretisterooni, progesterooni ja testosterooni (joonis 6.8). Kõige sagedamini avastatud ravimijäägid olid östroon (DF 67%) ja noretisteroon (DF 61%).

Suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- östriool – 0,25 µg/l Soomes, Viikkis 2018. aasta augustis;

- östroon – 12 µg/l Rootsis, Norrköpingis 2018. aasta juunis;
- noretisteroon - 2,8 µg/l Saksamaal, Greifswaldis 2018. aasta veebruaris;
- progesteroon – 88 µg/l Poolas, Błonie RVP-s 2018. aasta juulis;
- testosteroon – 0,20 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris.

Väljavool

RVP väljavoolus esines vähemalt ühes proovis nelja hormooni viiest: östrooni, noretisterooni, progesterooni ja testosterooni. Kõige sagedamini avastatud hormoon oli östroon (DF 24%). Testosterooni leiti vaid ühes Lätist võetud proovis. Östriooli ei avastatud üheski väljavoolu proovis. Suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- östriool – ei avastatud, kõik proovid < 8,4 µg/l;
- östroon – 11 µg/L Lätis, RVP 3 detsembris 2017;
- noretisteroon – 0,11 µg/l Lätis, RVP 3 mais 2018;
- progesteroon – 0,029 µg/L Lätis, RVP 3 detsembris 2017;
- testosteroon – 0,032 µg/L RVP 3 mais 2018.

Kõigi hormoonide puhul täheldati suuremaid kontsentratsioone Lätis, RVP 3 väljavoolus. Östrooni maksimaalne kontsentratsioon seal oli 192 korda suurem sellele järgnenud väärtusest, mis mõõdeti Soomes Viikinmäel 2018. aasta novembris (0,055 µg/l). Kuna Lätis võetud väljavoolu proovis oli ka kofeiini kontsentratsioon väga suur (samal tasemel kui suurim sissevoolu kontsentratsioon), võib see viidata probleemidele RVP protsessis, sest nimetatud biolagunevaid ühendeid ei eemaldatud üldse.

Joonis 6.8. Hormoonide ravimrühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Ainevahetushaiguste ravimid

Sissevool

Sissevooludes leiti viit ainevahetushaiguste ravimi toimeainet kuuest: allopurinooli, besafibraati, gemfibrosiili, metformiini ja simvastatiini (joonis 6.9). Metformiin esines kõigis proovides (DF 100%) ja besafibraati 55%-s proovidest. Atorvastatiini ei avastatud üheski sissevoolu proovis, tõenäoliselt kõrge määramispiiri tõttu.

Suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- allopurinool – 160 µg/l Soomes, Kaltevas 2018. aasta novembris;
- atorvastatiin – ei avastatud, kõik proovid < 10 µg/l;
- besafibraat – 1,4 µg/l Saksamaal, Wismaris 2018. aasta veebruaris;
- gemfibrosiil – 0,78 µg/l Saksamaal, Rostockis 2018. aasta juunis;
- metformiin – 480 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- simvastatiin – 0,098 µg/l Eestis, Paides 2018. aasta juunis.

Väljavool

Väljavooludes esines viis ainevahetushaiguste ravimrühma toimeainet kuuest: allopurinooli, atorvastatiini, besafibraati, metformiini ja simvastatiini. Kõige sagedamini avastatud ravimijääk oli besafibraat (DF 53%). Gemfibrosiili ei leitud üheski väljavoolu proovis.

Ravimijääkide suurimad kontsentratsioonid olid järgmised:

- allopurinool – 7,3 µg/l Lätis, RVP 3 detsembris 2017;
- atorvastatiin – 17 µg/l Lätis, RVP 2 detsembris 2017;
- besafibraat – 0,39 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- gemfibrosiil – ei avastatud, kõik proovid < 0,10 µg/l;
- metformiin – 2,6 µg/l Soomes, Kaltevas 2017. aasta detsembris;
- simvastatiin – 0,0077 µg/l Soomes, Kaltevas 2017. aasta detsembris.

Allopurinooli suurim mõõdettud kontsentratsioon Lätis oli 17 korda suurem sellele järgnenud väärtusest, mis mõõdeti Saksamaal (0,43 µg/l). Läti puhasti väljavoolus leiti erakordselt suurtes kontsentratsioonides ka teisi biolagunevaid ravimijääke, mis viitab probleemidele RVP protsessis proovide võtmise ajal.

Joonis 6.9. Ainevahetushaiguste ravimrühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

MSPVRd ja valuvaigistid

Sissevool

Sissevooludes leiti seitset MSPVR-de ja valuvaigistite ravimi toimeainet kaheksast: kodeiini, diklofenakki, ibuprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni, paratsetamooli ja tramadooli (joonis 6.10). Diklofenakki, ketoprofeeni ja naprokseeni esines kõigis sissevoolu proovides. Oksükodooni ei avastatud üheski sissevoolu proovis.

Ravimijääkide suurimad kontsentratsioonid olid järgmised:

- kodeiin – 4,5 µg/l Soomes, Kaltevas 2018. aasta novembris;
- diklofenak – 16 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- ibuprofeen – 8,0 µg/l Soomes, Kaltevas 2017. aasta detsembris;
- ketoprofeen – 2,8 µg/l Poolas, Błonies 2017. aasta novembris;
- naprokseen – 12 µg/l Eestis, Türil 2018. aasta juunis;
- oksükodoon – ei avastatud, kõik proovid < 0,26 µg/l;
- paratsetamool – 1000 µg/l Rootsis, Linköpingis 2017. aasta detsembris;
- tramadool – 1,4 µg/l Rootsis, Motalas 2018. aasta juunis.

Väljavool

Ka väljavooludes esines seitse MSPVR-de ja valuvaigistite ravimrühma toimeainet kaheksast: kodeiini, diklofenakki, ibuprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni, paratsetamooli ja tramadooli. Diklofenakki leiti kõigis väljavoolu proovides. Ka naprokseeni ja tramadooli avastamissagedus oli kõrge (97%). Oksükodooni ei avastatud üheski väljavoolu proovis.

Ehkki ibuprofeeni ei analüüsitud pinnavees, leiti seda 40%-s heitvee väljavoolu proovidest kontsentratsioonides, mis jäid vahemikku 3,7–44 µg/l. Et mitte ületada pinnaveele seatud PNEC-väärtust (0,12 ng/l), peaks lahjendustegur heitvee juhtimisel suubla veekogusse olema üle 31 000.
Suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- kodeiin – 0,66 µg/l Soomes, Viikkis 2018. aasta novembris;
- diklofenak – 38 µg/l Eestis, Paides 2018. aasta juunis;
- ibuprofeen – 44 µg/L Lätis, RVP 2 detsembris 2017;
- ketoprofeen – 0,37 µg/l Eestis, Pärnus 2017. aasta detsembris;
- naprokseen – 1,3 µg/l Rootsis, Linköpingis 2017. aasta detsembris;
- oksükodoon – ei avastatud, kõik proovid < 0,12 µg/l;
- paratsetamool – 5,4 µg/l Soomes, Kaltevas 2017. aasta detsembris;
- tramadool – 1,5 µg/l Rootsis, Motalas 2018. aasta juunis.

Joonis 6.10. MSPVR-de ja valuvaigistite rühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

Muu - kofeiin

Sissevool

Kofeiini leiti 93%-s proovidest (joonis 6.11).

Suurimat kontsentratsiooni, 24 µg/l, täheldati Saksamaal Neubrandenburgis 2018. aasta juunis.

Väljavool

Kofeiini leiti 15%-s väljavoolu proovidest.

Suurimat kontsentratsiooni, 32 µg/l, täheldati Lätis, RVP 3-s 2017. aasta detsembris. Suuruselt teine kontsentratsioon oli kümme korda väiksem, 3,3 µg/l, ja mõõdeti Saksamaal (Neubrandenburg, veebruar 2018).

Joonis 6.11. Kofeiini keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Muud kardiovaskulaarravimid

Sissevool

Sissevooludes esines kõigi seitsme muude kardiovaskulaarravimite rühma toimeaine jääke: atenolooli, bisoprolooli, dipüridamooli, metoprolooli, nebivolooli, sotalooli ja varfariini (joonis 6.12). Kõige sagedamini leitud ravimijäägid olid metoprolool (DF 79%), sotalool (DF 78%) ja bisoprolool (DF 69%). Suurimad kontsentratsioonid olid järgmised:

- atenolool – 2,6 µg/l Rootsis, Motalas 2017. aasta detsembris;
- bisoprolool – 1,8 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis;
- dipüridamool – 5 µg/l Soomes, Kaltevas 2018. aasta juunis;
- metoprolool – 4 µg/l Saksamaal, Wismaris 2018. aasta juunis;
- nebivolool – 1,5 µg/l Eestis, Pärnus 2018. aasta juunis;
- sotalool – 0,27 µg/l Poolas, Błonies 2018. aasta juulis;
- varfariin – 0,027 µg/l Soomes, Viikkis 2018. aasta augustis.

Väljavool

Ka väljavooludes leiti kõigi seitsme muude kardiovaskulaarravimite rühma toimeaine jääke: atenolooli, bisoprolooli, dipüridamooli, metoprolooli, nebivolooli, sotalooli ja varfariini. Kõige sagedamini avastatud ravimijäägid olid metoprolool (DF 100%), sotalool (DF 97%) ja bisoprolool (DF 68%). Nebivolooli leiti vaid ühel korral Eestis. Suurimad kontsentratsioonid olid järgmised:

- atenolool – 0,54 µg/l Rootsis, Norrköpingis 2017. aasta detsembris;
- bisoprolool – 1,4 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- dipüridamool – 0,81 µg/l Soomes, Viikkis 2017. aasta detsembris;
- metoprolool – 7,3 µg/l Eestis, Türil 2018. aasta juunis;
- nebivolool – 0,034 µg/L Eestis, Paides 2018. aasta juunis;
- sotalool – 0,24 µg/l Lätis, RVP 2 mais 2018;
- varfariin – 0,020 µg/l Soomes, Viikkis 2018. aasta augustis.

Joonis 6.12. Muude kardiovaskulaarravimite rühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

Psühhotroopsed ained

Sissevool
Sissevooludes esines seitse uuritud psühhotroopset ainet kaheksast: tsitalopraami, olansapiini, oksasepaami, kvetiapiini, sertraliini, temasepaami ja venlafaksiini (joonis 6.13). Kõige sagedamini leitud ravimijäägid olid oksasepaam (DF 96%), venlafaksiin (DF 91%), tsitalopraam (DF 89%), temasepaam (DF 67%) ja sertraliin (DF 67%). Risperidooni ei avastatud üheski sissevoolu proovis. Suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsitalopraam – 0,81 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis;
- olansapiin – 2,4 µg/l Poolas, Błonies 2018. aasta juulis;
- oksasepaam – 3,1 µg/l Soomes, Kaltevas 2018. aasta novembris;
- kvetiapiin – 0,69 ng/L Eestis, Türil 2018. aasta juunis;
- risperidoon – ei avastatud, kõik proovid < 0,80 µg/l;
- sertraliin – 0,93 µg/l Soomes, Kaltevas 2018. aasta juunis;
- temasepaam – 2,4 µg/l novembris 2018;
- venlafaksiin – 1,5 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis.

Väljavool
RVP väljavoolus leiti seitset psühhotroopset ainet kaheksast: tsitalopraami, olansapiini, oksasepaami, risperidooni, sertraliini, temasepaami ja venlafaksiini. Oksasepaami avastamissagedus oli 100%. Ka tsitalopraami, venlafaksiini ja temasepaami avastamissagedused olid kõrged, vastavalt 97%, 97% ja 88%. Kvetiapiini ei leitud üheski väljavoolu proovis.
Suurimad kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsitalopraam – 0,35 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta juunis;
- olansapiin – 0,43 µg/l Saksamaal, Wismaris 2018. aasta juunis;
- oksasepaam – 2,7 µg/l Soomes, Kaltevas 2018. aasta novembris;
- kvetiapiin – ei avastatud, kõik proovid < 0,010 µg/l;
- risperidoon – 0,012 µg/l Saksamaal, Wismaris 2018. aasta juunis;
- sertraliin – 0,15 µg/l Rootsis, Motalas 2017. aasta detsembris;
- temasepaam – 1,8 µg/l novembris 2018;
- venlafaksiin – 0,96 µg/l Saksamaal, Rostockis 2018. aasta novembris.

Joonis 6.13. Psühhotroopsete ainete rühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigi. * - kõik proovid < LOQ.

Veterinaarravimid

Sissevool

Puhastite sissevoolu proovides esines kaht veterinaarravimite toimeainet kaheksast: karprofeeni ja fenbendasooli (joonis 6.14**)**. Kõige sagedamini leitud ravimijääk oli karprofeen (DF 31%). Fenbendasooli avastati sissevoolus ainult ühel korral Saksamaal. Emamektiini, florfenikooli, tiamuliini, toltrasuriili ja tülosiini ei leitud üheski sissevoolu proovis.

Suurimad mõõdetud veterinaarravimite toimeainete kontsentratsioonid olid järgmised:

- karprofeen – 0,084 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- emamektiin – ei avastatud, kõik proovid < 0,029 µg/l;
- fenbendasool – 0,036 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- florfenikool – ei avastatud, kõik proovid < 0,064 µg/l;
- tiamuliin – ei avastatud, kõik proovid < 0,038 µg/l;
- toltrasuriil – ei avastatud, kõik proovid < 9 µg/l;
- tülosiin – ei avastatud, kõik proovid < 0,32 µg/l.

Väljavool

Puhastite väljavoolus oli neli uuritud veterinaarravimi toimeainet seitsmest: karprofeeni, emamektiini, fenbendasooli ja tülosiini. Kõige sagedamini leitud ravimijääk oli tülosiin (DF 50%). Fenbendasooli avastati ainult ühel korral Saksamaal. Florfenikooli, tiamuliini ja toltrasuriili ei leitud üheski väljavoolu proovis.

Suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- karprofeen – 0,010 µg/l Saksamaal, Neubrandenburgis 2018. aasta veebruaris;
- emamektiin – 0,039 µg/l Eestis, Paides 2018. aasta juunis;
- fenbendasool – 0,015 µg/l Saksamaal, Wismaris 2018. aasta juunis;
- florfenikool – ei avastatud, kõik proovid < 0,032 µg/l;
- tiamuliin – ei avastatud, kõik proovid < 0,019 µg/l;
- toltrasuriil – ei avastatud, kõik proovid < 9 µg/l;
- tülosiin – 0,35 µg/l Saksamaal, Greifswaldis 2018. aasta juunis.

Joonis 6.14. Veterinaarravimite rühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad kõigi RVP-de keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis. * - kõik proovid < LOQ.

6.1.2.2 Reoveepuhastite tõhusus - sissevoolu ja väljavoolu andmed

Vaatluse all olnud reoveepuhastite tõhusus ravimijääkide ärastusel on kokku võetud lisas 7. Iga RVP ja ravimijäägi jaoks arvutati uuringualade lõikes keskmine puhastusmäär. Need väärtused on toodud tabelis 6.1. Varasemad andmed ravimijääkide ärastuse tõhususe kohta jäävad enamasti CWPharma projekti tulemustega samasse vahemikku või kattuvad nendega. Tulemustes on ka erinevusi, näiteks metoprolooli ärastuse tõhusus oli CWPharma projektis negatiivne, samas kui kirjanduses on mainitud 3–83%-list eemaldamismäära. CWPharma projekti tulemused näitavad mõningaid negatiivseid tõhususe määrasid. Negatiivseid tõhususe määrasid võib seletada protsessiga, kus mõned ravimi toimeained metaboliseeruvad meie organismis konjugaatideks, kuid edaspidiste reoveepuhastusprotsesside käigus võivad konjugaadid mikroorganismide olemasolul muutuda uuesti algseteks ühenditeks (Birziiš, 2018; Pereira et al., 2020). Tabelis 6.2 võetakse kokku vaatluse all olnud reoveepuhastid, nende jõudlus inimekvivalentides (IE) ja puhastustehnoloogia.

Tabel 6.1. Keskmine ärastusefektiivsus CWPharma projekti uuringualade RVP-des ja võrdlus kirjandusega.

Compound	Removal efficiency*, % (CWPharma)	Number of data points (CWPharma)	Removal efficiency, % (literature)
Atenolol	60–82	4	51 (Fick et al. 2011) 20–97 (Gros et al. 2010) <0–85 (Luo et al. 2014) 8 (Miege et al. 2009) -5 (Äystö et al. 2020)
Allopurinol	99–100	4	N/A
Bezafibrate	8–82	8	23–99 (Gros et al. 2010) 9–71 (Luo et al. 2014) 68 (Miege et al. 2009)
Bisoprolol	-54–79	13	39 (Fick et al. 2011) 23 (Magnér et al. 2016) 32 (Äystö et al. 2020)
Caffeine	90–92	5	89–100% (Al Qarni et al. 2016) 50–100 (Luo et al. 2014) 100 (Äystö et al. 2020)
Carbamazepine	-364–98	21	13–28 (Al Qarni et al. 2016) 52 (Fernández-López et al. 2016) -3 (Fick et al. 2011) 9 (Miehe, 2010) <0–62 (Luo et al. 2014) 9 (Miege et al. 2009) <10 (Radjenovic et al. 2007) 0–20 (Tambosi et al. 2010) -7 (Äystö et al. 2020)
Carprofen	87–88	2	N/A
Citalopram	-29–59	25	11 (Fick et al. 2011) 39 (Äystö et al. 2020)
Clarithromycin	-23–64	18	54 (Fick et al. 2011) 45 (Miege et al. 2009)
Codeine	47–99	19	68 (Fick et al. 2011) 42 (Kasprzyk-Hordern et al. 2009)
Diclofenac	-154–33	29	74 (Fernández-López et al. 2016) 28 (Fick et al. 2011) 30–100 (Gros et al. 2010) <0–81 (Luo et al. 2014) 32 (Miege et al. 2009) 55 (Papageorgiou et al. 2016 17 (Äystö et al. 2020)
Dipyridamole	41–97	9	>99 (Fick et al. 2011)
Eprosartan	16–98	12	46 (Fick et al. 2011)
Erythromycin	-165–99	16	43 (Fick et al. 2011) <0–83 (Luo et al. 2014) 67 (Miege et al. 2009)
Estrone (E1)	60–100	11	76±46 (Chang et al. 2011) 82 (Esperanza et al. 2007) 75–91 (Luo et al. 2014) -28 (Mailler et al. 2015) 76–98 (Miehe, 2010) 95 (Äystö et al. 2020)
Fluconazole	-60–84	21	33 (Fick et al. 2011)
Gabapentin	41–100	18	84 (Kasprzyk-Hordern et al. 2009)
Gemfibrozil	84	1	30–99 (Gros et al. 2010) 0–17 (Luo et al. 2014)
Hydrochlorothiazide	-333–94	27	32 (Gros et al. 2010) 13 (Äystö et al. 2020)
Ibuprofen	86	1	>99 (Carmona et al. 2014) 71 (Fick et al. 2011) 65–100 (Gros et al. 2010) 72–100 (Luo et al. 2014) 74 (Miege et al. 2009) 95–99 (Miehe 2010) 100 (Äystö et al. 2020)
Irbesartan	-138–98	4	NA
Ketoprofen	-2–99	24	36 (Fick et al. 2011) 40–100 (Gros et al. 2010) 11–100 (Luo et al. 2014)

			23–58 (Miehe 2010) 54 (Äystö et al. 2020)
Levetiracetam	60–100	25	NA
Losartan	-34–69	8	82 (UNESCO & HELCOM 2017)
Mesalazine	68–99	26	NA
Metformin	98–100	29	>61 (Fick et al. 2011)
Metoprolol	-318 – -72	19	31 (Fick et al. 2011) 3–56 (Luo et al., 2014) 5.9 (Magnér et al. 2016) 10 (Miege et al. 2009) >10 (Radjenovic et al. 2007) 83 (Tambosi et al. 2010) 31 (Äystö et al. 2020)
Naproxen	64–100	25	>90 (Carmona et al. 2014) 84 (Fernández-López et al. 2016 72 (Fick et al. 2011) 60–100 (Gros et al. 2010) 43–99 (Luo et al. 2014) 69 (Magnér et al. 2016) 45–86 (Miehe 2010) 91 (Äystö et al. 2020)
Nebivolol	98–99	4	NA
Norethisterone	-18–99	16	73 (UNESCO & HELCOM 2017)
Ofloxacin	83–90	2	>7 (Fick et al. 2011) 20–99 (Gros et al. 2010) -157–4 (Leung et al. 2012) 24 (Radjenovic et al. 2007) 77 (Tambosi et al. 2010)
Olanzapine	83–99	12	38–99 (Kosma et al. 2019)
Oxazepam	-23–98	16	-6 (Fick et al. 2011)
Paracetamol	60–100	27	100 (Fick et al. 2011)
Primidone	-24 – -13	3	NA
Progesterone	59–86	3	97±1.7 (Chang et al. 2011) >95 (Esperanza et al. 2007) 97 (Äystö et al. 2020)
Quetiapine	83	1	29–92 (Kosma et al. 2019)
Ramipril	-60 – -1	3	NA
Sertraline	61–96	11	71 (Fick et al. 2011) >70 (Kosma et al. 2019)
Simvastatin	95–98	5	NA
Sotalol	-136–55	21	11 (Schrap et al. 2003) -35 (Äystö et al. 2020)
Sulfamethoxazole	-31–98	24	73 (Fick et al. 2011) 30–92 (Gros et al. 2010) 4–89 (Luo et al. 2014) 59 (Miege et al. 2009) 41–48 (Miehe 2010) 91 (Äystö et al. 2020)
Telmisartan	-1049–96	17	58 (Fick et al. 2011)
Temazepam	-74–34	7	NA
Testosterone	80–91	4	96±7.9 (Chang et al. 2011) >95 (Esperanza et al. 2007)
Tetracycline+doxycycline (SUM)	83–90	7	Tetracycline >96 (Fick et al. 2011) Tetracycline 40–89 (Gros et al. 2010) Tetracycline 44–90 (Leung et al. 2012) Tetracycline 94 (Äystö et al. 2020) Doxycycline 96 (Äystö et al. 2020)
Tramadol	-49–90	20	-3 (Fick et al. 2011)
Trimethoprim	9–73	25	39 (Fick et al. 2011) 4–45 (Leung et al. 2012) <0–82 (Luo et al. 2014) 16 (Miege et al. 2009) 6 (Äystö et al. 2020)
Valsartan	10–99	16	NA
Venlafaxine	-91–63	18	21 (Fick et al. 2011)

*A range of the average removal efficiencies at the studied WWTPs. The average removal efficiencies of all WWTPs are presented in Annex7.

Tabel 6.2. Vaatluse all olnud reoveepuhastite suurus, jõudlus ja puhastusprotsess.

Country	WWTP	Capacity in PE	Main treatment process
Estonia	Paide	35 000 PE	SBR (with bio-N removal + chemical P-removal)
	Pärnu	125 000 PE	AAO (AS with bio-P and bio-N removal + chemical P-removal)
	Türi	8050 PE	AAO (AS with bio-P and bio-N removal + chemical P-removal)
Finland	Kalteva	40 700 PE	AS (2 parallel lines)
	Viikki	1 320 000 PE	AS (9 parallel lines)
Germany	Greifswald	60 400 PE	AS with anaerobic and aerobic zones, nitrification and denitrification
	Neubrandenburg	67 150 PE	SBR
	Rostock	237 316 PE	AS with anaerobic and aerobic zones, nitrification and denitrification
	Wismar	79 000 PE	AS with anaerobic and aerobic zones, nitrification and denitrification
Latvia	WWTP 1	87 756 PE (2017) 89 149 PE (2018)	AS with anaerobic and aerobic zones, nitrification and denitrification
	WWTP 2	656 296 PE (2017) 703 797 PE (2018)	AS, aeration, nitrification and denitrification
	WWTP 3	14 014 PE (2017) 13 832 PE (2018)	AS, denitrification
Poland	Błonie	29 509 PE	AS
Sweden	Linköping	216 000 PE (2018)	Primary clarifiers, AS, nitrification and denitrification intermittent aerated, ozonation (not running at the time of sampling), MBBR, tertiary sedimentation
	Motala	30 180 PE (2018)	AS with anaerobic and aerobic zones, nitrification and denitrification
	Norrköping	157 800 PE (2018)	Primary pre-treatment with $FeCl_3$ (sedimentation), AS, nitrification and denitrification, sedimentation, secondary treatment with $FeCl_3$ (sedimentation)

AAO = anaerobic-anoxic-oxic process; AS = activated sludge process; MBBR = moving bed biofilm reactor; SBR = sequencing batch reactor process.

6.1.2.3 Ravimijääkide kontsentratsioonid RVP reoveesettes

Selles peatükis esitatakse CWPharma projekti uuringualade RVP-de reoveesettes leitud ravimijääkide kontsentratsioonid. Siit on välja jäetud tulemused märkega „ei ole kättesaadavad"; sest ühendi osas esines mingeid segavaid faktoreid, mis olid peamiselt tingitud maatriksist, ning seetõttu ei saanud tulemust registreerida ega esitada. Kontsentratsioonid on esitatud mikrogrammides ühe kilogrammi tahendatud reoveesette (st kuivkaalu) kohta (µg/kg). Kõik RVP reoveesettes mõõdetud kontsentratsioonid on toodud lisas 8.

Antibiootikumid

Reoveesettes esines kõigi nelja analüüsitud antibiootikumi jääke: flukonasooli, linkomütsiini, ofloksatsiini ja trimetoprimi (joonis 6.15). Kõige sagedamini leitud ravimijääk oli flukonasool (DF 89%). Suurimad mõõdetud ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- flukonasool – 34 µg/kg Poolas, Błonie RVP-s 2017. aasta novembris;
- linkomütsiin – 2,2 µg/kg Saksamaal, Greifswaldi RVP-s juunis 2018;
- ofloksatsiin – 8600 µg/kg Soomes, Kaltevas 2018. aasta juunis;
- trimetoprim – 41 µg/kg Eestis, Pärnus detsembris 2017.

Joonis 6.15. Antibiootikumide keskmised kontsentratsioonid reoveesettes. Vearibad märgivad keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

Epilepsiavastased ained

Reoveesettes leiti kõigi nelja epilepsiavastase ravimi toimeaine jääke: karbamasepiini, gabapentiini, levetiratsetaami ja primidooni (joonis 6.16). Karbamasepiin esines kõigis proovides.
Suurimad mõõdetud ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- karbamasepiin – 600 µg/kg Poola, Błonie RVP-s 2017. aasta novembris;
- gabapentiin – 51 µg/kg Eestis, Pärnus 2017. aasta detsembris;
- levetiratsetaam – 31 µg/kg Soomes, Kaltevas 2018. aasta juunis;
- primidoon – 5,1 µg/kg Rootsis, Linköpingis 2018. aasta juunis.

Joonis 6.16. Epilepsiavastaste ainete keskmised kontsentratsioonid reoveesettes. Vearibad märgivad keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

Hüpertensioonivastased ained

Reoveesettes leiti kolme uuritud kõrgvererühuravimi toimeainet neljast: enalapriili, irbesartaani ja telmisartaani (joonis 6.17). Ka irbesartaani esines sageli (DF 93%). Ramipriili ei avastatud üheski reoveesetteproovis. Suurimad mõõdetud ravimijääkide kontsentratsioonid olid järgmised:

- enalapriil – 1,4 µg/kg Eestis, Pärnus 2017. aasta detsembris;
- irbesartaan – 51 µg/kg Saksamaal, Greiswaldi RVP-s 2018. aasta veebruaris;
- ramipriil – ei avastatud, kõik proovid < 0,46 µg/kg;
- telmisartaan – 8700 µg/kg Eestis, Paides 2017. aasta detsembris.

Joonis 6.17. Hüpertensioonivastaste ravimi toimeainete keskmised kontsentratsioonid reoveesettes. Vearibad märgivad keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

Ainevahetushaiguste ravimid

Ainevahetushaiguste ravimite rühmas analüüsiti reoveesettes ainult metformiini. Seda leiti kõigis proovides (joonis 6.18). Suurim metformiini kontsentratsioon oli 510 µg/kg, mis mõõdeti Eestis, Pärnus 2018. aasta juunis.

Joonis 6.18. Metformiini keskmised kontsentratsioonid reoveesettes. Vearibad märgivad keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

MSPVRd ja valuvaigistid reoveesettes

Reoveesettes esines kõigi kuue MSPVR-de ja valuvaigistite rühma ravimi toimeaine jääke: kodeiini, diklofenakki, ketoprofeeni, naprokseeni, oksükodooni ja tramadooli (joonis 6.19). Diklofenakki leiti kõigis proovides. Teised sageli avastatud ravimijäägid olid tramadool (DF 93%), oksükodoon (DF 79%) ja naprokseen (DF 71%). Suurimad kontsentratsioonid olid järgmised:

- kodeiin – 43 µg/kg Soomes, Kaltevas 2018. aasta juunis;
- diklofenak – 960 µg/kg Poolas, Błonie RVP-s 2018. aasta juulis;
- ketoprofeen – 79 µg/kg Poolas, Błonie RVP-s 2017. aasta novembris;

- naprokseen – 42 µg/kg Soomes, Kaltevas 2018. aasta juunis;
- oksükodoon – 100 µg/kg Eestis, Pärnus 2018. aasta juunis;
- tramadool – 71 µg/kg Poolas, Błonie RVP-s 2017. aasta novembris.

Joonis 6.19. MSPVR-de ja valuvaigistite ravimrühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid reoveesettes. Vearibad märgivad keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

Muud ravimijäägid

Kofeiini oli kõigis reoveesette proovides (joonis 6.20). Suurim mõõdetud kontsentratsioon oli 160 µg/kg, mis analüüsiti Eestis, Pärnus 2018. aasta juunis.

Joonis 6.20. Kofeiini keskmised kontsentratsioonid reoveesettes. Vearibad märgivad keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

Muud kardiovaskulaarravimid

Reoveesettes analüüsiti kaht muude kardiovaskulaarravimite rühma toimeainet: bisoprolooli ja metoprolooli. Metoprolooli leiti kõigis reoveesette proovides ja bisoprolooli 93%-s proovidest (joonis 6.21).

Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- bisoprolool – 120 µg/kg Saksamaal, Rostockis 2018. aasta novembris;
- metoprolool – 410 µg/kg Rootsis, Linköpingis (kääritatud muda) 2017. aasta detsembris.

Joonis 6.21. Muude kardiovaskulaarravimite rühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid reoveesettes. Vearibad märgivad keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

Psühhotroopsed ained

Reoveesettes leiti kõigi seitsme psühhotroopse aine jääke: tsitalopraami, olansapiini, oksasepaami, risperidooni, sertraliini, temasepaami ja venlafaksiini (joonis 6.22). Tsitalopraami, sertraliini ja venlafaksiini oli kõigis proovides (DF 100%). Ka oksasepaami ja temasepaami leiti sageli (DF 96%).

Suurimad kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsitalopraam – 510 µg/kg Soomes, Viikkis 2018. aasta augustis;
- olansapiin – 180 µg/kg Poolas, Błonie RVP-s 2018. aasta juulis;
- oksasepaam – 140 µg/kg Soomes, Viikkis 2018. aasta augustis;
- risperidoon – 8,4 µg/kg Poolas, Błonie RVP-s 2017. aasta novembris;
- sertraliin – 1400 µg/kg Rootsis, Linköpingis 2017. aasta detsembris;
- temasepaam – 310 µg/kg Soomes, Viikkis 2018. aasta augustis;
- venlafaksiin – 135 µg/kg Rootsis, Motalas 2017. aasta detsembris.

Joonis 6.22. Psühhotroopsete ainete keskmised kontsentratsioonid reoveesettes. Vearibad märgivad keskmiste kontsentratsioonide vahemikku igas riigis.

Veterinaarravimid

Reoveesette proovides analüüsiti kaht veterinaarravimite toimeainet. Tülosiini ei leitud üheski proovis ja toltrasuriili esinesavastati ainult ühes Poolast võetud proovis.
Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- toltrasuriil – 31 µg/kg Poolas, Błonie RVP-s 2018. aasta juulis;
- tülosiin – ei avastatud, kõik proovid < 53 µg/kg.

Küll aga leiti mitmes reoveesette proovis linkomütsiini, mis oli lülitatud käesoleva aruande antibiootikumide rühma, kuid mida teadaolevalt kasutatakse Lätis ainult inimeste ravis.

6.1.2.4 Ravimijääkide massibilanss - sissevool, väljavool, reoveesete

Uuringus vaadeldi iga ravimijäägi jaotust sissevoolus, väljavoolus ja reoveesettes. Protsendid väljendavad arvutuste mediaane ja seetõttu ei ole massid tasakaalus. Proovivõtt ei lähtunud reoveepuhastusjaama puhastustõhususe arvutustes rakendatud kriteeriumitega, mis võib põhjustada mõningaid lahknevusi tulemuste osas (peatükk 6.1.2.2). **Massibilansi** arvutustes (tabel 6.3) **ei ole** kasutatud **negatiivse tõhususe väärtusi** (tabel 6.1), sest massibilanssi ei olnud võimalik arvutada, kui ravimijäägi kontsentratsioon väljavoolus oli suurem kui sissevoolus. Seetõttu on arvutatud tõhususe ja massibilansi (tabel 6.4) vahel teatud ebakõlad, mida tuleb tulemuste tõlgendamisel arvesse võtta.

Järgmised tegurid mõjutavad tulemuste täpsust, st põhjustavad vigu ja määramatust:

1) kasutuskõlblike mõõtmistulemuste väike arv;
2) ravimijääkide aastane koormus tugineb ainult paarile mõõtmisele ning samas heitvee aastasele üldkogusele;
3) sissevoolust, väljavoolust ja reoveesettest võeti proove samal ajal, arvestamata vee ja reoveesette viibeaega puhastis;
4) andmete kättesaadavuse ja ühtsuse tõttu pidi proovivõtupäevade andmete asemel kasutama aastaseid reoveekoguseid ja aastast reoveesette toodangu kogust.

Kirjeldatud hindamise tulemused on kokku võetud tabelis 6.3. Kuna kasutatud proovide arv oli erinev, nagu ka proovide tulemused, siis näitavad ravimijääkide jaotuse protsentuaalsed väärtused eri maatriksite vahel (puhastatud heitvesi, reoveesete ja oletatav lagunemine või kadumine reoveepuhastusprotsessi käigus) ainult ligikaudseid trende ning seetõttu ei ole nende liitmisel saadav summa alati täpselt 100%.

Tabel 6.3. Ravimijääkide jaotus heitvees ja reoveesettes uuringuala reoveepuhastites. Arvutustes kasutati üksnes neid ravimijääkide kontsentratsioone, mis olid väljavoolul väiksemad kui sissevoolul.

API	API remaining in effluent, % from incoming load		API remaining in sludge, % from incoming load		API disappearing during the treatment process, % from incoming load*		Number of data points
	Average	Median	Average	Median	Average	Median	
Bisoprolol	61	67	2.6	1.3	40	34	18
Caffeine	23	17	2.6	0.11	79	87	17
Carbamazepine	64	72	3.7	2.0	32	24	17
Citalopram	61	60	24	16	32	32	18
Codeine	23	23	0.39	0.28	78	78	17
Diclofenac	76	83	2.5	0.82	23	16	22
Enalapril	38	35	0.065	0.045	62	65	5
Fluconazole	44	34	0.34	0.25	56	65	18
Gabapentin	28	20	0.038	0.002	74	84	16
Irbesartan	57	61	1.2	0.75	40	31	13
Ketoprofen	39	36	1.4	0.099	60	64	17
Levetiracetam	11	5.0	0.04	0.004	89	95	14
Lincomycin	-	-	0.35	0.38	-	-	5
Metformin	3	0.008	0.11	0.011	97	100	19
Metoprolol	3	2.6	3.0	1.4	94	96	6
Naproxen	7	43	0.12	0.059	93	96	18
Ofloxacin	36	24	0.87	0.12	70	74	13
Olanzapine	7.6	2.8	9.3	0.32	86	89	13
Oxazepam	59	66	5.7	4.0	34	29	16
Oxycodone	-	-	2.0	0.18	-	-	4
Primidone	91	91	0.31	0.16	6.9	6.9	6
Ramipril	81	81	0.28	0.25	19	19	4
Risperidone	2.6	2.6	0.10	0.052	99	99	10
Sertraline	9.3	5.3	62	61	39	34	14
Telmisartan	16	6.4	16.	7.6	76	87	14
Temazepam	68	61	11	7.7	27	26	15
Tramadol	84	89	2.9	0.84	22	9.8	20
Trimethoprim	58	58	0.51	0.022	41	38	18
Tylosin	45	44	-	-	-	-	5
Venlafaxine	76	81	3.8	2.8	22	16	19

*calculated as the sum of the API mass in effluent and sludge versus the API mass in influent.

Ravimijääkide jaotus RVP-s mediaanmäärana (%) sisenevast koormusest:

Bisoprolool jäi enamasti heitvette (67%) ja osaliselt eemaldati puhastuse käigus (34%). Ainult 1,3% kuhjus reoveesettesse. Reoveesette massibilansi tulemused olid proovide ja RVP-de lõikes ühtlased, seevastu heitvee osas erinesid andmed rohkem. Tulemused langevad hästi kokku Magnér et al. (2016) andmetega, kus bisoprolooli jääkkogus heitvees oli 77% ja reoveesettes 1,4%. Samuti langevad tulemused kokku Fick et al. (2011) ja Äystö et al. (2020) andmetega, kus heitvette jäi vastavalt 61% ja 68% bisoproloolist.

Kofeiin eemaldus puhastuse käigus, enamasti rohkem kui 87% ulatuses. Väike osa, tavaliselt vähem kui 17%, jäi heitvette, samas kui reoveesettes ei olnud kontsentratsioon märkimisväärne (0,11%). Reoveesettesse kontsentreerunud kogus oli kõigi RVP-de puhul üsna sarnane, kuid heitvette jaotunud kogused varieerusid palju. Arvutatud ärastussmäärad langesid üldiselt kokku teiste uurimustega, näiteks Al Qarni et al. (2016), Luo et al. (2014) ja Äystö et al. (2020), kus kofeiini eemaldamismäärad olid vastavalt 89–100%, 50–100% ja 100%.

Karbamasepiin jäi enamasti heitvette (72%) ja 24% eemaldati puhastuse käigus. Väike kogus jõudis reoveesettesse (2,0%). Reoveesette tulemuste täpsus oli hea, kuid heitvee andmed erinesid rohkem. Saadud tulemused langesid kokku enamiku teiste uurimistöödega (Radjenovic et al. 2007 (< 10%), Miege et al. 2009 (9%), Miehe 2010 (9%), Tambosi et al. 2010 (0 –20%), Al Qarni et al. 2016 (13 –28%), Fick et al. 2011 (-3%), Äystö et al. 2020 (-7%)). Fernández-López et al. (2016) ja Luo et al. (2014) jõudsid oma uurimustes karbamasepiini puhul suuremate ärastusmääradeni: vastavalt 52% ja kuni 62%. Reoveesettesse jäänud karbamasepiini osakaal langes üldjoontes kokku 0,94%-ga, mis saadi Magnér et al. (2016) uurimuses.

Tsitalopraam kaldus pigem heitvette jääma (60%), kui eemaldus puhastuse käigus (32%). 16% kuhjus reoveesettesse. Massibilansi tulemustes oli aga palju erinevusi. Ärastusmäära mediaan langes kokku Fick et al. 2011 ja Äystö et al. 2020 uurimustega, kus heitvette jäänud tsitalopraami kogus oli vastavalt 89% ja 61%. Tulemused erinesid teistest uurimustest, kus heitvees püsis 31,8% ja reoveesettes 8,6% (Magnér et al. 2016).

Kodeiin kaldus pigem eemalduma puhastuse käigus (78%). 23% kodeiinist jäi heitvette. Kodeiin ei kontsentreerunud reoveesettesse (0,28%). Massibilansi arvutused olid küllaltki ühtlased ega erinenud palju. Väljaarvutatud eemaldamistõhusus oli veidi suurem kui teistes uuringutes, kus eemaldamistõhusus oli 42% (Kasprzyk-Hordern et al., 2009) või 68% (Fick et al., 2011).

Diklofenak jäi kindlalt heitvette (83%). 16% eemaldus puhastuse protsessis ja reoveesettesse kontsentreerunud kogus ei olnud märkimisväärne (0,82%). Jaotumine reoveesettesse oli ühtlane ja ka heitvette jäänud osakaal oli küllaltki täpne. Saadud tulemused langesid hästi kokku 17%-lise ärastusmääraga, mis saadi Äystö et al. (2020) uurimuses, 28%-lise ärastusmääraga, mis saadi Fick et al. (2011) uurimuses, 32%-lise ärastusmääraga, mis saadi Miege et al. (2009) uurimuses, ning Magnér et al. (2016) saadud väga väikese reoveesettesse jaotuse määraga (0,37%). Kirjanduses on saadud ka suuremaid ärastusmäärasid (Fernández-López et al. 2016, Gros et al. 2010 ja Luo et al. 2014, vt tabel 6.1).

Enalapriil eemaldati pigem puhastuse käigus (65% või rohkem) kui jäi heitvette (35% või vähem). Kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,045%). Massibilansi arvutamiseks oli aga väga vähe andmeid ja tulemused varieerusid ning me ei leidnud kirjandusest andmeid oma tulemuste kontrollimiseks.

Flukonasool eemaldati enamasti puhastuse käigus (65%), 34% jäi heitvette. Kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,25%). Käesolevas uuringus oli ärastusmäär suurem kui Fick et al. (2011) saadud 33%. Erinevuse põhjuseks on tõenäoliselt negatiivsete ärastusmäärade väljajätmine massibilansi arvutustest ning väljavoolu/sissevoolu andmete suur varieerumine (käesoleva uuringu ärastuse tõhusused on toodud peatükis 6.1.2.2).

Gabapentiin eemaldati pigem puhastuse käigus (84% või rohkem) kui jäi heitvette (20%). Väga väikesed kogused jäid ka reoveesettesse (0,002% või vähem). Vaatamata erinevatele tulemustele langes heitvette jäänud koguse osakaal kokku Kasprzyk-Hordern et al. (2009) saadud 84%-lise ärastusmääraga.

Irbesartaan jäi osaliselt heitvette (61% ja pigem vähem) ja osaliselt eemaldati puhastuse käigus (31% ja pigem rohkem). Kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,75%). Väljavoolu/sissevoolu andmetes oli palju varieerumisi ning me ei leidnud ühtegi viidet kirjandusest.

Ketoprofeen eemaldati enamasti puhastuse käigus (64% või rohkem) ja osaliselt jäi heitvette (36%). Kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,099%). Reoveesettesse kontsentreerunud kogus langeb kokku 0,014%-ga, mis saadi Magnér et al. (2016) uurimuses. Ketoprofeeni jääkkogus heitvees varieerus aga palju nii käesolevas uuringus kui ka kirjanduses, kus see jääb vahemikku 0% kuni 97% (tabel 6.1).

Levetiratsetaam eemaldati peaaegu täielikult puhastuse käigus (95% või rohkem). 5,0% või vähem jäi heitvette ja kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,004% või vähem). Andmed olid väga ühtlased ja seega loeti massibilansi tulemusi usaldusväärseks, kuigi me ei leidnud kirjandusest andmeid oma tulemuste kontrollimiseks.

Linkomütsiini kontsentratsioon väljavoolus oli sageli suurem kui sissevoolus (ainult üks proov oli üle määramispiiri) ja RVP proovides esines seda ainult aeg-ajalt. Kättesaadavate tulemuste põhjal kontsentreerus rohkem kui 0,38% linkomütsiinist reoveesettesse, kuid muid väärtusi ei olnud

võimalik arvutada. Linkomütsiini kasutatakse peamiselt veterinaartervishoius ja seega ei peeta seda väga asjakohaseks ravimijäägiks RVP-de puhul.

Metformiin eemaldati peaaegu täielikult puhastuse käigus (100%) ning heitvette (0,008% ja vähem) ja reoveesettesse (0,011%) jäi kogus, mis ei olnud märkimisväärne. Väljaarvutatud massibilansid olid väga ühtlased ja RVP-de vahel peaaegu puudusid erinevused. Need tulemused langesid hästi kokku Fick et al. 2011 uurimusega, kus ärastusmäär oli > 61%.

Metoprolool kadus suures osas puhastuse käigus (96% või rohkem), vähem kui 2,6% jäi heitvette. Need tulemused saadi, kui arvutustest olid jäetud välja negatiivsed ärastusmäärad (st enamik selle uuringu vastavatest andmetest). Seevastu keskmised ärastusmäärad RVP-des, mis arvutati peatükis 6.1.2.2, olid negatiivsed, nagu on näha tabelist 6.1. Enamik kirjanduses toodud ärastusmääradest olid samuti palju väiksemad (3–56%, vt tabel 6.1), kuid on ka andmeid suuremast määrast (83% Tambiosi et al. 2010). 1,4% metoproloolist jaotus reoveesettesse, mis langeb kokku Magnér et al. (2016) kirjeldatud 1,3%-ga.

Naprokseen eemaldus enamasti puhastuse käigus (96% või rohkem) ning ainult 4,3% või vähem jäi heitvette. Kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,059%). Massibilansid ei varieerunud palju RVP-de lõikes ning ärastusmäär langeb kokku teiste uuringutega (43–100%, tabel 6.1).

Ofloksatsiin eemaldus pigem puhastuse käigus (74% või rohkem). 24% või vähem jäi heitvette. Kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,12%). Ärastusmäärad varieerusid erinevates uuringutes palju, ulatudes -157%-st kuni 99%-ni (tabel 6.1). Sellest tulenevalt olid käesoleva uuringu ärastusmäärad palju suuremad kui 24%, mis saadi Radjenovic et al. (2007) uurimuses, kuni 4%, mis saadi Leung et al. (2012) uurimuses, ja > 7%, mis saadi Fick et al. (2011) uurimuses, kuid langesid kokku 77%-lise ja kuni 99%-lise ärastusmääraga, mis saadi vastavalt Tambosi et al. (2010) ja Gros et al. (2010) uurimustes.

Olansapiin eemaldus suures osas puhastuse käigus (89%) ja väike fraktsioon jäi heitvette (2,8%). Ainult 0,32% kontsentreerus reoveesettesse. Heitvette jäänud fraktsioon jäi samasse vahemikku, mis Kosma et al. (2019) uurimuses, kus olansapiini ärastusmäär oli 38–99%.

Oksasepaam jäi suures osas heitvette (66%) ja 4,0% jõudis settesse. 29% sissetulnud oksasepaamist eemaldus puhastuse käigus. Heitvette jäänud aine osakaalu mõjutab negatiivsete ärastusmäärade väljajätmine massibilansi arvutustest ning peatükis 6.1.2.2 arvutatud ärastusmäärad jäävad vahemikku -23% kuni 96% (tabel 6.1). Fick et al. (2011) on saanud oksasepaami puhul ka negatiivse ärastusmäära (-6%). Samuti oli reoveesettesse püsima jäänud kogus suurem kui Magnér et al. (2016) kirjeldatud 0,87%.

Oksükodooni ei leitud üheski sissevoolu ega väljavoolu proovis. Siiski oli jaotumine reoveesettesse sissevoolu määramispiiri põhjal hinnanguliselt > 0,18%.

Primidoon jäi heitvette (91%) ja puhastuse käigus eemaldus vaid 6,9%. 0,16% või vähem jäi reoveesettesse. Arvutused põhinesid väga vähestel väljavoolus mõõdetud tulemustel, kuid reoveesette andmed olid põhjalikumad. Me ei leidnud kirjandusest andmeid primidooni käitumise kohta RVP-des.

Ramipriili kontsentratsioonid olid väljavoolus sageli suuremad kui sissevoolus. Isegi kui negatiivne ärastus massibilansi arvutustest välja jäeti, näitasid tulemused, et ramipriil läbib puhastusprotsessi (81% jääb heitvette, samal ajal kui 19% eemaldus puhastuse käigus). Ainult murdosa ehk 0,25% jõuab reoveesettesse. Me ei leidnud kirjandusest andmeid ramipriili käitumise kohta RVP-s.

Risperidooni ei leitud üheski sissevoolu proovis ja see oli määramispiirist suurem ainult ühes väljavoolu proovis, kuid risperidoon esines enamikus reoveessette proovides. Kui massibilansi hindamiseks kasutati sissevoolu ja väljavoolu määramispiire, siis oli väljavoolust palju suurema sissevoolu väärtuste juures tulemuseks < 99%-line kadumine puhastuse käigus ja > 2,6% jäämine heitvette. Vähemalt 0,052% jaotus reoveesettesse. Magnér et al. (2016) arvutatud massibilanssi peeti usaldusväärsemaks: 15% risperidoonist jaotus heitvette ja 0,47% reoveesettesse.

Sertraliin kaldus pigem jääma reoveesettesse (61%). Samuti eemaldusid märkimisväärsed kogused puhastuse käigus (34%) ja heitvette jäi vaid väike osa (5,3%). Reoveesette analüüside tulemused olid oluliselt suurema hajuvusega võrreldes heitvee analüüside tulemustega. Tulemused langevad

kokku Magnér et al. (2016) uurimusega, kus 3,4% sertraliini jaotus heitvette ja 15% reoveesettesse. Kosma et al. (2019) ja Fick et al. (2011) on kirjeldanud sertraliini puhul üle 70%-list ärastusmäära.
Telmisartaan eemaldus peamiselt puhastuse käigus (87%) ning ülejäänud kogus jaotus peaaegu võrdselt reoveesette (7,6%) ja heitvee (6,4%) vahel. Välja arvatud paar kõrvalekallet, oli tulemuste üldine täpsus rahuldav nii heitvee kui ka reoveesette puhul. Ärastusmäär oli suurem kui varem kirjeldatud (58% Fick et al. 2011).
Temasepaam jäi enamasti heitvette (61%). 26% temasepaamist kadus puhastuse käigus, samal ajal kui 7,7% jaotus reoveesettesse. Heitvee analüüside tulemused olid suurema hajuvusega kui reoveesette analüüsid.
Tramadool jäi enamasti heitvette (89%) ja puhastuse käigus kadus vaid 9,8%. Kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,84%). Reoveesette andmete täpsus oli hea, kuid heitvee andmed erinesid rohkem. Fick et al. (2011) on kirjeldanud veelgi suuremat kalduvust püsida heitvees ja ärastusmäära -3%.
Trimetoprim jäi osaliselt heitvette (58%) ja osaliselt eemaldus puhastuse käigus (vähemalt 38%). Kontsentratsioon reoveesettes ei olnud märkimisväärne (0,022% ja vähem). Reoveesette andmete täpsus oli hea, samas kui heitvee tulemused olid väga hajuvad. Kirjanduses on trimetoprimi puhul toodud väga erinevaid ärastusmäärasid. Heitvette jäänud trimetoprimi osakaal langeb üsna hästi kokku mõnede kirjeldatud ärastusmääradega (Fick et al., 2011; Leung et al., 2012; Luo et al., 2014). Mõnes uuringus on trimetoprimi ärastusmäär siiski oluliselt väiksem: 16% Miege et al. (2009) ja 6% Äystö et al. (2020).
Tülosiini ei leitud üheski reovee ega reoveesette proovis, kuid seda esines mitmes heitvee väljavoolus ning seega on jaotumist puudutavad arvutused väga ebakindlad. Sissevoolu <u>määrami</u>spiiri põhjal pidanuks heitvette jääma 44% tülosiinist.
Venlafaksiin jäi peamiselt heitvette (81%), 16% eemaldus puhastuse käigus. 2,8% kontsentreerus reoveesettesse. Reoveesette tulemused olid küllaltki täpsed, kuid heitvee tulemused olid hajuvad. Heitvette jäänud venlafaksiini protsent oli sarnane Fick et al. (2011) uurimusega, kus kirjeldati 21%-list ärastusmäära.

Kokkuvõtteks, ravimijäägid mis kalduvad **jääma heitvette** (≥ 50% sisenevast koormusest), on järgmised: primidoon, tramadool, ramipriil, diklofenak, venlafaksiin, temasepaam, karbamasepiin, bisoprolool, tsitalopraam, oksasepaam, trimetoprim, irbesartaan.

Ravimijäägid, mis kalduvad **kontsentreeruma reoveesettesse**, olid sertraliin, tsitalopraam, telmisartaan ja temasepaam. Ravimijäägid, **mis kaovad puhastusprotsessi käigus**, tõenäoliselt lagunemise või muundumise tõttu muudeks ühenditeks, on risperidoon, metformiin, metoprolool ja naprokseen. Ka levetiratsetaami, olansapiini, kofeiini, kodeiini, telmisartaani, gabapentiini, ofloksatsiini, enalapriili, ketoprofeeni ja flukonasooli puhul täheldati rohkem kui 50% eemaldumist (tabel 6.3).

Arvutatud bilansid on kokku võetud lisas 9 esitatud graafikutena. Tulemused on ka tabelis 6.4 ja võrreldud RVP puhastustõhususega (väljavool *vs* sissevool, tabel 6.1). Bilansi- ja tõhususarvutustega saadud ärastusmäärad on kokku võetud tabelis 6.4. Tabeli 6.4 teises veerus on toodud heitvette jäänud ravimijäägi väärtus, keskmine % sissetulnud koormusest (väärtus tabelist 6.3). Kolmandas veerus on korrigeeritud tõhususe väärtused (tabelist 6.1), kuid siit on võetud välja negatiivsed tõhususe väärtused, kus kontsentratsioonid väljavoolul olid suuremad kui sissevoolul. Pärast nende kahe väärtuse võrdlemist võib järeldada, et veergudes 2 ja 3 (heitvette jäänud ravimijääk) esitatud väärtused oma omavahel hästi sobivad, erinevus on kuni 23%. Neljandas veerus on toodud ärastusmäär (väljavool *vs* sissevool), mis põhineb bilansiarvutustel (arvutatud 3. veeru alusel). Võrdluseks lisati 5. veergu tabelis 6.1 toodud tõhususe näitajad. Ravimijäägid, mille puhul arvutatud ärastusmäärad omavahel oluliselt erinesid, on esile tõstetud hallil taustal, need on: karbamasepiin, diklofenak, irbesartaan, metoprolool, ramipriil ja telmisartaan. Nagu kirjeldatud punktis 6.1.1, olid erinevused bilansi ja ärastusmäära tulemustes tingitud erinevatest sisendandmetest.

Tabel 6.4. Heitvette jäänud ravimijääkide keskmise koguse võrdlus, arvutatuna bilansipõhiselt ja tõhususepõhiselt.

API	API remaining in effluent, % from incoming load	API remaining in effluent, average %, recalculated from Table 6.1 and Annex 7.*	Average rate of API removal (staying in sludge or being decomposited), recalculated from Table 6.1 and Annex 7.*	Average efficiency in Table 6.1, calculated from influent and effluent data**
Bisoprolol	61	61	39	15
Caffeine	23	10	90	91
Carbamazepine	64	58	42	-9
Citalopram	61	64	36	25
Codeine	23	20	80	80
Diclofenac	76	79	21	-16
Enalapril	38	-	-	-
Fluconazole	44	51	49	22
Gabapentin	28	30	70	69
Irbesartan	57	47	53	-3
Ketoprofen	39	36	64	60
Levetiracetam	11	8	92	92
Lincomycin	-	-	-	-
Metformin	3	0.7	99	99
Metoprolol	3	-	-	-225
Naproxen	7	10	90	89
Ofloxacin	36	13	87	87
Olanzapine	7.6	8	92	91
Oxazepam	59	73	27	19
Oxycodone	-	-	-	-
Primidone	91	-	-	-18
Ramipril	81	78	22	-31
Risperidone	2.6	-	-	-
Sertraline	9.3	13	87	85
Telmisartan	16	30	70	-41
Temazepam	68	72	28	8
Tramadol	84	80	20	5
Trimethoprim	58	62	38	37
Tylosin	45	-	-	-
Venlafaxine	76	76	24	12

- Values cannot be calculated

* Amount of API that remains in effluent (recalculations from efficiency data based on influent and effluent data, but taking out negative efficiency values to go together with balance methodology)

** Including all the samples corresponding to criteria described in chapter 6.1.1.

Very different average removal rates (positive vs. negative) depending on calculation method: balance calculations include only effluent concentrations that were smaller than the respective influent concentrations, while the efficiency values include also effluent concentrations higher than influent concentrations.

6.1.3 Järeldused

Sissevool

Ravimijäägid, mida leiti vähemalt 90%-s **sissevoolu** proovidest, olid kofeiin, kodeiin, diklofenak, flukonasool, gabapentiin, hüdroklorotiasiid, ketoprofeen, levetiratsetaam, mesalasiin, metformiin, naprokseen, oksasepaam, paratsetamool, sulfametoksasool, trimetoprim, valsartaan ja venlafaksiin. Paratsetamooli leidus sissevooludes ravimijääkidest kõige enam. Kolm suurimat paratsetamooli kontsentratsiooni mõõdeti vastavalt Linköpingis ja Norrköpingis (SE) (1000 µg/l) ning Kaltevas (FI) (980 µg/l). Kokku avastati sissevooludes 59 ravimijääki 75-st, mis esindasid kõiki 12 uuritud ravimrühma.

Kuue ravimi toimeaine jääke leiti kõigist sissevoolu proovidest: diklofenakki, gabapentiini, ketoprofeeni, metformiini, naprokseeni ja trimetoprimi. Reovees ei leitud järgmisi ravimi toimeaineid, seda kas suhteliselt kõrge määramispiiri tõttu või seepärast, et neid kasutatakse veterinaarravis: tsiprofloksatsiin, esomeprasool, sulfadiasiin, kandesartaan, tsetirisiin, feksofenadiin, mometasoonfuroaat, pantoprasool, atorvastatiin, oksükodoon, risperidoon, emamektiin, florfenikool, tiamuliin, toltrasool ja tülosiil.

Väljavool

Viitteist ravimijääki leiti vähemalt 90%-s **väljavoolu** proovidest, need olid: karbamasepiin, tsitalopraam, klaritromütsiin, diklofenak, erütromütsiin, flukonasool, hüdroklorotiasiid, ketoprofeen, metoprolool, naprokseen, oksasepaam, sotalool, tramadool, trimetoprim ja venlafaksiin. Ravimijäägid, mille puhul olid suurimad kontsentratsioonid, olid ibuprofeen (44 µg/l RVP 2, LV), diklofenak (38 µg/l Paide, EE) ja kofeiin (32 µg/l RVP 3, LV).

Heitvee väljavooludes leiti 60 analüüsitud ravimijääki 75-st, mis esindasid kõiki 12 uuritud ravimrühma. Kõigis väljavoolu proovides leiti kolme ravimijääki: diklofenakki, metoprolooli ja oksasepaami. Üheski väljavoolu proovis ei leitud järgmisi ravimijääke, seda peamiselt suhteliselt kõrge määramispiiri tõttu: tsiprofloksatsiin, esomeprasool, sulfadiasiin, amlodipiin, enalapriil, flutikasoon, mometasoonfuroaat, pantoprasool, östriool, gemfibrosiil, oksükodoon ja kvetiapiin. Samuti ei leitud üheski RVP väljavoolus veterinaarravimeid florfenikooli, tiamuliini ja toltrasuriili.

Reoveesete
Ravimijäägid, mida leiti vähemalt 90%-s **reoveesette** proovidest, olid karbamasepiin, irbesartaan, venlafaksiin, metformiin, diklofenak, tramadool, kofeiin, bisoprolool, metoprolool, tsitalopraam, oksasepaam, sertraliin ja temasepaam. Ravimijäägid, mille puhul olid suurimad kontsentratsioonid, olid telmisartaan, mille maksimaalne kontsentratsioon Paides (EE) oli 8700 µg/kg ja Pärnus (EE) 7100 µg/kg, ning ofloksatsiin, mille kontsentratsioon Kaltevas (FI) oli kuni 8600 µg/kg. 31-st analüüsitud ravimi toimeainest leiti reoveesettes 29 toimeainet, mis esindasid kõiki üheksat uuritud ravimrühma.

Kaheksa ravimi toimeaine jääke leiti kõigis reoveesette proovides, need olid: diklofenak, karbamasepiin, venlafaksiin, metformiin, kofeiin, metoprolool, tsitalopraam ja sertraliin. Kõige sagedamini esines ainevahetushaiguste ravimeid (nt metformin, DF 100%), muid kardiovaskulaarravimeid (keskmine DF 96%) ja kofeiini (DF 100%). Ramipriil ja tülosiin ei olnud üle määramispiiri üheski reoveesette proovis.

Ärastustõhusus – sissevoolu ja väljavoolu andmed
Kolme ravimijäägi puhul olid ärastustõhususe väärtused negatiivsed kõigis RVP-des, need olid: metoprolool, primidoon ja ramipriil. Nende ravimijääkide PNEC-väärtused on suhteliselt kõrged ja neid ei ületatud CWPharma projekti uuringualade pinnavees kordagi. 28 ravimijäägi ehk 56% ravimijääkide puhul, mille kohta arvutati RVP tõhusus, olid ärastustõhususe väärtused positiivsed kõigis RVP-des. Ainult üheksa ravimijäägi puhul 50-st oli keskmine ärastustõhususe määr negatiivne või null, need olid: karbamasepiin, diklofenak, hüdroklorotiasiid, irbesartaan, metoprolool, sotalool, telmisartaan, primidoon ja ramipriil. CWPharma projekti uuringualade pinnavees ületas nendest üheksast ravimijäägist seatud PNEC-väärtust ainult diklofenak. 19 ravimijäägi ärastuse keskmine tõhusus varieerus RVP-de lõikes – see võis olla nii positiivne kui negatiivne ning puudus selge seos puhastustõhususe ja reoveepuhastustehnoloogia vahel.

Ravimijääkide bilanss - sissevoolu, väljavoolu ja reoveesette andmed
Kui kõik need väljavoolu kontsentratsioonid, mis olid vastavatest sissevoolu kontsentratsioonidest suuremad, jäeti bilansiarvutustest välja, siis 30-st ravimijäägist, mille kohta koostati bilansiarvutused, eemaldus 14 ravimijääki enam kui 50% ulatuses puhastuse käigus (tõenäoliselt lagunesid või muundusid erinevateks ühenditeks). 12 ravimijääki jäid pigem puhastatud heitvette. Reoveesettesse kontsentreerus ainult üks ravimijääk (sertraliin), samas kui muude ravimijääkide puhul oli reoveesettesse konsentreerunud kogus väike või ei olnud märkimisväärne. Kolme ravimijäägi (linkomütsiin, oksükodoon ja tülosiin) puhul ei olnud bilansi arvutamiseks piisavalt andmeid, sest nende kontsentratsioonid jäid enamikus proovidest alla määramispiiri.

Ravimijääkide arvutatud jaotus RVP-des langes vähemalt osaliselt kokku kirjanduses tooduga. Meie bisoprolooli, kofeiini, risperidooni, sertraliini, gabapentiini, metformiini ja venlafaksiini tulemused langesid hästi kokku teiste uuringute tulemustega. Samuti langevad meie tulemused tsitalopraami,

karbamasepiini, ketoprofeeni (reoveesettesse kontsentreerunud ravimijäägi määr on ühtlane, heitvee puhul samas mitte), metoprolooli (erinevate uurimuste tulemused on vastukäivad), kodeiini, naprokseeni, olansapiini, sertraliini ja trimetoprimi osas enamasti kokku kirjanduses tooduga. Samas olid meie tulemused tsitalopraami (heitvette jäänud osa), ketoprofeeni (heitvette jäänud osa), oksasepaami (ainult reoveesete), diklofenaki, flukonasooli, ofloksatsiini ja telmisartaani kohta teiste uurimuste tulemustele vasturääkivad. Erinevusi saab vähemalt osaliselt seletada heitvees ja reoveesettes leitud ravimijäägi kontsentratsioonide suure hajuvusega ning uuringu käigus RVP-dest võetud proovide väikese arvuga. Õigupoolest olid vaid üksikute ravimijääkide – levetiratsetaami, metformiini, metoprolooli, naprokseeni, olansapiini, primidooni ja risperidooni – kontsentratsioonid nii heitvees kui ka reoveesettes üsna ühtlased. Samuti põhjustavad mitmed tegurid saadud RVP puhastustõhususe ja bilansi tulemuste osas ebakindlust. Eelkõige see, et ravimijääkide aastane koormus tugineb ainult paarile mõõtmisele igas RVP-s ning puhastatud ja ärajuhitud heitvee ja toodetud reoveesette aastasele üldkogusele.

6.2 Ravimijääkide kontsentratsioonid prügila RVP-s

6.2.1 Meetod

Prügila proove koguti Soomes Metsä-Tuomela jäätmekäitlusjaamas 2018. aasta jooksul kolmel korral: märtsis, juunis ja novembris. Jaamas võetakse vastu ja käideldakse u 28 000 elanikuga Riihimäe linna olmejäätmeid, samas ladustatakse ka taaskasutatavaid ja ohtlikke materjale ning töödeldakse kasutuselt kõrvaldatud sõidukeid ja saastunud pinnast. Prügila pindala on 5,5 ha. Jäätmekäitlusjaamal on oma RVP, milles puhastatakse prügila nõrgvett. RVP-s on puhastumeetodina kasutusel bioloogiline lämmastikuärastusprotsess. Samuti juhitakse RVP-le lähedalasuva kompostimisväljaku äravool. Kompostimisväljakul toimub olmereoveepuhastite reoveesette kompostimine. RVP-s puhastatakse aastas ligikaudu 25 000 m^3 reovett (ca 70 m^3/d). Puhastatud heitvesi juhitakse lähedalasuvasse kraavi.

Tänapäeval ei toimu ravimijäätmete ladestamist prügilasse. On võimalik, et ravimijäätmeid on prügilasse toodud minevikus, kuid selle kohta puudub informatsioon. Tõenäoliselt on vähemalt mingi kogus ravimeid jõudnud prügilasse koos olmejäätmetega. Siiski võib äravool kompostimisväljakutelt olla suurem RVP-le jõudvate ravimijäätmete lähteallikas kui prügila nõrgvesi. Reovee proovid koguti RVP-s nii puhastamata reoveest kui ka puhastatud heitveest. Sissevoolust võeti proovid punktproovidena. Väljavoolust võeti proovid 24-tunni keskmistatud proovidena suurde plastanumasse ning jagati väiksematesse plastpudelitesse. Proove hoiti SYKE laborisse transportimise ajal külmas ja säilitati laborisse jõudmise järel läbikülmutatuna.

6.2.2 Tulemused ja arutelu

Järngevas ülevaates kirjeldatakse ravimijääkide sisaldusi prügila RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vähemalt ühes sissevoolu või väljavoolu proovis leitud ravimijääkide kontsentratsioonid on esitatud numbrilise väärtusega. Kõik algandmed on toodud lisas 10.

Epilepsiavastased ained

Sissevool

Prügila RVP sissevoolus esines kõigi nelja analüüsitud epilepsiavastase ravimi toimeaine jääke: karbamasepiini, gabapentiini, levetiratsetaami ja primidooni (joonis 6.23). Kolme neist – karbamasepiini, gabapentiini ja levetiratsetaami – leiti kõigis sissevoolu proovides.
Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- karbamasepiin – 0,25 µg/l (2018. aasta märtsis);
- gabapentiin – 7,0 µg/l (2018. aasta juunis);
- levetiratsetaam – 1,0 µg/l (2018. aasta märtsis);
- primidoon – 0,081 µg/l (2018. aasta juunis).

Väljavool

Kahte mõõdetud epilepsiavastast ainet, karbamasepiini ja primidooni, leiti kõigis prügila RVP väljavoolu proovides. Gabapentiini ja levetiratsetaami ei leitud.
Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- karbamasepiin – 0,22 µg/l (2018. aasta juunis);
- gabapentiin – ei aleitud, kõik proovid < 0,91 µg/l;
- levetiratsetaam – ei leitud, kõik proovid < 0,11 µg/l;
- primidoon – 0,073 µg/l (2018. aasta juunis).

Joonis 6.23. Epilepsiavastaste ainete keskmised kontsentratsioonid prügila RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

Antibiootikumid

Sissevool

Prügila RVP sissevoolus esines ainult kaht üheteistkümnest uuritud antibiootikumist: erütromütsiini ja flukonasooli (joonis 6.24). Flukonasooli leiti kõigis kolmes proovis ja erütromütsiini ühes proovis.

Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsiprofloksatsiin – ei leitud, kõik proovid < 3,1 µg/l;
- klaritromütsiin – ei leitud, kõik proovid < 0,031 µg/l;
- erütromütsiin – 2,5 µg/l (2018. aasta märtsis);
- flukonasool – 0,077 µg/l (2018. aasta juunis);
- linkomütsiin – ei leitud, kõik proovid < 0,018 µg/l;
- norfloksatsiin – ei leitud, kõik proovid < 12 µg/l;
- ofloksatsiin – ei leitud, kõik proovid < 0,42 µg/l;
- sulfadiasiin – ei leitud, kõik proovid < 0,59 µg/l;
- sulfametoksasool – ei leitud, kõik proovid < 0,042 µg/l;
- tetratsükliin + doksütsükliin (summaarne sisaldus) – ei avastatud, kõik proovid < 0,24 µg/l;
- trimetoprim – ei leitud, kõik proovid < 0,022 µg/l.

Väljavool

Prügila RVP väljavoolus leiti ainult kolme üheteistkümnest uuritud antibiootikumist: erütromütsiini, flukonasooli ja linkomütsiini. Flukonasooli esines kõigis kolmes proovis. Erütromütsiini leiti kahes proovis kolmest ja linkomütsiini ühes proovis.

Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsiprofloksatsiin – ei leitud, kõik proovid < 1,6 µg/l;
- klaritromütsiin – ei leitud, kõik proovid < 0,016 µg/l;
- erütromütsiin – 1,8 µg/l (2018. aasta märtsis);
- flukonasool –0,029 µg/l (2018. aasta juunis);
- linkomütsiin – 0,013 µg/l (2018. aasta märtsis);
- norfloksatsiin – ei leitud, kõik proovid < 1,2 µg/l;
- ofloksatsiin – ei leitud, kõik proovid < 0,21 µg/l;
- sulfadiasiin – ei leitud, kõik proovid < 0,3 µg/l;
- sulfametoksasool – ei leitud, kõik proovid < 0,009 µg/l;

- tetratsükliin + doksütsükliin (summaarne sisaldus) – ei leitud, kõik proovid < 0,12 µg/l;
- trimetoprim – ei avastatud, kõik proovid < 0,011 µg/l.

Joonis 6.24. Antibiootikumide keskmised kontsentratsioonid prügila RVP-s. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

Hüpertensioonivastased ained

Sissevool

Prügila RVP sissevoolus esines kolme kümnest kõrgvererõhu ravimist: eprosartaani, hüdroklorotiasiidi ja telmisartaani (joonis 6.25). Eprosartaani ja hüdroklorotiasiidi leiti kahes proovis kolmest ja telmisartaani ühes proovis.

Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- amlodipiin – ei avastatud, kõik proovid < 0,40 µg/l;
- kandesartaan – ei avastatud, kõik proovid < 0,77 µg/l;
- enalapriil – ei avastatud, kõik proovid < 0,17 µg/l;
- eprosartaan – 0,030 µg/l (2018. aasta juunis);
- hüdroklorotiasiid – 79 µg/l (2018. aasta juunis);
- irbesartaan – ei avastatud, kõik proovid < 0,053 µg/l;
- losartaan – ei avastatud, kõik proovid < 0,51 µg/l;
- ramipriil – ei avastatud, kõik proovid < 0,032 µg/l;
- telmisartaan – 0,077 µg/l (2018. aasta juunis);
- valsartaan – ei avastatud, kõik proovid < 0,30 µg/l.

Väljavool
Prügila väljavoolus oli ainult üht kümnest uuritud hüpertensioonivastasest ainest: hüdroklorotiasiidi. Seda leiti kahes proovis kolmest.
Suurimad analüüsitud kontsentratsioonid olid järgmised:

- amlodipiin – ei leitud, kõik proovid < 0,11 µg/l;
- kandesartaan – ei leitud, kõik proovid < 0,011 µg/l;
- enalapriil – ei leitud, kõik proovid < 0,083 µg/l;
- eprosartaan – ei leitud, kõik proovid < 0,005 µg/l;
- hüdroklorotiasiid – 4,4 µg/l (2018. aasta märtsis);
- irbesartaan – ei leitud, kõik proovid < 0,070 µg/l;
- losartaan – ei leitud, kõik proovid < 0,25 µg/l;
- ramipriil – ei leitud, kõik proovid < 0,016 µg/l;
- telmisartaan – ei leitud, kõik proovid < 0,011 µg/l;
- valsartaan – ei leitud, kõik proovid < 0,15 µg/l.

Joonis 6.25. Hüpertensioonivastaste ainete keskmised kontsentratsioonid prügila RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

Astma- ja allergiaravimid

Sissevool
Prügila RVP sissevoolus ei leitud ühtegi viiest uuritud astma- ja allergiaravimi toimeainest:

- tsetirisiin – ei leitud, kõik proovid < 3,2 µg/l;
- feksofenadiin – ei leitud, kõik proovid < 4,3 µg/l;
- flutikasoon – ei leitud, kõik proovid < 0,42 µg/l;
- mometasoonfuroaat – ei leitud, kõik proovid < 0,83 µg/l;
- ksülometasoliin – ei leitud, kõik proovid < 0,051 µg/l.

Väljavool
Prügila väljavoolus ei leitudühtegi viiest astma- ja allergiaravimi toimeainest:

- tsetirisiin – ei leitud, kõik proovid < 1,2 µg/l;
- feksofenadiin – ei leitud, kõik proovid < 1,6 µg/l;
- flutikasoon – ei leitud, kõik proovid < 0,15 µg/l;
- mometasoonfuroaat – ei leitud, kõik proovid < 0,027 µg/l;
- ksülometasoliin – ei leitud, kõik proovid < 0,026 µg/l.

Seedetraktihaiguste ravimid

Sissevool

Üht kolmest mõõdetud ravimijäägist – mesalasiini – leiti kahes proovis kolmest, mis võeti prügila RVP sissevoolust (joonis 6.26).

Suurimad mõõdetudtud kontsentratsioonid olid järgmised:

- mesalasiin – 3,3 µg/l (2018. aasta juunis);
- omeprasool + esomeprasool (summaarne sisaldus) – ei leitud, kõik proovid < 8,4 µg/l;
- pantoprasool – ei leitud, kõik proovid < 0,76 µg/l.

Väljavool

Mesalasiin oli ainus seedetraktihaiguste ravim, mida esines prügila väljavoolus. Seda leiti kahes proovis kolmest.

Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- mesalasiin – 0,95 µg/l (2018. aasta märtsis);
- omeprasool + esomeprasool (summaarne sisaldus) – ei leitud, kõik proovid < 8,4 µg/l;
- pantoprasool – ei leitud, kõik proovid < 0,76 µg/l.

Joonis 6.26. Seedetraktihaiguste ravimrühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid prügila RVP-s. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

Hormoonid

Sissevool

Prügila RVP sissevoolus oli kaht viiest mõõdetud hormoonist: östriooli ja östrooni (joonis 6.27). Mõlemat leiti ainult ühes proovis.

Suurimad analüüsitud kontsentratsioonid olid järgmised:

- östriool – 0,084 µg/l (2018. aasta märtsis);
- östroon – 0,057 µg/l (2018. aasta märtsis);
- noretisteroon – ei leitud, kõik proovid < 0,024 µg/l;
- progesteroon ei leitud, kõik proovid < 0,031 µg/l;
- testosteroon – ei leitud, kõik proovid < 0,081 µg/l.

Väljavool

Viiest mõõdetud hormoonist esines ühes RVP väljavoolu proovis ainult östrooni.

Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- östriool – ei leitud, kõik proovid < 8,4 µg/l;
- östroon – 0,65 µg/l (2018. aasta novembris);
- noretisteroon – ei leitud, kõik proovid < 0,010 µg/l;
- progesteroon – ei leitud, kõik proovid < 0,012 µg/l;
- testosteroon – ei leitud, kõik proovid < 0,018 µg/l.

Joonis 6.27. Hormoonide keskmised kontsentratsioonid prügila RVP-s. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

Ainevahetushaiguste ravimid

Sissevool

Prügila RVP sissevoolus esines kaks kuuest mõõdetud ainevahetushaiguste ravimist: gemfibrosiili ja metformiini (joonis 6.28). Mõlemat leiti kahes proovis kolmest.

Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- allopurinool – ei leitud, kõik proovid < 14 µg/l;
- atorvastatiin – ei leitud, kõik proovid < 10 µg/l;
- besafibraat – ei leitud, kõik proovid < 27 µg/l;
- gemfibrosiil – 0,35 µg/l (2018. aasta juunis);
- metformiin – 2,6 µg/l (2018. aasta juunis);
- simvastatiin – ei leitud, kõik proovid < 0,001 µg/l.

Väljavool

Prügila RVP väljavoolus ei leitud ühtegi ainevahetushaiguste ravimit:

- allopurinool – ei leitud, kõik proovid < 0,12 µg/l;
- atorvastatiin – ei leitud, kõik proovid < 10 µg/l;
- besafibraat – ei leitud, kõik proovid < 0,013 µg/l;
- gemfibrosiil – ei leitud, kõik proovid < 0,10 µg/l;
- metformiin – ei leitud, kõik proovid < 0,008 µg/l;
- simvastatiin – ei leitud, kõik proovid < 0,002 µg/l.

Joonis 6.28. Ainevahetushaiguste ravimrühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid prügila RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

MSPVRd ja valuvaigistid

Sissevool

Prügila RVP sissevoolus oli viis MSPVR-de ja valuvaigistite rühma toimeainet seitsmest: diklofenakki, ketoprofeeni, naprokseeni, paratsetamooli ja tramadooli (joonis 6.29). Neist kolme – diklofenakki, ketoprofeeni ja naprokseeni – leiti kõigis kolmes proovis. Kodeiini ja oksükodooni sisaldused jäid kõigis proovides alla määramispiiri.

Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- kodeiin – ei leitud, kõik proovid < 0,042 µg/l;
- diklofenak – 0,30 µg/l (2018. aasta novembris);
- ketoprofeen – 1,7 µg/l (2018. aasta märtsis);
- naprokseen – 0,23 µg/l (2018. aasta juunis);
- oksükodoon – ei leitud, kõik proovid < 0,26 µg/l;
- paratsetamool – 74 µg/l (2018. aasta juunis);
- tramadool – 0,084 µg/l (2018. aasta juunis).

Väljavool

Prügila RVP väljavoolus esines nelja analüüsitud MSPVR-d ja valuvaigistit seitsmest: diklofenakki, ketoprofeeni, naprokseeni ja tramadooli. Kõigis proovides leiti diklofenakki, samas kui kodeiini, oksükodooni ja paratsetamooli sisaldus jäi alla määramispiiri.

Suurimad täheldatud kontsentratsioonid olid järgmised:

- kodeiin – ei leitud, kõik proovid < 0,011 µg/l;
- diklofenak – 0,41 µg/l (2018. aasta märtsis);
- ketoprofeen – 0,013 µg/l (2018. aasta märtsis);
- naprokseen – 0,016 µg/l (2018. aasta novembris);
- oksükodoon – ei leitud, kõik proovid < 0,12 µg/l;
- paratsetamool – ei leitud, kõik proovid < 0,077 µg/l;
- tramadool – 0,071 µg/l (2018. aasta märtsis).

Joonis 6.29. MSPVR-de ja valuvaigistite keskmised kontsentratsioonid prügila RVP-s. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

Kofeiin

Sissevool

Kofeiini leiti ühes 2018. aasta märtsis võetud sissevoolu proovis ja selle kontsentratsioon oli 0,021 µg/l.

Väljavool

Kofeiini leiti ühes väljavoolu proovis kontsentratsiooniga 8,8 µg/l (2018. aasta juuni).

Muud kardiovaskulaarravimid

Sissevool

Prügila sissevoolus esines nelja muude kardiovaskulaarravimite rühma toimeainet seitsmest: dipüridamooli, metoprolooli, nebivolooli ja varfariini (joonis 6.30). Nebivolooli leiti kõigis proovides, metoprolooli kahes proovis ning dipüridamooli ja varfariini ühes proovis. Kõige suuremad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- atenolool – ei leitud, kõik proovid < 0,21 µg/l;
- bisoprolool – ei leitud, kõik proovid < 0,030 µg/l;
- dipüridamool – 0,57 µg/l (2018. aasta märtsis);
- metoprolool – 0,029 µg/l (märtsis 2018);
- nebivolool – 1,4 µg/l (2018. aasta märtsis);
- sotalool – ei leitud, kõik proovid < 0,015 µg/l;
- varfariin – 0,023 µg/l (2018. aasta märtsis).

Väljavool

Prügila RVP väljavoolus oli kahe ravimi toimeaine jääke seitsmest: bisoprolooli ja metoprolooli. Mõlemaid leiti ainult ühes proovis. Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- atenolool – ei leitud, kõik proovid < 0,11 µg/l;
- bisoprolool – 0,031 µg/l (2018. aasta novembris);

- dipüridamool – ei leitud, kõik proovid < 0,087 µg/l;
- metoprolool – 0,043 µg/l (2018. aasta märtsis);
- nebivolool – ei leitud, kõik proovid < 0,016 µg/l;
- sotalool – ei leitud, kõik proovid < 0,008 µg/l;
- varfariin – ei leitud, kõik proovid < 0,006 µg/l.

Joonis 6.30. Muude kardiovaskulaarravimite rühma toimeainete keskmised kontsentratsioonid prügila RVP sissevoolus ja väljavoolus. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

Psühhotroopsed ained

Sissevool

Prügila sissevoolus esines kaht psühhotroopset ainet kaheksast: tsitalopraami ja olansapiini (joonis 6.32). Tsitalopraami leiti kahes proovis kolmest ja olansapiini ühes proovis.

Suurimad analüüsitud kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsitalopraam – 0,009 µg/l (2018. aasta juunis);
- olansapiin – 2,1 µg/l (2018. aasta juunis);
- oksasepaam – ei leitud, kõik proovid < 0,023 µg/l;
- kvetiapiin – ei leitud, kõik proovid < 0,47 µg/l;
- risperidoon – ei leitud, kõik proovid < 0,80 µg/l;
- sertraliin – ei leitud, kõik proovid < 0,020 µg/l;
- temasepaam – ei leitud, kõik proovid < 0,017 µg/l;
- venlafaksiin – ei leitud, kõik proovid < 0,020 µg/l.

Väljavool

Prügila RVP väljavoolus oli nelja psühhotroopset ainet kaheksast: tsitalopraami, olansapiini, oksasepaami ja venlafaksiini (joonis 6.32). Tsitalopraami ja olansapiini leiti kahes proovis ning oksasepaami ja venlafaksiini ühes proovis.

Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- tsitalopraam – 0,004 µg/l (2018. aasta juunis);
- olansapiin – 0,015 µg/l (2018. aasta juunis);
- oksasepaam – 0,004 µg/l (2018. aasta märtsis);
- kvetiapiin – ei leitud, kõik proovid < 0,12 µg/l;
- risperidoon – ei leitud, kõik proovid < 0,010 µg/l;
- sertraliin – ei leitud, kõik proovid < 0,010 µg/l;
- temasepaam – ei leitud, kõik proovid < 0,008 µg/l;
- venlafaksiin – 0,007 µg/l (2018. aasta juunis).

Joonis 6.32. Psühhotroopsete ainete keskmised kontsentratsioonid prügila RVP-s. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

Veterinaarravimid

Sissevool

Prügila RVP sissevoolus ei leitud ühtegi kaheksast uuritud veterinaariaarravimite toimeainest:

- karprofeen – ei leitud, kõik proovid < 0,014 µg/l;
- emamektiin – ei leitud, kõik proovid < 0,029 µg/l;
- fenbendasool – ei leitud, kõik proovid < 0,036 µg/l;
- florfenikool – ei leitud, kõik proovid < 0,064 µg/l;
- tiamuliin – ei leitud, kõik proovid < 0,038 µg/l;
- toltrasuriil – ei leitud, kõik proovid < 0,009 µg/l;
- tülosiin – ei leitud, kõik proovid < 0,32 µg/l.

Väljavool

Prügila RVP väljavoolus leiti kaht veterinaarravimite toimeainet kaheksast: karprofeeni ja emamektiini (joonis 6.33). Mõlemaid aineid oli ühes proovis.

Suurimad mõõdetud kontsentratsioonid olid järgmised:

- karprofeen – 0,093 µg/l (2018. aasta novembris);
- emamektiin – 0,017 µg/l (2018. aasta juunis);
- fenbendasool – ei leitud, kõik proovid < 0,011 µg/l;

- florfenikool – ei leitud, kõik proovid < 0,032 µg/l;
- tiamuliin – ei leitud, kõik proovid < 0,019 µg/l;
- toltrasuriil – ei leitud, kõik proovid < 9,0 µg/l;
- tülosiin – ei leitud, kõik proovid < 0,10 µg/l.

Joonis 6.33. Veterinaarravimite toimeainete keskmised kontsentratsioonid prügila RVP-s. Vearibad märgivad proovides leitud kontsentratsioonide vahemikku (LOQ – maksimumväärtus). * - kõik proovid < LOQ.

6.2.3 Järeldused

Ravimijäägid, mida esines kõigis kolmes prügila RVP **sissevoolu** proovis, olid flukonasool, karbamasepiin, gabapentiin, levetiratsetaam, diklofenak, ketoprofeen ja naprokseen. Kõige enam sisaldas prügila RVP sissevool hüdroklorotiasiidi (kuni 79 µg/l), paratsetamooli (kuni 74 µg/l) ja gabapentiini (kuni 7,0 µg/l) ning nende maksimaalsed kontsentratsioonid analüüsiti 2018. aasta juunis võetud proovis. Kokku leiti 74-st analüüsitud ravimijäägist vähemalt ühes väljavoolu proovis 26 ravimijääki, mis esindasid kümmet ravimrühma. Ei leitud ainult astma- ja allergiaravimite ning veterinaarravimite toimeaineid. Ravimijäägid, mida leiti kõigis **väljavoolu** proovides, olid diklofenak, karbamasepiin, flukonasool ja primidoon.

Suurimad kontsentratsioonid prügila RVP väljavoolus oli kofeiinil (8,8 µg/l 2018. aasta juunis), hüdroklorotiasiidil (4,4 µg/l 2018. aasta märtsis) ja erütromütsiinil (1,8 µg/l 2018. aasta märtsis). 74-st analüüsitud ravimijäägist leiti vähemalt ühes väljavoolu proovis 21 ravimijääki, mis esindasid kümmet ravimrühma kaheteistkümnest. Ei leitud ainult astma- ja allergiaravimite ning ainevahetushaiguste ravimite toimeaineid.

Teatud ravimijääkide kontsentratsioonid prügila RVP sissevoolus ja väljavoolus olid üsna suured. Siiski oli prügila RVP ravimijääkide üldkoormus võrreldes Vantaanjoe uuringualal tegutsevate olmereoveepuhastite koormusega väike, kuivõrd prügila RVP vooluhulk oli ainult 24 000 m^3/a, mis vastab ligikaudu 300 inimese tarbitud veekogusele. Kuna uurisime ravimijääkide heiteid ainult ühes prügila RVP-s, siis selleks, et hinnata prügilaid kui võimalikke ravimijääkide lähteallikaid, läheb tarvis täiendavaid uuringuid.

6.3 Ravimijääkide kontsentratsioonid haiglate reovees

6.3.1 Meetodid

Üldist

Haiglate reovee proove koguti Linköpingis (SE), Norrköpingis (SE), Pärnus (EST) ja Wismaris (DE). Proovid võeti ajakeskmistatud 24-tunni proovidena, kasutades automaatset proovivõtuseadet. Keskmistatud proovid külmutati peale proovivõttu temperatuuril -20 °C ja saadeti SYKE laborisse, kus analüüsiti 57–74 ravimijääki. Proovivõtmise kuupäevad ja algandmed on toodud µg/l (lisa 11) ja g/ööpäevas (lisa 12). Vooluhulk (m^3/ööpäevas) registreeriti nii haiglates kui ka vastuvõtvates RVP-des. Haiglatest tulenevat ravimijääkide koormust (g/ööpäevas) võrreldi vastuvõtvate RVP-de sissevoolu ravimijääkide koormusega. Linköpingis, Norrköpingis, Pärnus ja Wismaris ei olnud RVP-dega ühendatud ühtegi ravimitööstust. Seetõttu eeldati, et RVP-desse saabuv ravimijääkide koormus muudest lähteallikatest kui haiglatest ja kodumajapidamistest ei olnud märkimisväärne.

Rootsi

Linköpingi ja Norrköpingi haiglate kekmistatud proovid koosnesid 24 tunni jooksul iga 10 minuti järel võetud proovist (vastavalt 40 ml ja 72 ml) . Proovivõtu ajal oli Norrköpingi haiglast ärajuhitud reoveehulk 577 m^3/ööpäevas ja Linköpingi haiglast vastavalt 195 m^3/ööpäevas. Linköpingi RVP-le juhitud reoveehulk samal päeval (15. juuni 2018) oli 40 043 m^3/ööpäevas ja Norrköpingi RVP-s (7. juuni 2018) vastavalt 38 650 m^3/ööpäevas. Linköpingi ülikooli haiglas on 6 150 töötajat ja umbes 600 voodikohta. Norrköpingi haiglas on 2 402 töötajat ja umbes 300 voodikohta. 2019. aastal külastas Linköpingi haiglat 342 956 patsienti ning Norrköpingi haiglat vastavalt 160 137 patsienti.

Eesti

Pärnu haiglast võetud keskmistatud proovid koguti 24 tunni jooksul iga 15 minuti järel võetud proovist (50 ml9). Pärnu haiglast ööpäevas (24 h) reovee hulk oli hinnanguliselt u 83 m^3/ööpäevas, lähtudes haigla igakuisest veetarbimisest, mis on umbes 2000–3000 m^3/kuus. Pärnu RVP-le juhitud reovee vooluhulk oli 2017. aasta detsembris 39 375 m^3/ööpäevas ja 2018. aasta juunis 10 759 m^3/ööpäevas. Pärnu haiglas on umbes 1300 töötajat ja haiglat külastab igal aastal 15 000 patsienti.

Saksamaa

Wismari haigla keskmistatud proovid koguti 24 tunni jooksul iga 30 minuti järel proovidest (60 ml). Wismari haiglast ööpäevas (24 h) ärajuhitud reovee hulk oli veebruaris 84,6 m^3/ööpäevas ja juunis 75,2 m^3/ööpäevas. Wismari RVP-le juhitud reovee vooluhulk oli 2018. aasta veebruaris 9 902 m^3/ööpäevas ja 2018. aasta juunis 10 297 m^3/ööpäevas. Wismari haiglas on umbes 960 töötajat ja seal ravitakse aastas umbes 40 000 patsienti.

6.3.2 Tulemused ja arutelu

6.3.2.1 Ravimijääkide kontsentratsioonid haiglate reovees

Pärnu (EST), Wismari (DE), Linköpingi (SE) ja Norrköpingi (SE) haiglate reovees analüüsiti 57–74 ravimijääki (tabel 6.5). Kõik algandmed on toodud lisas 11. Kokkuvõttes oli 55 ravimijääki, mis määrati kvantitatiivselt vähemalt ühes haiglate reoveest võetud proovis, ning 20 ravimijääki, mis jäid alla määramispiiri (LOQ) kõigis reovee proovides. 19–39 ravimijääki leiti kõigis haiglate reovee proovides, esinemissagedused jäid vahemikku 33–53% (tabel 6.5).

Leitud ravimijääkide summaarne sisaldus haiglate reovees jäi vahemikku 75–1220 µg/l. Ravimijääkide kontsentratsioonid Pärnu, Linköpingi ja Norrköpingi haiglate reovees olid umbes kaks kuni kuus korda suuremad kui vastuvõtvate RVP-de sissevooludele juhitud sisaldused. Wismari haiglas, vastupidiselt, olid ravimijääkide kontsentratsioonid väiksemad kui kontsentratsioonid, mis jõudsid Wismari RVP sissevoolule (tabel 6.5). Kõige suurem ravimijääkide üldsisaldus haiglate reovees ja RVP-de sissevoolus leiti Pärnust ja Wismarist talvel võetud proovides.

Tabel 6.5. Tabelis on toodud haiglate reovees ja haiglate reovett vastuvõtvate RVP-de sissevooludes analüüsitud ravimijääkide arv ning määramispiiri (LOQ) ületanud ravimijääkide arv esinemissagedused (DF) haiglate reovees. Samuti on tabelis toodud kvantitatiivselt määratavas koguses leitud ravimijääkide summa haiglate reovees ja haiglate reovett vastuvõtvate RVP-de sissevooludes ning haiglate ja RVP-de vahekord (ravimijääkide summaarne kontsentratsioon haigla reovees jagatuna summaarse kontsentratsiooniga RVP sissevoolus).

	Number of analysed APIs	Number of APIs above LOQ in hospital effluents	DF in hospital effluents (%)	Sum of APIs in hospital effluents (µg/L)	Sum of APIs in WWTP influents (µg/L)	Hospital effluent vs. WWTP influent
Pärnu hospital, Dec 2017	71	30	42	1 220	198	6.2
Pärnu hospital, June 2018	74	39	53	415	152	2.7
Wismar hospital, Feb 2018	73	33	45	975	1 209	0.81
Wismar hospital, June 2018	74	27	36	75	310	0.24
Linköping hospital, June 2018	57	19	33	93	53	1.8
Norrköping hospital, June 2018	57	22	39	225	99	2.3

Vähemalt ühes haigla reovee proovis leitud ained on toodud joonistel 6.34–6.36. Umbes 30–50% leitud ravimijääkidest olid kontsentratsioonides, mis jäid alla 1 µg/l ning 75–90% leitud ravimijääkidest olid kontsentratsioonides, mis jäid alla 10 µg/l. Kontsentratsiooni 100 µg/l ületasid Pärnu haigla reoveest leitud gabapentiin ning Pärnu ja Wismari haiglate reoveest talvel võetud proovides leitud metformiin ja paratsetamool. Juunis ületas metformiini kontsentratsioon 100 µg/l ka Pärnu ja Norrköpingi haiglate reovees.

Kuue ravimi toimeaine jääke leiti kõigis haiglate reovee proovides, need olid: metformiin (3,8–170 µg/l), mesalasiin (0,66–14 µg/l), hüdroklorotiasiid (1,9–16 µg/l), diklofenak (0,25–9,6 µg/l), karbamasepiin (0,038–2,3 µg/l) ja bisoprolool (0,038–0,82 µg/l). Kõigis analüüsitud reovee proovides (DF 100%, kuid ei analüüsitud kõigis proovides) leiti kofeiini (0,97–27 µg/l), trimetoprimi (0,49–11 µg/l), sulfametoksasooli (0,31–11 µg/l), ibuprofeeni (2,8 µg/l), venlafaksiini (0,077–0,48 µg/l), sertraliini (0,10–52 µg/l) ja ramipriili (0,037–0,11 µg/l).

Pärnus ja Wismaris võeti proove talvel (detsembris või veebruaris) ja suvel (juunis), mis võimaldas võrrelda sessoonseid muutusi. Pärnu ja Wismari haiglate reovees olid nii tsitalopraami ja venlafaksiini (mõlemad psühhotroopsed ained), klaritromütsiini (antibiootikum) kui diklofenaki (põletikuvastane ravim) kontsentratsioonid talvel suuremad kui suvel. Kõigis suvel võetud reovee proovides olid kontsentratsioonid suuremad kui talvel järgmiste ravimijääkide puhul: erütromütsiin, sulfametoksasool ja trimetoprim (antibiootikumid), hüdroklorotiasiid (hüpertensioonivastane aine), mesalasiin (seedetraktihaiguste ravim), östriool (hormoon), dipüridamool, metoprolool ja nebivolool (mõlemad kardiovaskulaarravimid). Pärnu haigla reoveest leiti enamikku ehk 39 ravimijääki 74-st (tabel 6.5).

Joonis 6.34. Ravimijäägid Pärnu haigla reoveest 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta juunis võetud proovides. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*" 2017. aasta detsembris võetud proovi puhul ja „^" 2018. aasta juunis võetud proovi puhul.

Joonis 6.35. Ravimijäägid Wismari haigla reoveest 2018. aasta veebruaris ja 2018. aasta juunis võetud proovides. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*" 2018. aasta veebruaris võetud proovi puhul ja „^" 2018. aasta juunis võetud proovi puhul.

Joonis 6.36. Ravimijäägid Linköpingi ja Norrköpingi haiglate reoveest 2018. aasta juunis võetud proovides. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*" Linköpingi haigla väljavoolu puhul ja „^" Norrköpingi haigla väljavoolu puhul.

6.3.2.2 Ravimijääkide koormus haiglate reovees

Kõigist haiglatest reoveega ärajuhitud ravimijääkide koormust võrreldi vastuvõtvate RVP-de sissevoolule saabunud ravimijääkide koormusega. Haiglate reovees leitud ravimijääkide kogukoormus moodustas maksimaalselt 3,2% RVP sissevoolule saabunud ravimijääkide kogukoormusest (tabel 6.6). Haiglatest ärajuhitud ravimijääkide suhteliselt madal osakaal (%) g/ööpäevas on tingitud sellest, et haiglate vooluhulgad võrreldes vastuvõtvatesse RVP-desse saabuvate üldvooluhulkadega olid väiksemad.

Table 6.6. Kvantitatiivselt määratavas koguses leitud ravimijääkide summaarne sisaldus (g/ööpäevas) haiglate reovees ja vastuvõtvate RVP-de sissevooludes ning haiglatest ärajuhitud ravimijääkide osakaal (%) võrreldes üldkoormusega. Ära on toodud ka haiglatest ärajuhitud reovee ja RVP-de sissevoolule saabunud reovee vooluhulgad.

	Hospital effluents: Sum of APIs (g/day)	WWTP influents: Sum of APIs (g/day)	APIs from hospital (%)	Water flow from hospital (%)	Hospital effluent (m^3/day)	WWTP influent (m^3/day)
Pärnu hospital, Dec 2017	101	7 754	1.3	0.21	83	39 375
Pärnu hospital, June 2018	34	1 529	2.3	0.77	83	10 759
Wismar hospital, Feb 2018	82	11 941	0.69	0.85	85	9 902
Wismar hospital, June 2018	5.7	2 686	0.21	0.73	75	10 297
Linköping hospital, June 2018	54	1 665	3.2	1.4	577	40 043
Norrköping hospital, June 2018	44	3 809	1.1	0.50	195	38 650

Haiglad on märkimisväärseks ravimijääkide lähteallikaks nende ravimite puhul, mida kasutatakse patsientide ravimiseks peamiselt haiglates. Tabelis 6.7 on toodud ravimijäägid, mille puhul haiglad moodustavad ≥ 1% RVP sissevoolule saabunud kogukoormusest. Kõige rohkem ravimijääke, mis moodustasid rohkem kui 1% vastuvõtva RVP sissevoolule saabunud kogukoormusest, sisaldas Pärnu haiglast ärajuhitud reovesi. Enam kui 5% Pärnu RVP sissevoolus leitud antibiootikumidest flukonasoolist ja trimetoprimist oli Pärnu haiglast (tabel 6.7), kuigi haigla vooluhulk moodustas samal ajal vaid 1% (tabel 6.6). Pärnu haiglast juhitakse puhastisse umbes kolmandik trimetoprimi ja hüpertensioonivastase aine telmisartaani kogukoormusest (tabel 6.7 ja lisa 12). Linköpingi haiglast juhitakse puhastisse 5% oksasepaamist (psühhotroopne aine) ning umbes 10% kofeiinist ja karbamasepiinist (epilepsiavastane aine).

Mitmeid ravimijääke leiti ainult haiglate reovees, aga mitte RVP sissevooludes (lisa 12). Näitena võib siinkohal tuua opioidse valuvaigisti oksükodooni, mida leiti Wismari, Linköpingi ja Norrköpingi haiglate reoveest, kuid mitte vastuvõtvate RVP-de sissevoolust. Seega lahjenesid need ravimijäägid alla määramispiiri ja/või lagunesid teel RVP-sse.

Tabel 6.7. Ravimijääkide osakaal (%) haiglate reovees ja RVP-de sissevoolus. Võrdluses on näidatud ainult neid ravimijääke, mille sisaldus haiglate väljavoolus moodustas ≥ 1% RVP-le saabunud kogukoormusest.

	1–5% from hospitals	5–10% from hospitals	10–35% from hospitals
Pärnu hospital, Dec 2017	Clarithromycin, sulfamethoxazole, metformin, naproxen, ketoprofen, paracetamol, venlafaxine	Trimethoprim, gabapentin	Fluconazole, citalopram+escitalopram (SUM)
Pärnu hospital, June 2018	Erythromycin, gabapentin, hydrochlorothiazide, metformin, ketoprofen, metoprolol, sotalol, warfarin, citalopram+escitalopram (SUM), oxazepam, sertraline, temazepam	Caffeine, codeine, naproxen, tramadol	Fluconazole, sulfamethoxazole, trimethoprim, telmisartan
Wismar hospital, Feb 2018	Ofloxacin, sulfamethoxazole, trimethoprim, levetiracetam, hydrochlorothiazide, mesalazine, citalopram+escitalopram (SUM), oxazepam, sertraline	None	None
Wismar hospital, June 2018	Clarithromycin, sulfamethoxazole, trimethoprim, hydrochlorothiazide	None	None
Linköping hospital, June 2018	Erythromycin, tetracycline+doxycycline (SUM), hydrochlorothiazide, estriol, metformin, codeine, paracetamol, bisoprolol, olanzapine	Oxazepam, caffeine	Carbamazepine
Norrköping hospital, June 2018	Erythromycin, hydrochlorothiazide, metformin, codeine, bisoprolol, caffeine, oxazepam	None	None

6.3.3 Järeldused

Ravimijääkide kontsentratsioonid on haiglate lõikes erinevad. Erinevused võivad olla tingitud patsientide arvust ja ravimeetodite eripärast neljas haiglas. Samuti võib erineda ravimijääkide lahjendatuse ja lagunemise aste haiglatest ärajuhitud reovees, sõltuvalt nt torustikusüsteemist ja proovide võtmise asukohast. Suurim leitud ravimijääkide kogukontsentratsioon ja -koormus oli detsembris Pärnu haigla reoveest võetud proovides (1220 µg/l ja 101 g/ööpäevas).

Kõigist haiglate reovee analüüsitud proovidest leiti kolmeteistkümne ravimi toimeaine jääke: metformiini, kofeiini, hüdroklorotiasiidi, mesalasiini, trimetoprimi, sulfametoksasooli, diklofenakki, karbamasepiini, ibuprofeeni, bisoprolooli, sertraliini, venlafaksiini ja ramipriili. Enamiku leitud ravimijääkide kontsentratsioonid jäid alla 10 µg/l. Ravimijäägid, mille kontsentratsioon ületas 100 µg/l, olid gabapentiin, metformiin ja paratsetamool.

Pärnu ja Wismari haiglate reovees, millest võeti proove nii talvel kui ka suvel, leiti mõningaid järjepidevaid aastaajast tingitud erinevusi. Siiski tuleks aastaajast tingitud muutuste kohta haiglatest ärajuhitud ravimijääkide koormuses järelduste tegemiseks analüüsida rohkem proove. Mõnesid haiglate reovees leitud ravimijääke ei lesinenud RVP sissevooludest, nt opioidset valivaigistit oksükodooni. Seega lahjenesid ja/või lagunesid need ravimijäägid teel RVP-sse.

Leitud ravimijääkide kogukontsentratsioon (µg/l) oli haiglate reovees üldjuhul suurem kui vastuvõtvate RVP-de sissevoolus. Haiglate suhteliselt väikeste vooluhulkade tõttu moodustas kvantitatiivselt määratavas koguses leitud ravimijääkide (g/ööpäevas) kogukoormus haiglatest ärajuhitud reovees vaid 0,2–3,2% RVP sissevoolule jõudnud ravimijääkide kogukoormusest. Seega on haiglate osakaal RVP-desse saabuvas ravimijääkide kogukoormuses kodumajapidamiste omast väiksem. Seetõttu on kulutõhusam paigaldada süvapuhastustehnoloogiad RVP-desse kui haiglatesse. Samas võivad haiglad olla märkimisväärseks ravimijääkide lähteallikaks mõnede konkreetsete ravimite puhul, mida kasutatakse valdavalt haiglates.

Haigla reovee proovi võtmine automaatse proovivõtuseadmega. Foto: Helene Ek Henning, CAB.

6.4 Ravimijääkide kontsentratsioonid ravimitehase reovees

6.4.1 Meetodid

Ravimijääke määrati Lätis tegusteva ravimitehase väljavoolus. Tehasel on oma bioloogiline RVP liikuvate kandjatega biokilereaktoriga. Proovid võeti RVP väljavoolust 2017. aasta detsembris ja 2018. aasta mais. RVP-st ärajuhitav veehulk on keskmiselt 200–500 m^3/ööpäevas. RVP-st juhitakse heitvesi edasi olmereoveepuhastisse.

6.4.2 Tulemused ja arutelu

6.4.2.1 Ravimijääkide kontsentratsioonid ravimitootja reovees

Tehase reovees analüüsitud 74-st ravimi toimeainest 23 jääke leiti vähemalt ühes kahest võetud proovist (lisa 13). Neist kuut – hüdroklorotiasiidi, telmisartaani, östrooni, diklofenakki, paratsetamooli ja varfariini – leiti mõlemas võetud proovis (joonis 6.37).

Antibiootikumidest leiti proovides sulfadiasiini ja tetratsükliini+doksütsükliini (summaarne sisaldus), mis ületasid määramispiiri mais, ning klaritromütsiini, mis ületas määramispiiri detsembris. Suurim antibiootikumi kontsentratsioon mõõdeti sulfadiasiini puhul (0,58 µg/l, mai). Proovides leiti kolme **hüpertensioonivastaste ravimite** rühma toimeaine jääke: hüdroklorotiasiidi, telmisartaani ja valsartaani. Hüpertensioonivastastest ainetest leiti mõlemas proovis enim hüdroklorotiasiidi, mille kontsentratsioon oli mais 6,9 µg/l ja detsembris 1,2 µg/l.

Ainsa **astma- ja allergiavastase** ravimi toimeainena esines tööstuse reovees ksülometasoliini (0,028 µg/l, mai). Mais võetud proovides leiti kolme **hormooni**: östrooni, noretisterooni ja testosterooni, viimase maksimaalne kontsentratsioon oli 0,031 µg/l (testosteroon), samal ajal kui östroon oli ainus detsembris võetud proovis leitud hormoon (5,5 µg/l). Allopurinool oli ainus leitud **ainevahetushaiguste ravimite** rühma toimeaine, mis esines vaid detsembris võetud proovis, kontsentratsiooniga 4,8 µg/l.

Mais leiti nelja **MSPVR-de ja valuvaigistite** rühma ravimi toimeaine jääke (diklofenakki, ketoprofeeni, naprokseeni ja paratsetamooli), samas kui detsembris esines kolme ravimi toimeaine jääke (diklofenakki, paratsetamooli ja tramadooli). Kõige enam leiti ravimitehase reovees analüüsitud ravimijääkidest paratsetamooli, mille kontsentratsioon detsembris oli 16 µg/l. Samuti oli mais võetud proovis sagedamini kui detsembris **psühhotroopseid aineid**. Olansapiini ja venlafaksiini suurimad kontsentratsioonid olid mais vastavalt 0,39 µg/l ja 0,25 µg/l.

Ainsa **muude kardiovaskulaarravimite** rühma toimeainena leiti varfariini. Seda oli mõlemas võetud proovis, kus kontsentratsioon ulatus kuni 2,0 µg/l (mai). **Kofeiin** ületas määramispiiri ainult detsembris, kui selle kontsentratsioon ulatus kuni 8,8 µg/l.

Ravimifirma toodab enam kui 90 lõpliku ravimvormi (FDF) ravimit, sealhulgas tahkeid ravimvorme, süstelahuseid, salve ja siirupeid. Väljastatud saastelubade kohaselt moodustavad nende suurima toodangu tegafuuri (5 t), meldooniumi (150 t), oksütotsiini (0,07 t), zopiklooni (3,15 t), ursodeoksükoolhappe (20 t) ja ksülasiini (1,5 t) tooted. Nimetatud ravimijääke projektis ei analüüsitud. Ravimitootja reovees mõõdetud 74-st ravimi toimeainest kuulus ravimitootja toodete loetelusse vaid kümme. Mõnda toodetud ravimi toimeainet, nagu atenolooli, ibuprofeeni ja simvastatiini, reovees ei leitud, samas kui suurim kontsentratsioon leiti paratsetamooli puhul (tabel 6.7).

Tabel 6.7. Ravimitootja reovees avastatud ravimijäägid ja nende ravimi toimeainete ravimitootja poolt tööstuses toodetud doosid ning ravimvormid. N/A = ei analüüsitud maatriksi segavate faktorite tõttu.

API	API group	Concentration, µg/L		Dosage and product form produced by the manufacturer
		Sampling time 07.12.2017.	Sampling time 28.05.2018.	
Atenolol	other cardiovascular medicines	<LOQ	<LOQ	50 mg /100 mg film-coated tablets
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	0.042	0.022	20 mg/g ointment
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	<LOQ	N/A	*not specified*
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	0.86	N/A	2.5% gel
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	4.5	16	500 mg tablets
Risperidone	psychopharmaceuticals	<LOQ	0.072	2 mg, 4 mg film-coated tablets
Simvastatin	metabolic disease medications	<LOQ	<LOQ	2 mg, 4 mg film-coated tablets
Sulfadiazine	antibiotics	0.58	<LOQ	10 mg/g ointment
Venlafaxine	psychopharmaceuticals	0.25	N/A	37.5 mg / 75 mg tablets
Warfarin	other cardiovascular medicines	2.0	0.068	2.5 mg / 3 mg / 5 mg tablets

6.4.2.2 Ravimijääkide koormus ravimitootja reovees

Ravimitootja poolt ärajuhitud ravimijääkide koormust võrreldi vastuvõtva RVP sissevoolule juhitud ravimijääkide koormusega. Ravimitootja reoveest leitud ravimijääkide kogukoormus oli maksimaalselt 5% RVP sissevoolule saabunud ravimijääkide kogukoormusest (tabel 6.8). Koormus arvutati aastate 2017 ja 2018 aastaste reovee koguste põhjal. Ravimitootja poolt juhitud ravimijääkide suhteliselt madal osakaal (%) t/aastas on tingitud ravimitootja väikestest reoveekogustest võrreldes vastuvõtva RVP sissevoolule juhitud reovee üldkogusega.

Tabel 6.8. Ravimitootja reovees ja vastuvõtva RVP sissevoolul leitud ravimijääkide summa (t/aastas) ning ravimitootja poolt juhitud ravimijääkide osakaal (%) võrreldes kogukoormusega. Ära on toodud ka ravimitootja poolt ärajuhitud reovee ja RVP sissevoolule saabunud reovee vooluhulgad.

	API manu-facturer effluents: Sum of APIs (t/year)	WWTP influents: Sum of APIs (t/year)	APIs from API manufacturer (average %)	Water flow from API manu-facturer (%)	API manu-facturer effluent (thousand. m^3/year)	WWTP influent (thousand m^3/year)
Dec 2017	0.003	21	5	0.17	87	52 002
May 2018	0.002	0.86	0.21	0.22	104	47 541

6.4.3. Järeldused

Ravimitootja reovees leiti 74-st analüüsitud ravimi toimeainest jääke 23-st toimeainest, mis esindavad üheksat uuritud ravimrühma. Mõlemas, nii detsembris kui ka mais võetud proovis leiti ainult kuue ravimi toimeaine jääke – hüdroklorotiasiidi, telmisartaani, östrooni, diklofenakki, paratsetamooli ja varfariini. Ravimitootja toodangusse kuulus kümme ravimitootja reovees mõõdetud ravimi toimeainet. Kolm kõige suurema kontsentratsiooniga ravimijääki olid paratsetamool (kuni 16 µg/l), kofeiin (kuni 8 µg/l) ja hüdroklorotiasiid (kuni 6,9 µg/l).

Joonis 6.37. Ravimijäägid ravimitootja reovees. Lühendid: AAM - astma- ja allergiaravimid; MDM - ainevahetushaiguste ravimid; Other CM - muud kardiovaskulaarravimid. Ravimijäägid, mille mõõdetud kontsentratsioon on väiksem kui avastamispiir, on diagrammil märgitud kui „* „(mai) ja „^" (detsember). Ravimijäägid, mida ei saanud maatriksi segavate faktorite tõttu analüüsida, on diagrammil märgitud kui „n.a.".

Kasutatud allikad

Al Qarni, H., Collier, P., O'Keefe, J., Akunna, J., 2016. Investigating the removal of some pharmaceutical compounds in hospital wastewater treatment plants operating in Saudi Arabia.

Birziņš, U., 19.01.2018. Lūko samazināt dabai kaitīgo medikamentu koncentrāciju vidē. Interview with Pērkons, I., Bartkevičs, V. Available at: https://www.lsm.lv/raksts/dzive--stils/vide-un-dzivnieki/luko-samazinat-dabai-kaitigo-medikamentu-koncentraciju-vide.a264854/

Carmona, E., Andreu, V., Picó, Y., 2014. Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water.

Chang, H., Wan, Y., Wu, S., Fan, Z., Hu, J. 2011. Occurrence of androgens and progestogens in wastewater treatment plants and receiving river waters: Comparison to estrogens. Water Research, 45 (2): 732-740. https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.08.046.

Esperanza, M., Suidan, M.T., Marfil-Vega, R., Gonzalez, C., Sorial, G.A., McCauley, P., Brenner, R. 2007. Fate of sex hormones in two pilot-scale municipal wastewater treatment plants: conventional treatment. Chemosphere, 66: 1535-1544.

Fernández-López, C., Guillén-Navarro, J.M., Padilla, J.J., Parsons, J.R., 2016. Comparison of the removal efficiencies of selected pharmaceuticals in wastewater treatment plants in the region of Murcia, Spain.

Fick, J., Lindberg, R.H. (Umeå University), Kaj, L., Brorström-Lundén, E. (Swedish Environmental Research Institute), 2011. Results from the Swedish National Screening Programme 2010. Available at: https://www.ivl.se/download/18.343dc99d14e8bb0f58b542e/1443183072893/B2014.pdf

Gros, M., Petrović M., Ginebreda, A., Barceló, D., 2010. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. Published in Environment International 36.

Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J. 2009. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. Water Research, Volume 43, Issue 2, Pages 363-380, https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.10.047.

Kosma, C.I., Nannou, C.I., Boti, V.I., Albanis, T.A. 2019. Psychiatrics and selected metabolites in hospital and urban wastewaters: Occurrence, removal, mass loading, seasonal influence and risk assessment. Science of The Total Environment 659: 1473-1483. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.421.

Luo, Y., Guo, W., Ngo, H. H., Nghiem, L. D., Hai, F. I., Zhang, J., Liang, S., Wang, X. C., 2014. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. Published in Science of the Total Environment, 473 – 474.

Magnér, J., Rosenqvist, L., Rahmber, M., Graae, L., Eliaeson, K., Örtlund, L., Fång, J., Brorström-Lundén, E, 2016. Fate of pharmaceutical residues -in sewage treatment and on farmland fertilized with sludge.

Mailler, R., Gasperi, J., Coquet, Y., Deshayes, S., Zedek., S., Cren- Olivé, C., Cartiser, N., Eudes, V., Bressy, A., Caupos, E., Moilleron, R., Chebbo, G., Rocher, V. 2015. Study of a large scale powdered activated carbon pilot: Removals of a wide range of emerging and priority micropollutants from wastewater treatment plant effluents

Miehe, U., 2010. Wirksamkeit technischer Barrieren zur Entfernung von anthropogenen Spurenstoffen. Kläranlagen und Raumfilter. von der Fakultat III - Prozesswissenschaften - der Technischen Universitat Berlin. Genehmigte Dissertation.
Papageorgiou, M., Kosma, C., Lambropoulou, D., 2016. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece.

Pereira, A., Silva., L., Laranjeiro, C., Lino, C., Pena, A., 2020. Selected pharmaceuticals in different aquatic compartments: Part I – Source, Fate and Occurence. Published in Molecules 2020, 25(5), 1026. Available at: https://www.mdpi.com/1420-3049/25/5/1026/htm

Radjenovic, J., Petrovic, M., Barceló, D., 2007. Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor.

Tambosi, J. L., Yamanaka, L. Y., José, H. J., de Fátima Peralta Muniz Moreira, R., Schröder, H. F., 2010. Recent research data on the removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP).

ter Laak, T. L., van der Aa, M., Houtman, C. J., Stoks, P. G., van Wezel, A. P., 2010. Relating environmental concentrations of pharmaceuticals to consumption: A mass balance approach for the river Rhine. Published in Environment International 36.

Yang, Y., Ok, Y. S., Kim, K.-H., Kwon, E. E., Tsang, Y.F., 2017. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. Published in Science of the Total Environment, 596 – 597.
Äystö, L., Vieno, N., Fjäder, P., Mehtonen, J., Nystén, T. 2020. Pharmaceutical load to wastewater treatment plants and their primary emission sources. Vesitalous 1/2020: 5-8. In Finnish with an abstract in English.

7 Ravimijäägid kala-, linnu- ja seakasvanduste lähiümbruse pinnavees ja setetes

7.1 Kalakasvandused

7.1.1 Meetodid

7.1.1.1 Kalakasvanduste kirjeldus

Ravimijääke analüüsiti kahest kalakasvandusest võetud proovides. Kasvandused asusid Eestis ja Soomes. Proove võeti pinnaveest ja setetest. Kalakasvanduste ülevaade on toodud tabelis 7.1.

Tabel 7.1. Kalakasvanduste, manustatud ravimite ja proovivõtu kirjeldus. Projektis mõõdetud ravimid on märgitud paksus kirjas.

Fish farm	Location	Cultivated species	APIs applied	Sampling, water	Sampling, sediment
Estonian	River	Rainbow trout	Florfenicol - antibiotic	1 site 1 depth in 6.12.2017 & 6.06.2018	1 site in 6.12.2017
Finnish	Archipelago Sea	Whitefish	Sulfadiazine - antibiotic, **Trimethoprim** - antibiotic, **Emamectin*** - anti-lice medicine	3 sites with 2 depths in 21.8.2018 & 18.9.2018	3 sites in 17.9.2018

*Used on nearby fish farms for rainbow trout which are stored in studied fish farm and processed in nearby building from where treated process wastewater are discharged to sea near studied fish farm.

Eestis uuritud kalakasvandus asus Pärnu jõe ülemjooksul (kalakasvanduse väljalasu ja jõe vaheline kaugus on u 250 m, joonis 7.1). Jõevee kvaliteeti kalakasvanduse juures võib mõjutada ka asula reovesi ja sademevesi, sest kasvandus paikneb asula (400 elanikku) ja veisefarmi (1 300 looma) naabruses. Kasvanduses kultiveeritud liigiks oli vikerforell (*Oncorhynchus mykiss*).

Soomes uuritud kalakasvandus asub Soome Saaristomeres. See on üks mitmest saarestiku piirkonnas tegutsevast kalakasvandusest. Valitud koht paikneb kahe saare vahelises, u 350 m ulatuses idast läände laiuvas väinas, nagu kujutatud joonisel 7.2. Samas väinas asub väikepuhasti, milles puhastatakse kalatöötlemistehase ja kümne majapidamise reovett. Proovide võtmise ajal oli kasvanduses kultiveeritavaks liigiks merisiig (*Coregonus lavaretus*).

Joonis 7.1. Eesti kalakasvanduse ja teiste selle lähiümbruses asuvate ravimijääkide lähteallikate paiknemise skeem.

Joonis 7.2. Soome kalakasvanduse proovivõtukohtade paiknemise skeem.

7.1.1.2 Proovide võtmine kalakasvandustest

Veeproove võeti kahel korral ja setteproove ühel korral. Soomes jäi kahe proovivõtuetapi vahele kolm nädalat (august ja september 2018). Eestis keskenduti aastaajast tingitud muutustele ning proove võeti talvel (2017. aasta detsembris) ja suvel (2018. aasta juunis).

Soomes võeti nii vee- kui ka setteproove kolmes kohas. Nende paiknemise skeem on joonisel 7.2. Vee proovivõtukohad paiknesid 0 m (14a), 150 m (14b) ja 400 m (14c) kaugusel kalakasvandusest. Sette proovivõtukohad paiknesid u 0 m (9a), 650 m (9b) ja 950 m (9c) kaugusel kalakasvandusest. Veeproovid võeti kahelt sügavuselt (1 m sügavusel vee pinnakihist ja 1 m kõrgusel vee põhjakihist), kasutades 2 L Limnos-tüüpi proovivõturiista. Setteproovid võeti Limnos-tüüpi settetoruga (joonis 7.3). Kõik setteproovid võeti ülemisest settekihist, 3–4 cm sügavuselt. Minimaalselt 1-liitrise mahuga keskmistatud proovi saamiseks koguti , koguti mitmest punktist võetud sette osaproovid. Vee sügavus proovivõtukohtades jäi vahemikku 4,9–8,7 m. Ilmaolude ning merepõhja tüübi ja morfoloogia tõttu ei ei olnud võimalik vee- ja setteproove võtta samadest punktidest. Proovivõtukohad valiti valitseva tuulesuuna (läänest itta) ja kohalike teadmiste põhjal.

Joonis 7.3. Limnos südamikuproovide võtmise vahend. Foto: Lauri Äystö, SYKE.

Eestis võeti nii vee- kui ka setteproovid samast asukohast (joonis 7.1). Veeproovid võeti 0,2 m sügavuselt vee pinnakihist (vee sügavus umbes 0,4 m) keskmistatud proovidena ja setteproovid punktproovidena 10 x 10 m suuruselt alalt.

7.1.2 Tulemused ja arutelu

7.1.2.1 Kasvanduses kasutatud ravimite kontsentratsioonid

Kuigi proovide võtmine kalakasvandusest oli osa projektist, ei valitud analüüsitud ravimijääke konkreetsest kalakasvandusest lähtudes. Ravimijääkide loetelu analüüsiti lähtudes tarbimisandmetest ja analüütilisest võimekusest. Õnneks kuulus meie analüüsitud ainete hulka kaks ravimi toimeainet, mida ka kohapeal manustati: trimetoprim ja emamektiin. Kahjuks ei analüüsitud projektis kahte ülejäänud ravimi toimeainet (florfenikool ja sulfadiasiin), mida vaatluse all olnud kalakasvandustes teadaolevalt kasutati.

Eesti kalakasvanduses oli antibiootikume viimati manustatud rohkem kui aasta enne esimeste proovide võtmist (2016. aasta suvel). Kasutatud antibiootikumiks oli amfenikoolide rühma kuuluv antibiootikum florfenikool[7]. Florfenikooli projektis ei analüüsitud. 2018. aasta oktoobris leiti kasvanduses nakkuslik vereloomenekroosi taud ja kasvandus suleti.

Soome kalakasvanduses hakkasid kaladel ilmnema haigussümptomid 2018. aasta hilissuvel. Seetõttu määras veterinaar 10-päevase antibiootikumikuuri. Määratud ravimi toimeaineteks olid trimetoprim ja sulfadiasiin. 2018. aasta augustis manustati 10-päevase kuuri jooksul 1,6 kg trimetoprimi ja 7,9 kg sulfadiasiini. Esimese proovivõtuetapi ajal augustis esimene antibiootikumikuur (sulfadiasiin ja trimetoprim) veel kestis. Ravimeid manustati proovivõtule eelnenud päeval keskpäeva paiku (~ 24 tundi enne proovide võtmist). Teise proovivõtu ajaks oli antibiootikumikuur (sulfadiasiin, trimetoprim) 25 päeva eest lõppenud.

Lisaks anti teistes Soomes vaadeldud kalakasvanduse lähiümbruses tegutsevates kasvandustes vikerforellile 2018. aasta suvel emamektiinbensoaati sisaldavat sööta, et vabaneda kalatäidest (*Argulus foliaceus*), ning see ravikuur jätkus ka proovide võtmise ajal. Eestis vaadeldud kalakasvanduses proovivõtuajal kasutatud sööda kohta andmed puudusid.

Trimetoprimi ja emamektiini kontsentratsioonid kummaski riigis on toodud joonistel 7.4, 7.5 ja 7.6. Neid kahte ravimi toimeainet kasutati Soome kalakasvanduses. Trimetoprimi kontsentratsioonid vees olid esimese proovivõtu ajal selgelt suuremad, nii nagu võis eeldada, sest ravimi manustamine veel kestis. Trimetoprimi kontsentratsioon vees oli Soome kalakasvanduse piirkonnas kasutamise ajal suurem võrreldes teiste rannikualadega, kust CWPharma projekti käigus proove võeti. Trimetoprimile soovitatud PNEC[8] väärtus on 60 µg/l. Kõik mõõdetud kontsentratsioonid jäid alla PNEC-väärtust (joonis 7.4). Setete puhul ei olnud ajaline võrdlus võimalik, kuna setteproove võeti ainult ühel korral.

Joonisel 7.6 on kujutatud emamektiini kontsentratsioonid kalakasvandustest võetud veeproovides. Kõik mõõdetud kontsentratsioonid olid väiksemad kui emamektiinbensoaadi PNEC-väärtus (1 ng/l, 9. peatükk). Setetes leiti emamektiini Eestis (0,34 µg/kg kuivkaalus), kuid mitte Soomes (< 0,24 µg/kg kuivkaalus). Emamektiini riskikoefitsient Eesti setetes on 1,12 ja see on ohuks veekeskkonnale (9. peatükk). Võrdluseks, emamektiini leiti kõigis projektis analüüsitud pinnavee proovides. Kontsentratsioonid olid sageli suuremad kui kalakasvandustes.

[7] http://www.aquaflor-usa.com/pdfs/Aquaflor_Product_Bulletin_FINAL.pdf
[8] https://circabc.europa.eu/sd/a/7fe29322-946a-4ead-b3b9-e3b156d0c318/Monitoring-based%20Exercise%20Report_FINAL%20DRAFT_25nov2016.pdf

Joonis 7.4. Trimetoprim Soomes vaadeldud kalakasvanduse vee proovivõtukohtades 14a, 14b ja 14c. Trimetoprimi manustati kaladele 24 tundi enne augustis võetud proove (helerohelised tulbad) ja ravikuur lõppes 25 päeva enne septembris võetud proove (tumerohelised tulbad).

Joonis 7.5. Trimetoprim Eestis (EST) ja Soomes (9a, 9b ja 9c) vaadeldud kalakasvanduste setetes (µg/kg kuivkaalus).

Joonis 7.6. Emamektiini kontsentratsioonid (1 m sügavusel vee pinnakihist ja 1 m kõrgusel vee põhjakihist) Soomes (14a, 14b ja 14c) ja Eestis (EST) vaadeldud kalakasvanduste proovivõtukohtadest võetud veeproovides.

7.1.2.2 Teiste ravimijääkide mõõtmistulemused kalakasvanduste proovides

Kalakasvanduste setetes leiti 64-st mõõdetud ravimi toimeainest 41 ja vees mõõdetud 53-st ravimi toimeainest vastavalt 32 toimeaine jääke. Kõigi setetes ja vees leitud ravimijääkide kontsentratsioonide algandmed on toodud lisades 14 ja 15. Viie ravimi toimeaine jääke avastati kõigis setteproovides, need olid: fenbendasool, feksofenadiin, progesteroon, risperidoon ja tramadool (joonis 7.7). Kõige suurem kontsentratsioon setetes leiti Soomekasvanduses paratsetamooli puhul – 520 µg/kg kuivkaalus. Eesti ja Soome kalakasvanduste setteproovide tulemused on joonisel 7.8.

Kõigis veeproovides esines kahe aine jääke, need olid karbamasepiin ja kofeiin. Suured kofeiini kontsentratsioonid näitavad teiste saasteallikate mõju, mis kinnitab, et kõik leitud ravimijääkide heited ei tulene ainult kalakasvandusest. Vees leitud ravimijääkide kontsentratsioonid on joonistel 7.9–7.12. Kõige suuremas kontsentratsioonis, 71 ng/l, oli Eesti kalakasvanduse proovis mesalasiini (joonis 7.9). Mesalasiin on inimravim, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse raviks.

Eesti kalakasvanduse setetes esines 27 ja vees vastavalt 22 ravimi toimeaine jääke. Ravimijääkide kontsentratsioonid Eesti kalakasvanduse vees on joonisel 7.9. Soomekalakasvanduses leiti setteproovides 34 ja veeproovides 27 toimeaine jääke. Soome kalakasvanduse veeproovides leitud ravimijäägid on joonistel 7.10, 7.11 ja 7.12. Väike erinevus ilmnes Soome proovivõtukohas põhja lähedal (1 m kõrgusel põhjakihist) ja pinna lähedal (1 m sügavusel pinnakihist) võetud proovide vahel. Põhja lähedalt võetud veeproovidest leiti kuue ravimi toimeainet rohkem kui pinnakihist (kandesartaan, mometasoon, progesteroon, tsitalopraam, oksasepaam ja dipüridamool). Teisalt, flukonasooli esines ainult ühes pinnalähedases proovis.

Soome proovivõtukohas olid ravimijääkide kontsentratsioonid esimese proovivõtuetapi ajal suuremad. Seda oli ka oodata kasvanduses kasutatud ravimite osas, sest esimese proovivõtuetapi ajal jätkus trimetoprimi sisaldava antibiootikumi aktiivne manustamine, mis lõppes 25 päeva enne teist proovivõttu. Ent erinevusi kontsentratsioonides oli ka teiste ainete puhul. Mitme aine

leidumine, mida kalakasvanduses ei kasutud, on tõenäoliselt seletatav lähedalasuva saare kümnest majapidamisest juhitud reoveega ja muude hajuheidetega lähedalasuvatest suvemajadest ja alaliselt asustatud elamutest.

Esimese proovivõtuetapi ajal Soomes olid ravimijääkide summaarsed kontsentratsioonid suurimad kasvandusest kauguselt teises asunud proovivõtukohas (14b), kuid mitte teise proovivõtu ajal, kui ravimijääkide summaarsed kontsentratsioonid olid kõigis kolmes kohas (14a-14c) üsna võrdsed. See võib olla seletatav erinevustega proovivõtuetappide ajal valitsenud ilma- ja tuuleoludes, mis suunavad erinevalt veehoovusi ja erinevatest allikatest pärit heiteid. Teiseks on septembriks juba lõppenud suvitushooaeg, mistõttu elab piirkonna hajaasustuses vähem elanikke ning heited vähenevad. Kõik see kokku võib olla põhjuseks, miks vees leitud kontsentratsioonid olid septembris väiksemad võrreldesaugustis võetud proovidega .

Joonis 7.7. Kõigis kalakasvanduste setteproovides leitud ravimijäägid (µg/kg kuivkaalus).

Joonis 7.8. Eesti ja Soome kalakasvanduste lähiümbruse setetes leitud ravimijäägid.

Joonis 7.9. Eesti kalakasvanduse pinnavees leitud ravimijäägid. Proovid võeti 1 m sügavusel pinnakihist (märgitud kui '1 m').

Joonis 7.10. Soome kalakasvanduse pinnaveest proovivõtukohas 14a ehk 0 m kaugusel kalakasvandusest leitud ravimijäägid. Proovid võeti kahelt sügavuselt, 1 m sügavusel pinnakihist ja 1 m kõrgusel põhjakihist (märgitud kui '1 m' ja '1 m bottom').

Joonis 7.11. Soome kalakasvanduse pinnaveest proovivõtukohas 14b ehk 150 m kaugusel kalakasvandusest leitud ravimijäägid. Proovid võeti kahelt sügavuselt, 1 m sügavusel pinnakihist ja 1 m kõrgusel põhjakihist (märgitud kui '1 m' ja '1 m bottom').

Joonis 7.12. Soome kalakasvanduse pinnaveest proovivõtukohas 14c ehk 400 m kaugusel kalakasvandusest leitud ravimijäägid. Proovid võeti kahelt sügavuselt, 1 m sügavusel pinnakihist ja 1 m kõrgusel põhjakihist (märgitud kui '1 m' ja '1 m bottom').

7.1.3 Järeldused

Ravimijääkide sisaldust vees ja setetes (53 ravimijääki vees ja 64 ravimijääki setetes) analüüsiti kahes Eesti ja Soome kalakasvanduses. Oli teada, et kaht analüüsitud ravimi toimeainet, nimelt trimetoprimi ja emamektiini, manustati Soomes vaadeldud kalakasvanduses, Eesti kalakasvanduses seevastu ei manustatud ühtegi neist. Trimetoprimi kontsentratsioonid Soome kalakasvanduse vees olid 1,4–3,7 ng/l ja setetes 0,08–0,18 µg/kg kuivkaalus. Eesti kalakasvanduses ei leitud trimetoprimi (< 0,17 ng/l) vees, samas kui selle kontsentratsioon setetes oli 0,12 µg/kg kuivkaalus. Emamektiin esines ainult Eesti kalakasvanduse proovides kontsentratsiooniga 0,08–0,6 ng/l vees ja 0,34 µg/kg kuivkaalus setetes. Trimetoprimi ja emamektiini kontsentratsioonid kalakasvanduste proovides ei kujuta ohtu veekeskkonnale (väiksem kui PNEC-väärtus).

Meie uuring näitas, et inimmõju on kõikehõlmav. Looduslikes vetes on raske leida kohta, kus oleks võimalik uurida ainult kalakasvanduste mõju. Meie uuringuala kasvandustes oli teiste tegevuste mõju ilmne, kuigi püüdsime kohtade valimisel seda mõju minimeerida. Kalakasvanduste vesi ja setted sisaldasid ka muid ravimijääke, mis annab tunnistust muude saasteallikate mõjust (nt RVP-d ja majapidamiste kanalisatsioon). Kokku leiti kalakasvanduste setetes 41 ja vees 32 ravimi toimeaine jääke. Kahe ravimi toimeaine jääke esines kõigis kalakasvanduste lähiümbruses võetud veeproovides, need olid karbamasepiin ja kofeiin. Suurim ravimijäägi kontsentratsioon vees leiti mesalasiini puhul (71 ng/l). Viie ravimi toimeaine jääke leiti kõigis kalakasvanduste lähiümbruses võetud setteproovides, need olid fenbendasool, feksofenadiin, progesteroon, risperidoon ja tramadool. Setetes oli suurim kontsentratsioon paratsetamoolil (520 µg/kg kuivkaalus). Leitud ravimijääkide arv ja üldised kontsentratsioonid olid väiksemad või langesid kokku projekti teiste pinnavee proovidega.

7.2 Sea- ja linnukasvandused

7.2.1 Meetodid

55–59 ravimijäägi kontsentratsioone analüüsiti Lätis vaadeldud seakasvanduse ja linnukasvanduse lähiümbruse vooluveekogudes. Proovide võtmine toimus kooskõlas ISO standardiga (EN ISO 5667-6:20 17) vee proovivõtuvahendi abil. Pinnavee proove võeti seakasvandusest 300 m kaugusel asuvast kuivenduskraavist 29. novembril 2017 ja 22. mail 2018 ning 600 m kaugusel linnukasvandusest asuvast Vegerupe jõest 28. novembril 2017 ja 25. mail 2018. Proovid võeti 0,5 m sügavusel pinnakihist. Ühe pinnavee keskmistatud proovi jaoks võeti neli osaproovi. Proovid koguti polüetüleenpudelitesse ja hoiti külmutatuna, kuni toimetati analüüsimiseks SYKE laborisse.

7.2.2 Tulemused ja arutelu

Välimõõtmiste ja proovivõtmise ajal tehtud ilmaolude tulemused on toodud tabelis 7.2. Sea- ja linnufarmide lähiümbruses leiti kõigisse ravimrühmadesse kuuluvate ravimi toimeainete jääke (tabel 7.3). Algandmed on toodud lisas 16. 24 ravimi toimeaine jääke oli vähemalt ühes novembris võetud proovis ja 14 ravimi toimeaine jääke vähemalt ühes mais võetud proovis (tabel 7.4 ja joonis 7.13). Kuigi paljude kvantitatiivselt määratavas koguses leitud ravimijääkide sisaldused jäid vahemikku 10–590 ng/l, ületas ainult östrooni kontsentratsioon ühes veeproovis (1,3 ng/l) sellele seatud PNEC-väärtust 0,008 ng/l. Nelja ravimi toimeaine jääke esines kõigis proovides, need olid järgmised:

- kofeiin (2,2–590 ng/l),
- diklofenak (MSPVRd ja valuvaigistid) (0,89–7,7 ng/l),
- metoprolool (muu kardiovaskulaarravim) (0,24–5,0 ng/l),
- tiamuliin (veterinaarravim) (1,3–18 ng/l).

2017. aasta novembris leiti suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid linnukasvanduse lähiümbruse vees kofeiinil (94 ng/l) ja gabapentiinil (25 ng/l) ning seakasvanduse lähiümbruses kofeiinil (140 ng/l) ja tülosiinil (23 ng/l). Tülosiin on veterinaarravis kasutusel olev antibiootikum ja selle leidumine farmide lähiümbruse vees on ootuspärane. 2018. aasta mais oli suurim ravimijäägi kontsentratsioon seakasvanduse lähiümbruse vees kofeiinil (590 ng/l) l ja linnukasvanduse lähiümbruses metformiinil (190 ng/l). Vees leiduva kofeiini puhul on palju võimalikke allikaid, kuna seda ainet ei kasutata mitte ainult ravimitööstuses, vaid ka toiduaine- ja joogitööstuses. Samamoodi keeruline on avastada metformiini allikat, kuna metformiini kirjutatakse tänapäeval laialdaselt välja diabeedivastase ravimina ja see kuulub keskkonnas enimleiduvate ravimijääkide hulka.

Kaheksa ravimi toimeaine jääke leiti vaid novembris võetud proovides, need olid: tsetirisiin, tsitalopraam, emamektiin, nebivolool, progesteroon, tramadool, tülosiin ja ksülometasoliin. Novembris oli kõigi veterinaarravimite jääke (kokku kuute): viit sigala lähiümbrusest ja nelja linnufarmi lähiümbrusest. Mais leiti kolme kuuest veterinaarravimi toimeainest sigala lähiümbruses ning üht linnufarmi lähiümbruses. Kahe ravimi toimeaine jääke, nimelt feksofenadiini (astma- ja allergiaravim) ja toltrasuriili (veterinaarravim) leiti vaid novembris ja mais sigala lähiümbrusest võetud veeproovides.

2017. aasta sügis oli Lätis tähelepanuväärne tugevate vihmasadude poolest – tegemist oli koguselt teise suurima sademetehulgaga kogu vaatlusajaloo jooksul. Me ei saa välistada, et tugevate vihmasadude ja äärmiselt kõrge veeseisu tõttu võis lisaks sea- ja linnukasvanduste reovetele olla ravimijääkide lisaallikaks ka kodumajapidamistest, väikestest talupidamistest, karja- ja aiamaadelt tulenev äravool, samuti pinnaseleostumine ja ainete keskkonda sattumine põllumaadelt.

Vastupidiselt 2017. aasta sügisele oli järgnenud kevad suhteliselt kuiv ja soe. Seetõttu loeti 2018. aasta mai lõpp madalveeperioodiks. Mõnede ravimijääkide kontsentratsioon vees oli mais väiksem,

mis võib olla tingitud mulla leostumisest ja vegetatsioonist. Samal ajal teiste ravimijääkide kontsentratsioon kasvas. Erinevad füüsikalised (temperatuur ja päikesekiirgus), keemilised (hapniku olemasolu) ja bioloogilised tingimused võivad mõjutada aine lahustuvust vees, hõljuvate osakeste adsorbeerumist ja lagunemist. Näiteks veetemperatuuri tõus suurendab ainete lahustuvust ja vähendab sorbeerumist osakeste pinnale. Samuti võivad aineid omastada vetikad ja veetaimed. Teisalt oli piiratud vee juurdevool vooluveekogudesse kaugematest allikatest, sest kuiva ja sooja kevade tõttu vähenes kuivendusvee kogus. Sellest tulenevalt oletame, et inimeste poolt tarbitud konkreetsete ravimi toimeainete (st kofeiin ja metformiin) veesaaste allikad paiknesid vahetult vooluveekogude ääres ning ärajuhitud reovesi ei olnud nii tugevalt kuivendusveega lahjendatud kui vihmasel sügisel.

Tabel 7.2. Välimõõtmiste ja ilmastikuvaatluste tulemused sea- ja linnukasvanduste lähiümbruse proovivõtukohtades.

Observation month	Weather condition	Water temperature, °C	Conductivity, µS cm^{-1}	pH	O_2, mg L^{-1} /Saturation %
	Sapling site near pig farm				
November 2017	Air temperature +3°C, cloudy, slow wind, without precipitation	5.6	668	7.79	10.3/82
May 2018	Air temperature +24°C, sunny, slow wind, without precipitation	14.0	818	8.29	17.8/173
	Sapling site near poultry farm				
November 2017	Air temperature +2°C, strong wind, rainy (long rain)	3.1	621	7.70	11.5/85
May 2018	Air temperature +24°C, sunny, no wind, without precipitation	15.9	836	7.25	7.1/72

Tabel 7.3. Sea- ja linnukasvanduste lähiümbruse pinnavees analüüsitud ravimijäägid ja määramispiiri ületanud ravimijääkide arv.

API group	APIs measured in water / detected APIs in bold	Number of detected APIs in water samples
ANTIBIOTICS	**Clarithromycin**, fluconazole, lincomycin, ofloxacin, sulfadiazine, trimethoprim, tetracycline+doxycycline (SUM)	1 / 7
ANTIEPILEPTICS	**Carbamazepine, gabapentin**, levetiracetam, primidone	2 / 4
ANTI-HYPERTENSIVES	Amlodipine, candesartan, enalapril, eprosartan, irbesartan, **losartan**, ramipril, telmisartan, valsartan	1 / 9
ASTHMA AND ALLERGY MEDICATIONS	**Cetirizine, fexofenadine,** fluticasone, mometasone furoate**, xylometazoline**	3 / 6
HORMONES	**Estrone (E1),** norethisterone, **progesterone,** testosterone	2 /4
METABOLIC DISEASE MEDICATIONS	Atorvastatin, bezafibrate, **gemfibrozil, metformin**	2 / 4
NSAIDs AND ANALGETICS[1]	Codeine**, diclofenac, ketoprofen, naproxen,** oxycodone**, tramadol**	4 / 6
OTHER CARDIOVASCULAR MEDICINES	Atenolol, bisoprolol, dipyridamole, **metoprolol**, **nebivolol**, sotalol, warfarin	2 / 7
PSYCOPHARMA-CEUTICALS[2]	**Citalopram,** oxazepam, quetiapine, sertraline, temazepam, **venlafaxine**	2 / 6

VETERINARY MEDICINES	**Carprofen, emamectin, fenbendazole, tiamulin, toltrazuril, tylosin**	6 / 6
OTHER	**Caffeine**	1 / 1

1. Codeine and oxycodone were not analysed in samples collected in November 2017.
2. Oxazepam and temazepam were not analysed in samples collected in November 2017.

Tabel 7.4. Sea- ja linnukasvanduste lähiümbruse pinnavees leitud ravimijäägid kontsentratsioonitasemete lõikes: ≤ 1 ng/L, 1 – 10 ng/l, 10 – 100 ng/l, > 100 ng/l.

Sampling time	APIs found in range LOQ – 1 ng/L	APIs found in range 1 – 10 ng/L	APIs found in range 10 – 100 ng/L	APIs conc. above 100 ng/L
November 2017	Carbamazepine, Cetirizine, Citalopram, Emamectin, Fenbendazole, Losartan, Metoprolol, Nebivolol, Progesterone, Tramadol, Venlafaxine	Carprofen, Clarithromycin, Diclofenac, Fexofenadine, Gemfibrozil, Ketoprofen, Toltrazuril, Xylometazoline	Gabapentin, Metformin, Tiamulin, Tylosin	Caffeine
May 2018	Carprofen, Clarithromycin, Venlafaxine	Carbamazepine, Diclofenac, Estrone (E1), Fexofenadine, Metoprolol, Tiamulin, Toltrazuril	Gabapentin, Naproxen	Caffeine, Metformin

7.2.3 Järeldused

Leitud ravimijääkide arv kõigis proovides jäi vahemikku 7–21 ning avastamismäär oli 24–44%. Kokku leiti 26 ravimi toimeaine jääke vähemalt ühes veeproovis ning nelja neist leiti kõigis setteproovides (kofeiin, diklofenak, metoprolool, tiamuliin). Kontsentratsioonid, mis jäid alla 1 ng/l, leiti 11 ravimi toimeaine jäägi puhul novembris ja 3 ravimi toimeaine jäägi puhul mais, kuni 10 ng/l kontsentratsioonid leiti vastavalt 19 (novembris) ja 10 (mais) ravimi toimeaine jäägi puhul. Suurimad kvantitatiivselt määratavas koguses leitud ravimijääkide kontsentratsioonid vees olid kofeiinli (94 ng/l) ja gabapnetiinil (25 ng/l) linnufarmi lähiümbruses ning kofeiini (140 ng/l) ja tülosiini (23 ng/l) puhul sigala lähiümbruses. 2018. aasta mais leiti suurim ravimijäägi kontsentratsioon vees sigala lähiümbruses kofeiinil (590 ng/l) ja linnufarmi lähiümbruses metformiinil (190 ng/l). Novembrikuise proovivõtukäigus leiti kõiki veterinaarravimeid vähemalt ühes proovis, kuigi samadest proovidest leiti ka mitme inimravimites kasutatava ravimi toimeaine jääke. Lätis 2017. aasta sügisel aset leidnud tugevate vihmasadude ajal võisid ravimijäägid vooluveekogudesse jõuda mitmest allikast – kodumajapidamistest, väikestest talupidamistest, pinnaseleostumisest ning ainete keskkonda sattumise tagajärjel põllu-, karja- ja aiamaadelt ja muudest jõe valgala punktreostusallikatest. 2018. aasta mai proovivõtu proovides olid kofeiini ja metformiini kontsentratsioonid palju suuremad kui novembris. Meie oletus on, et kuiva ja sooja kevade tõttu vähenes nii vegetatsioon kui ka kuivendusvee kogus ning otsestest ravimijääkide lähteallikatest ärajuhitud reovesi ei olnud vooluveekogudesse jõudes kuivendusveega nii tugevalt lahjendatud kui sügisel.

Joonis 7.13. Lätis vaadeldud sea- ja linnukasvanduste lähiümbruse pinnavees 2017. aasta novembris ja 2018. aasta mais leitud ravimijäägid; ravimijäägid, mis jäid 2017. aasta novembris alla määramispiiri, on seakasvanduse puhul märgitud kui „*" ja linnukasvanduse puhul „^". 2018. aasta mais alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on seakasvanduse puhul märgitud kui "„≈" ja linnukasvanduse puhul „+".

7.3 Ravimijäägid reoveesette või sõnnikuga väetatud mullas

7.3.1 Meetod

Eesti
Mullaproovid võeti kooskõlas standardiga ISO 5667-12 mullapuuriga (30 cm sügavuselt, 7 osaproovi) 17. oktoobril 2018. Proovivõtu ajal oli ilm päikesepaisteline, sademeteta, tuulevaikne. Proovide võtmisele eelnes 6 päikesepaistelist ja sademeteta päeva.

Proovivõtuala EST1 muld oli liivsavi/savine leetunud gleimuld (LkG). Orgaanilise süsiniku sisaldus oli 22–40% ning kuivaine sisaldus 78%. Pinnakuivendusega põldu kasutati karjamaana. Lehmasõnnikut (50 t/ha) oli põllule laotatud viimati üks kuu enne proovivõttu (18. septembril 2018). Farmis, kust laotatud sõnnik oli pärit, manusti veistele antibiootikume tetratsükliini, trimetoprimi, erütromütsiini ja tülosiin-tartraati.

Proovivõtuala EST2 muld oli liivsavine leetjas gleimuld (Gi). Orgaanilise süsiniku sisaldus oli 20–25% ning kuivaine sisaldus 80%. Pinnakuivenduseta põllul kasvatati taliteravilja. Piimakarja sõnnikut oli põllule laotatud viimati viis nädalat enne proovide võtmist (12. septembril 2018). Farmis kasutatud ravimid olid antibiootikumid tetratsükliin, sulfametoksasool ja linkomütsiinvesinikkloriid, MSPVR ja valuvaigisti ketoprofeen ning hormoon progesteroon.

Saksamaa
Mullaproovid võeti kühvliga (25 cm sügavuselt, 6 osaproovi) 24. mail 2018. Proovivõtu ajal oli ilm päikesepaisteline, sademeteta ja puhus nõrk tuul. Muld oli liivsavimuld, kuivaine sisaldusega 94%. Orgaanilise süsiniku sisaldust ei määratud. Pinnakuivenduseta põldu kasutati põllumaana. Rapsi kasvatamise eesmärgil laotati põllule enne külvamist RVP reoveesetet 7 tonni/ha.

Läti
Pinnaseproovid võeti kooskõlas standardiga ISO 5667-12 mullapuuriga (15 cm sügavuselt) 12. juunil 2018. Proove võeti 10 punktist 1 km pikkusel trassil. Proovivõtu ajal oli ilm päikesepaisteline, sademeteta ja puhus nõrk tuul. Proovide võtmisele eelneval nädalal oli 5. ja 11. juunil väheseid sademeid (0,2 ja 1,7 mm Dobeles ning 0,4 ja 0,5 mm Kalnciemsis ehk linnades, mille vahel paiknes mulla proovivõtukoht). Proovivõtupäev oli päikesepaisteline. Muld oli rähkjas ja savine ning 84%-lise kuivaine sisaldusega. Orgaanilise süsiniku sisaldust ei määratud. Pinnakuivenduseta põldu kasutati põllumaana ja põllule oli laotatud sõnnikut.

Rootsi
Mullaproove võeti kühvliga (u 5 cm sügavuselt, 6 osaproovi) 29. juunil 2018. Proovivõtul oli ilm päikesepaisteline, sademeteta ja tuulevaikne. Proovide võtmisele eelnes 7 päikesepaistelist ja sademeteta päeva. Pinnakuivendusega põldusid SWE1 ja SWE2 kasutati põllumaana. Kaks aastat enne proovide võtmist oli mõlemale põllule laotatud RVP reoveesetet. SWE2 mullastruktuur oli 96%-lise kuivaine sisaldusega kerge savimuld. SWE1 mullastruktuur oli 93%-lise kuivaine sisaldusega kuiv savimuld. Orgaanilise süsiniku sisaldust ei määratud.

7.3.2 Tulemused ja arutelu

Kokku kuuelt põllult Eestis (EST), Saksamaal (GER), Lätis (LV) ja Rootsis (SE) võetud mullaproovides analüüsiti 63–64 ravimijääki. Avastamismäärad on toodud tabelis 7.5 ja leitud ravimijäägid tabelis 7.6. Kõik algandmed on toodud lisas 17. Vähemalt ühes mullaproovis leitud ained on välja toodud joonistel 7.14–7.17.

Viie ravimi toimeaine jääke esines kõigis mullaproovides:

- trimetoprim (antibiootikum): 0,059–0, 25 µg/kg kuivkaalus,
- paratsetamool (MSPVR ja valuvaigisti): 1,4–28 µg/kg kuivkaalus,
- tramadool (MSPVR ja valuvaigisti): 0,31–1,5 µg/kg kuivkaalus,
- risperidoon (psühhotroopne aine): 0,079–0,40 µg/kg kuivkaalus,
- fenbendasool (veterinaarravim): 0,40–1,7 µg/kg kuivkaalus.

Nende viie ravimi toimeaine jäägi suurimad kontsentratsioonid leiti kõik Läti põllumaalt võetud mullas. 29–28 ravimi toimeaine jääke ei leitud üheski mullaproovis (st jäid alla määramispiiri). Ülejäänud 35 leitud ravimijääki (ületasid määramispiiri) oli 1–5 mullaproovist.

Tabel 7.5. Mullaproovides analüüsitud ravimijääkide arv, määramispiiri ületanud ravimijääkide arv ning avastamismäärad Eestist (EST1 ja EST2), Saksamaalt, Lätist ja Rootsist (SWE1 ja SWE2) võetud mullaproovides. Mullaproovides leitud ravimijääkide arv, mille kontsentratsioonid jäid alla 1 µg/kg kuivkaalus ja alla 10 µg/kg kuivkaalus, ning alla 10 µg/kg kuivkaalus jäänud ravimijääkide avastamise määr mullaproovides.

	Number of analysed APIs	Number of APIs above LOQ in soil samples	Detection rate in soil samples (%)	APIs conc. below 1 µg/kg d.w.	APIs conc. below 10 µg/kg d.w.	Detection rate below 10 µg/kg d.w. (%)
Estonia (EST1), October 2018	64	16	25	14	16	100
Estonia (EST2), October 2018	63	18	28	15	16	89
Germany, May 2018	64	20	31	13	18	90
Latvia, June 2018	63	25	40	18	22	89
Sweden (SWE1), June 2018	63	16	25	12	15	94
Sweden, (SWE2), June 2018	63	19	30	15	16	84

Antibiootikumid

Norfloksatsiini leiti neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST2), Lätist ja Rootsist (SWE1 ja SWE2), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 18 µg/kg kuivkaalus. Suurim kontsentratsioon leiti Lätist võetud mullaproovis. Norfloksatsiin on sünteetiline laia toimespektriga fluorokinolooni rühma antibiootikum, mis kiideti heaks meditsiiniliseks kasutuseks 1983. aastal ning on täna ulatuslikult kasutusel nii inim- kui veterinaartervishoius. Samal ajal jäid teiste antibiootikumide, näiteks tsiprofloksatsiini, flukonasooli ja ofloksatsiini kontsentratsioonid kõigis mullaproovides alla määramispiiri, erandiks üks Saksamaalt võetud proov (joonis 7.3.2.). Tsiprofloksatsiini kontsentratsioon ületas nimetatud mullaproovis PNEC-väärtust 1,3 korda ja ofloksatsiini kontsentratsioon 1,8 korda. Bioloogiline puhastus on fluorokinolooni rühma antibiootikumide eemaldamisel ebaefektiivne ja nende kuhjumine keskkonnas põhjustab üha suuremat probleemi (Amorim et al., 2014). Mulda sattumisel on fluorokinolooni rühma antibiootikumid eeldatavasti püsivad, kuid päikesevalguse mõjul võivad need ühendid muutuda vastuvõtlikuks otsesele fotolüüsile. Meie uurimistöö raames analüüsitud mullaproovides leitud fluorokinolooni rühma antibiootikumide suhteliselt suur kontsentratsioon kinnitab seda probleemi.

Trimetoprimi leiti kõigis mullaproovides ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 0,25 µg/kg kuivkaalus. Trimetoprim on vana antibiootikum, mis on kasutusel alates 1960. aastatest. Tegemist on hüdrofiilse ainega, mille adsorptsiooni võime orgaanilise süsiniku, aktiivmuda ja mulla puhul on mõõdukas kuni väike ning mida on keskkonnas leitud regulaarselt. Pärast sissevõtmist eritub umbes 40–75% annusest 24 h jooksul ja kuni 60% eritunud trimetoprimi kogusest eritub muutumatul kujul (Straub, 2013). HELCOMi ja UNESCO (2017) uuringuaruande kohaselt on trimetoprim stabiilne ravim ning see on RVP reoveepuhastusprotsessis lagunemise suhtes küllaltki

resistentne –reoveesettesse jõuab vaid 45%. Trimetoprimi poolestussaeg veekeskkonnas ulatub 57–100 päevani ja seda võib mõjutada nitrifitseerimist (Straub, 2013). Meie uuringus oli trimetoprimi teadaolevalt kasutatud ühes Eesti farmis ning võime eeldada, et ka Saksamaa ja Rootsi põldudele laotatud RVP reoveesete sisaldas trimetoprimi. Kuna trimetoprimi on kasutatud enam kui 60 aastat, võib selle ravimijäägi leidumise puhul kõigis käesoleva uuringu mullaproovides põhjuseks olla minevikus toimunud väetamine reoveesette või sõnnikuga. Samas, vastupidiselt sellele oletusele jäid mõned teised vanad ja „populaarsed" antibiootikumid, nagu erütromütsiin, sulfametoksasool (mida tavaliselt kasutatakse trimetoprimiga kombineeritult), tetratsükliin ja doksütsükliin kõigis mullaproovides alla määramispiiri. Antibiootikumide kadumisel mullast võib rolli mängida ainete erinev lagunemiskiirus, kuid selle oletuse kinnituseks puuduvad uuringuandmed. Ka antibiootikumid klaritromütsiin ja linkomütsiin, tetratsükliin + doksütsükliin (summaarne sisaldus) jäid kõigis proovides alla määramispiiri.

Epilepsiavastased ained

Epilepsiavastaste ainete karbamasepiini, levetiratsetaami ja primidooni kontsentratsioonid jäid kõigis mullaproovides alla määramispiiri.

Hüpertensioonivastased ained

Hüdroklorotiasiidi leiti kokku neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST2), Saksamaalt, Lätist ja Rootsist (SWE2), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 110 µg/kg kuivkaalus. Suurim kontsentratsioon oli Lätist võetud mullaproovis, kuid see kontsentratsioon ei ületanud seatud PNEC-väärtust mullas. Hüdroklorotiasiidi kontsentratsioonid mullaproovides olid suhteliselt suured, võrreldes kõigi analüüsitud ravimijääkide kontsentratsioonidega. Hüdroklorotiasiid on ülemaailmselt kõige laialdasemalt kasutatav ja suhteliselt ohutu diureetikum kõrgvererõhutõve raviks ning seda on kliiniliselt kasutatud enam kui pool sajandit. Pärast sissevõtmist metaboliseerub see vähesel määral ja vähemalt 61% suukaudsest annusest kõrvaldatakse neerude abil muutumatul kujul uriiniga (O'Grady et al., 1999). Tänased tehnoloogiad ei suuda hüdroklorotiasiidi reoveest ärastada ja seda võib pidada veekeskkonna seisukohast probleemiks (Monteil et al., 2019). Vähese biolagunemise tõttu võib hüdroklorotiasiid olla keskkonnas püsiv saasteaine. Samas on see tundlik UV/VIS valguse suhtes (Gumieniczek et al., 2018). Me oletame, et hüdroklorotiasiid võib sattuda fotolüüsiprotsessi ja pinnases olles väheneda.

Telmisartaani analüüsiti ainult kahes mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1) ja Saksamaalt, ning mõõdetud väärtused olid vastavalt 0,65 µg/kg kuivkaalus ja 0,28 µg/kg kuivkaalus. Teiste proovide puhul ei ole telmisartaani võimalik analüüsida (N/A). Valsartaani määramispiiri ületav kontsentratsioon leiti ainult kahes Lätist ja Rootsist (SWE1) võetud mullaproovis, vastavalt 0,21 µg/kg kuivkaalus ja 0,17 µg/kg kuivkaalus. Amlodipiini, enalapriili, eprosartaani ja ramipriili kontsentratsioonid jäid kõigis mullaproovides alla määramispiiri.

Astma- ja allergiaravimid

Tsetirisiini leiti mullaproovis, mis võeti Eestist (EST2), Lätist ja Rootsist (SWE1 ja SWE2), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 0,098 µg/kg kuivkaalus. Tsetirisiini suurim kontsentratsioon oli Lätist võetud mullaproovis. Feksofenadiini leiti viies mullaproovis, mis võeti Eestist (EST2), Lätist, Saksamaalt ja Rootsist (SWE1 ja SWE2), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 0,18 µg/kg kuivkaalus. Suurim kontsentratsioon oli Lätist võetud mullaproovis. Ksülometasoliini kontsentratsioonid, mis ületasid määramispiiri, esines ainult kahes Eestist (EST1) ja Saksamaalt võetud mullaproovis, vastavalt 2,3 µg/kg kuivkaalus ja 7,2 µg/kg kuivkaalus. Flutikasooni ja mometasoonfuroaadi kontsentratsioonid jäid kõigis proovides alla määramispiiri.

Hormoonid

Progesterooni leitiainult kahes mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1) ja Lätist, sisaldus vastavalt 0,30 µg/kg kuivkaalus ja 0,22 µg/kg kuivkaalus. Östrooni (E1) oli määramispiiri ületanud kontsentratsioonis (16 µg/kg kuivkaalus) vaid ühes Saksamaalt võetud mullaproovis. Östrooni (E1) suure biokontsentratsiooni tõttu veeorganismides on sellele seatud PNEC-väärtus vees ja mullas

üsna madal. Saksamaalt võetud mullaproovis ületas östroon sellele seatud PNEC-väärtust kuni 160 000 korda. Teiste hormoonide, näiteks östriooli (E3) ja testosterooni kontsentratsioonid jäid alla määramispiiri. Hormooni noretisterooni analüüsiti ainult Eestist (EST2), Lätist ja Rootsist (SWE1 ja SWE2) võetud mullaproovides, kuid selle kontsentratsioon jäi alla määramispiiri.

Ainevahetushaiguste ravimid

Besafibraati oli neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST2), Lätist ja Rootsist (SWE1 ja SWE2). Sisaldused ulatusid kuni 0,18 µg/kg kuivkaalus ning suurim kontsentratsioon oli kahes, vastavalt Eestist (EST2) ja Rootsist (SWE2) võetud mullaproovis. Metformiini leiti viies mullaproovis, mis võeti Eestist (EST2), Saksamaalt, Lätist ja Rootsist (SWE1 ja SWE2), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 3,1 µg/kg kuivkaalus. Suurim kontsentratsioon oli Saksamaalt võetud mullaproovis. Suhteliselt suured metformiini kontsentratsioonid leiti Saksamaalt ja Rootsist võetud mullaproovidest, kus põllule oli laotatud RVP reoveesetet, ja need kontsentratsioonid ületasid PNEC-väärtusi vastavalt 10 ja 4,8 korda. Metformiini kirjutatakse tänapäeval laialdaselt välja diabeedivastase ravimina ja see kuulub keskkonnas enim leiduvate ravimijääkide hulka. Metformiini on leitud reovees ja pinnavees kogu maailmas, seda sageli puuduliku ainevahetuse ja sellele järgneva organismist eritumise tõttu. Enamik metformiinist eemaldatakse reoveepuhastuse käigus ja see võib reoveesette kääritamise ajal anaeroobselt laguneda. Samuti muundub see keskkonda sattudes pinnavees väga aeglaselt fotolüüsi käigus ja mullas või setetes anaeroobselt lagunedes (Straub et al., 2019). On täheldatud, et raps (*Brassica napus* cv. Sheik ja *Brassica rapa* cv. Valo) omastab suure osa metformiinist (Eggen ja Lillo, 2012). Kahe ainevahetushaiguste ravimi, gemfibrosiili ja simvastatiini kontsentratsioonid jäid kõigis proovides alla määramispiiri.

MSPVRd ja valuvaigistid

Ketoprofeeni leiti viies mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1 ja EST2), Saksamaalt ja Rootsist (SWE1 ja SWE2). Suurim kontsentratsioon ulatus kuni 0,97 µg/kg kuivkaalus Eestist võetud proovis (EST2). Kõik leitud ketoprofeeni kontsentratsioonid ületasid seatud PNEC-väärtusi mullas 10–26 korda. Oksükodooni leiti neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1 ja EST2), Saksamaalt ja Lätist, ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 0,45 µg/kg kuivkaalus. Suurim kontsentratsioon oli Lätist võetud mullaproovis. Diklofenaki kontsentratsioonid jäid kõigis mullaproovides alla määramispiiri, erandiks üks Eestist võetud mullaproov (0,43 µg/kg kuivkaalus, EST2), mis ületas seatud PNEC-väärtust 2,0 korda. Kodeiini ja naprokseeni ei leitud üheski mullaproovis.

Paratsetamooli leiti kõigis mullaproovides ja suhteliselt suurtes kontsentratsioonides, mis ulatusid kuni 27 µg/kg kuivkaalus. Kõik paratsetamooli kontsentratsioonid ületasid seatud PNEC-väärtusi mullas kuni 110 korda. Paratsetamool on üks kogu maailmas enamlevinud ravimeid, mida kasutatakse valu- ja palavikuraviks (Kasciuškevičiūtė et al., 2018). Inimestel eritub 85–95% terapeutilisest annusest 24 tunni jooksul uriiniga laguproduktidena ja ligikaudu 4% muutumatul kujul paratsetamoolina (Forrest et al., 1982). HELCOMi uuringuaruande (BSAP nr 149) kohaselt oli paratsetamooli arvutuslik ärastusmäär RVP-s üle 70%. Paratsetamooli kaubandusliku tootmise ja tarbimise ajalugu ulatub 1950.–1960. aastatesse ning 1980. aastatel kasvasid tootmine ja tarbimine kiirelt. Seetõttu eeldame, et paratsetamooli leidumine kõigis mullaproovides on selle valuvaigisti puhul nii varasema kui ka jätkuva ulatusliku tarbimise tulemus.

Ka tramadooli leiti kõigis mullaproovides, kuid selle kontsentratsioonid ei ületanud PNEC-väärtust. Tramadooli kaubanduslikku tootmist alustati 1977. aastal Saksamaal. Tramadooli kasutatakse peamiselt kerge kuni tugeva valu raviks. Inimestel eritub ligikaudu 30% annusest uriiniga muutumatul kujul ning 60% annusest laguproduktidena (NIH; DailyMed). Tramadooli arvutuslik ärastusmäär RVP-s on ligikaudu 3%, mistõttu vähese biolagunemise tõttu võib seda pidada veekeskkonna seisukohast probleemiks (BSAP nr 149). Tramadool bioakumuleerub spinati juurtes ja lehtedes reoveesettega väetatud põldudel (Kodešová et al., 2019). Samuti on leitud, et tramadool ja selle laguproduktid võivad karjamaade lähiümbruses kuhjuda põõsaste juurtesse (Kusari et al., 2014). Meie oletus on, et suure veeslahustuvuse ja bioakumuleerumise tõttu taimejuurtes võib

tramadool püsida pinnases kauem. See võib olla tramadooli leidude põhjuseks kõigis käesolevas projektis analüüsitud.mullaproovides

Muud kardiovaskulaarravimid

Bisoprolooli leiti neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST2), Lätist ja Rootsist (SWE1 ja SWE2), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 0,049 µg/kg kuivkaalus. Suurimat kontsentratsiooni täheldati Lätist võetud mullaproovis. Metoprolooli puhul leiti määramispiiri ületanud kontsentratsioonid kolmes mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1), Lätist ja Rootsist (SWE1). Suurim metoprolooli kontsentratsioon 0,16 µg/kg kuivkaalus oli Rootsist (SWE1) võetud mullaproovis. Nebivolooli kontsentratsioonide mõõtmised näitasid, et määramispiiri ületanud väärtused olid neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST2), Saksamaalt, Lätist ja Rootsist (SWE2). Suurim kontsentratsioon ulatus kuni 0,41 µg/kg kuivkaalus ja see oli Lätist võetud mullaproovis. Varfariini kontsentratsioone, mis ületasid määramispiiri, oli kahes mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1) ja Lätist, vastavalt 0,018 µg/kg kuivkaalus ja 0,048 µg/kg kuivkaalus. Kolme ülejäänud kardiovaskulaarravimi, atenolooli, dipüridamooli ja sotalooli kontsentratsioonide väärtused mullaproovides jäid alla määramispiiri.

Psühhotroopsed ained

Oksasepaami leiti neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1), Saksamaalt, Lätist ja Rootsist (SWE2), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 0,42 µg/kg kuivkaalus. Suurimat kontsentratsiooni täheldati Lätist võetud mullaproovis. Sertraliini puhul leiti määramispiiri ületanud kontsentratsioone kolmest mullaproovist, mis võeti Eestist (EST1 ja EST2) ja Rootsist (SWE2). Suurim täheldatud kontsentratsioon ulatus kuni 0,10 µg/kg kuivkaalus ja see oli Eestist (EST2) võetud mullaproovis. Temasepaami leiti kolmes mullaproovis, mis võeti Lätist ja Rootsist (SWE1 ja SWE2), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 0,36 µg/kg kuivkaalus. Suurim kontsentratsioon oli Lätist võetud mullaproovis. Venlafaksiini oli neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1), Saksamaalt, Lätist ja Rootsist (SWE2). Suurim täheldatud kontsentratsioon ulatus kuni 0,20 µg/kg kuivkaalus Lätist võetud mullaproovis. Tsitalopraami leiti samal ajal määramispiiri ületavas kontsentratsioonis ainult ühes Lätist võetud mullaproovis (0,19 µg/kg kuivkaalus). Ülejäänud kahe psühhotroopse aine, olansapiini ja kvetiapiini kontsentratsioonid jäid kõigis proovides alla määramispiiri.

Eespool kirjeldati, et risperidooni leiti kõigis mullaproovides, kontsentratsioonides, mis ulatusid kuni 0,40 µg/kg kuivkaalus. Tegemist on suhteliselt uue ravimiga, mille kaubanduslik tootmine kiideti esmakordselt heaks 1993. aastal Ameerika Ühendriikides. Risperidooni kasutatakse nii inimestel kui ka loomadel (kassidel ja koertel) samal eesmärgil – närvisüsteemi mõjutava ravimi toimeainena. Risperidooni arvutuslik ärastusmäär RVP-s on ligikaudu 7%, mistõttu vähese biolagunemise tõttu võib seda ühendit pidada veekeskkonna seisukohast probleemiks (HELCOM ja UNESCO 2017). Risperidoon metaboliseerub maksas ulatuslikult hüdroksüleerudes peamiseks farmakoaktiivseks laguproduktiks ehk 9-hüdroksürisperidooniks (Asimakopoulos ja Kannan, 2016), kuid infot selle eritumise kohta on üsna vähe, nagu ka infot biosaadavuse ja kuhjumise kohta taimedes, mida on kasvatatud reoveesette või sõnnikuga väetatud põldudel. Seetõttu on raske selgitada risperidooni leidumist kõigis mullaproovides ning tarvis on paremini mõista selle ühendi keskkonnas käitumist ja mõjusid.

Tabel 7.6. Mullaproovidest leitud ravimijäägid, mis ületasid määramispiiri, tulemuste vahemikena: ≤ 1 µg/kg kuivkaalus, 1–10 µg/kg kuivkaalus, 10–100 µg/kg kuivkaalus.

Sampling site	APIs found in range LOQ – 1 µg/kg d.w.	APIs found in range 1 – 10 µg/kg d.w.	APIs found in range 10 – 100 µg/kg d.w.	APIs conc. above 100 µg/kg d.w.
Estonia (EST1), October 2018	Fenbendazole, Fexofenadine, Florfenicol, Ketoprofen, Metoprolol, Oxazepam, Oxycodone, Progesterone, Risperidone, Sertraline, Telmisartan, Tramadol, Trimethoprim, Warfarin, Venlafaxine	Paracetamol, Xylometazoline		
Estonia (EST2), October 2018	Bisoprolol, Cetirizine, Diclofenac, Fenbendazole, Fexofenadine, Bezafibrate, Florfenicol, Ketoprofen, Metformin, Nebivolol, Oxycodone, Risperidone, Sertraline, Tramadol, Trimethoprim	Paracetamol	Hydrochlorothiazide, Norfloxacin	
Germany, May 2018	Caffeine, Fenbendazole, Fexofenadine, Fluconazole, Ketoprofen, Nebivolol, Ofloxacin, Oxazepam, Oxycodone, Risperidone, Telmisartan, Tramadol, Trimethoprim, Venlafaxine	Ciprofloxacin, Metformin, Paracetamol, Xylometazoline	Estrone (E1), Hydrochlorothiazide	
Latvia, June 2018	Bezafibrate, Cetirizine, Citalopram, Fexofenadine, Metformin, Florfenicol, Ivermectin, Nebivolol, Oxazepam, Oxycodone, Progesterone, Risperidone, Temazepam, Trimethoprim, Valsartan, Venlafaxine, Warfarin	Caffeine, Fenbendazole, Tiamulin, Tramadol	Norfloxacin, Paracetamol	Hydrochlorothiazide
Sweden (SWE1), June 2018	Bezafibrate, Bisoprolol, Cetirizine. Fenbendazole, Fexofenadine, Ketoprofen, Metoprolol, Risperidone, Temazepam, Tramadol, Trimethoprim, Valsartan	Caffeine, Metformin, Paracetamol,	Norfloxacin	
Sweden, (SWE2), June 2018	Bezafibrate, Bisoprolol, Cetirizine, Fenbendazole, Fexofenadine, Ketoprofen, Metformin, Nebivolol, Oxazepam, Risperidone, Sertraline, Temazepam, Tramadol, Trimethoprim, Venlafaxine	Caffeine, Paracetamol	Hydrochlorothiazide, Ivermectin, Norfloxacin	

Veterinaarravimid

Florfenikooli leiti kolmes mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1 ja EST2) ja Lätist, ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 0,19 µg/kg kuivkaalus. Suurim kontsentratsioon oli Lätist võetud mullaproovis. Kahe veterinaarravimi puhul leiti määramispiiri ületanud kontsentratsioone ainult ühes mullaproovis, need olid ivermektiin (11 µg/kg kuivkaalus) ühes Rootsist (SWE2) võetud proovis ja tiamuliin (4,9 µg/kg kuivkaalus) ühes Lätist võetud proovis. Ivermektiini kontsentratsioon mullas ületas seatud PNEC-väärtust kuni 2700 korda. Kolme ülejäänud

veterinaarravimi, emamektiini, toltrasuriili ja tülosiini tulemused jäid kõigis proovides alla määramispiiri. Fenbendasooli leidumine kõigis mullaproovides on ootuspärane selle veterinaarravimi laialdase kasutamise tõttu parasiitide kaitseks kari- ja koduloomadel (kassidel ja koertel). Nimetatud ravimi regulaarse kasutamise tõttu arvukate sooleparasiitide vastases ravis nii loomakasvanduses kui ka kodumajapidamistes on fenbendasooli vähenemine keskkonnas ebatõenäoline.

Kofeiin

Kofeiini leiti neljas mullaproovis, mis võeti Eestist (EST1), Saksamaalt, Lätist ja Rootsist (SWE1), ja selle kontsentratsioonid ulatusid kuni 1,3 µg/kg kuivkaalus. Suurimat kontsentratsiooni täheldati Rootsist võetud mullaproovis (SWE1).

7.3.3 Järeldused

Kõigis CWPharma projekti raames kogutud mullaproovides leiti nii inim- kui veterinaarravimite jääke. Me ei täheldanud selget vahet sõnnikuga ja reoveesettega väetatud muldade vahel. Üks võimalik seletus on see, et inim- ja/või veterinaarravimite jäägid võivad tuleneda mulla varasemast väetamisest. Ravimid võivad organisme mõjutada juba suhteliselt väikeses kontsentratsioonis. Nende püsivuse ja vähese lagunemise tõttu võib vee- ja maismaakeskkonna seisukohast probleemiks pidada fluorokinolooni rühma antibiootikume, hüdroklorotiasiidi, metformiini, trimetoprimi ja ketoprofeeni.

Paratsetamooli ja metformiini puhul täheldati sageli seatud PNEC-väärtuste ületamist. Tsiprofloksatsiini, ofloksatsiini, diklofenaki, östrooni ja veterinaarravimi ivermektiini puhul täheldati üksikuid PNEC-väärtuste ületamisi mullas. Mõnede ravimijääkide puhul ei saa keskkonnariski välistada, sest nende määramispiirid olid kõrgemad kui seatud PNEC-väärtused. Meie tulemused näitavad, et ravimijääkide käitumine mullas pärast väetamist vajab rohkem uuringuid.

Ravimijääke analüüsiti sõnniku või reoveesettega väetatud muldades. Foto: Helene Ek Henning, CAB.

Joonis 7.14. Mullas leitud ravimijäägid kahel Eesti uuringualal: EST1 ja EST2. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*" (EST1) ja „^" (EST2).

Joonis 7.15. Mullas leitud ravimijäägid Saksamaa uuringualal: GER 1. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*".

Joonis 7.16. Mullas leitud ravimijäägid Läti uuringualal: LAT 1. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on märgitud kui „*".

Joonis 7.17. Mullas leitud ravimijäägid kahel Rootsi uuringualal: SWE1 ja SWE2. Alla määramispiiri jäänud ravimijäägid on SWE1 puhul märgitud kui „*" ja SWE2 puhul kui „^".

Kasutatud allikad

Amorim C. L, Moreira I. S., Maia A. S., Tiritan M. E. and Castro P. M. L., 2014. Biodegradation of ofloxacin, norfloxacin, and ciprofloxacin as single and mixed substrates by *Labrys portucalensis* F11. Appl. Microbiol. Biotechnol. 98: 3181–3190.

Asimakopoulos A.G. and Kannan K., 2016. Neuropsychiatric pharmaceuticals and illicit drugs in wastewater treatment plants: a review. Environ. Chem. 13 (4): 541-576. https://doi.org/10.1071/EN15202

Eggen T. and Lillo C., 2012. Antidiabetic II Drug Metformin in Plants: Uptake and Translocation to Edible Parts of Cereals, Oily Seeds, Beans, Tomato, Squash, Carrots, and Potatoes. J. Agric. Food Chem. 60 (28): 6929-6935. https://doi.org/10.1021/jf301267c

Forrest J.A., Clements J.A., Prescott L.F., 1982. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clin. Pharmacokinet. 7 (2): 93-107.

Gumieniczek A., Galeza J., Mroczek T., Wojtanowski K., Lipska K., and Pietras R., 2018. Kinetics and Characterization of Degradation Products of Dihydralazine and Hydrochlorothiazide in Binary Mixture by HPLC-UV, LC-DAD and LC–MS Methods. Chromatographia. 81 (8): 1147–1162. doi: 10.1007/s10337-018-3555-8

Kasciuškevičiūtė S., Gumbrevičius G., Vendzelytė A., Ščiupokas A., Petrikonis K., Kaduševičius E., 2018. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. Medicina 54(2), 30; https://doi.org/10.3390/medicina54020030

Kodešová R., Klement A., Golovko O., Féra M., Kočárek M., Nikodem A., Grabic R., 2019. Soil influences on uptake and transfer of pharmaceuticals from sewage sludge amended soils to spinach. J. Environ. Manage. 250: 109407. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109407

Kusari S., Tatsimo S.J., Zühlke S., Talontsi F.M., Kouam S.F., Spiteller M., 2014. Tramadol – a true natural product? Angew. Chem. Int. Ed. 53 (45): 12073-12076. doi: 10.1002/anie.201406639

Monteil H., Oturan N., Péchaud Y. and Oturan M.A., 2019. Efficient removal of diuretic hydrochlorothiazide from water by electro-Fenton process using BDD anode: a kinetic and degradation pathway study. Environ. Chem. 16 (8): 613-621. https://doi.org/10.1071/EN19121

O'Grady P., Yee K.F., Lins R., Mangold B., 1999. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. Br. J. Clin. Pharmacol. 48: 375–381.

Straub J.O., 2013. An Environmental Risk Assessment for Human-Use Trimethoprim in European Surface Waters. Antibiotics (Basel). 2 (1): 115–162. doi: 10.3390/antibiotics2010115

Straub J.O., Caldwell D.J., Davidson T., D'Aco V., Kappler K., Robinsone P.F., Simon-Hettich B., Tell J., 2019. Environmental risk assessment of metformin and its transformation product guanylurea. I. Environmental fate. Chemosphere. 216: 844-854.

UNESCO and HELCOM, 2017. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. UNESCO Emerging Pollutants in Water Series – No. 1, UNESCO Publishing, Paris.

8 Seos ravimitarbimise ja RVP-le jõudvate ravimijääkide sisalduste vahel

8.1 Materjalid ja meetodid

Iga konkreetse riigi tarbimisandmete põhjal arvutati RVP-le saabuv arvutuslik ravimijääkide koormus, mida seejärel võrreldi proovivõtul 15-s Eesti, Soome, Saksamaa, Läti, Poola ja Rootsi RVP-s mõõdetud ravimijääkide koormusega. Käesolevas peatükis hindasime, kui hästi langeb RVP-le saabuv arvutuslik koormus (4. peatükis kirjeldatud tarbimisandmete põhjal) kokku tegeliku mõõdetud koormusega (m_{load}) RVP sissevoolul, lähtudes läbiviidud proovivõtuetappidest (kirjeldatud 6. peatükis). Arvutuslik ravimijääkide koormus (p_{load}, keskmine ravimitarbimine elaniku kohta) arvutati järgmise valemi [1] alusel, kasutades riikide aastate 2015–2017 keskmisi tarbimisandmeid, mida on kirjeldatud 4. peatükis.

$$p_{load} = \frac{m_{API} * 10^6}{pop * 365} \qquad [1]$$

kus

p_{load} = konkreetse ravimijäägi arvutuslik koormus $\left[\frac{mg}{in * d}\right]$

m_{API} = tarbitud ravimi üldkogus $\left[\frac{kg}{a}\right]$

pop = konkreetse Läänemere riigi rahvastikuarv [in]

Konkreetse ravimijäägi arvutusliku koormuse valideerimiseks arvutati selle ravimijäägi mõõdetud kontsentratsioonil põhinev ravimijäägi mõõdetud koormus vastavalt valemile [2.] Nagu kirjeldatud 6. peatükis, jäeti andmestikust, mis koosnes mõõdetud ravimijäägi kontsentratsioonidest valitud RVP-de sissevoolus, välja järgmised andmed:

- proovid, mis sulasid laborisse toimetamise ajal;
- maatriksi mõjudest tulenevad segavad faktorid konkreetse ravimijäägi osas.

$$m_{load} = \frac{C_{API} * Q * 10^{-6}}{pop_{WWTP}} \qquad [2]$$

kus

m_{load} = konkreetse ravimijäägi mõõdetud koormus $\left[\frac{mg}{in * d}\right]$

C_{API} = RVP sissevoolul mõõdetud ravimijäägi kontsentratsioon $\left[\frac{ng}{l}\right]$

Q = RVP vooluhulk proovivõtupäeval $\left[\frac{l}{d}\right]$

pop_{WWTP} = RVP − ga ühendatud elanike tegelik arv $[in]$

Iga konkreetse riigi mõõdetud ravimijääkide koormuse leidmiseks arvutati iga ravimijäägi koormuse ja iga riigi keskmine, võttes aluseks kõigis RVP-des läbi viidud proovide võtmisel saadud tulemused (kolm RVP-d igast riigist, üks talvine proovivõtt, üks suvine proovivõtt).

Et hinnata, kuidas mõõdetud ja arvutuslikud koormused omavahel kokku langevad, kasutati järgmisi kriteeriume:

- arvutuslik koormus liiga suur: $m_{load} < 0{,}5 * p_{load}$
- arvutuslik koormus sarnane mõõdetud koormusega: $0{,}5 * p_{load} \leq m_{load} \leq 2 * p_{load}$
- arvutuslik koormus liiga madal: $m_{load} > 2 * p_{load}$

8.2 Tulemused ja arutelu

Ravimijääkide arvutuslike ja mõõdetud koormuste arvutused koostati 22 ravimi toimeaine osas 75-st mõõdetud toimest. Ülejäänud 53 ravimijääki jäeti sellest hinnangust välja, kuna nende tarbimisandmed ei olnud kõigis riikides kättesaadavad või jäid nende ravimijääkide sisaldused vaadeldud RVP-des alla määramispiiri. Projekti valitud 22 ravimijääki hõlmavad kõiki ravimrühmi, välja arvatud astmaravimid. Hinnatud ravimijääkide koormused on kokku võetud järgmises tabelis (tabel 8.1).

Tabel 8.1. Arvutusliku ja mõõdetud ravimijäägi koormuse võrdlus 22 hinnatud ravijäägi puhul.

API	Finland		Sweden		Germany		Latvia		Estonia	
	p-load	m-load	p-load	m-load	p-load	m-load	p-load	m-load	p-load	m-load
	[mg/inh*d]		[mg/inh*d]		[mg/inh*d]		[mg/inh*d]		[mg/inh*d]	
Carbamazepine	1.53	0.06	1.55	0.12	1.22	0.27	1.98	0.14	2.16	0.49
Citalopram	0.36	0.13	0.45	0.07	0.23	0.08	0.01	0.01	0.03	0.02
Codeine	0.82	0.91	0.45	0.21	0.02	0.08	0.08	0.02	0.31	0.45
Diclofenac	1.23	1.27	0.78	0.62	0.90	1.31	2.72	0.78	3.14	1.81
Erythromycin	0.02	0.06	0.15	0.20	0.49	1.07	0.06	0.06	0.00	2.67
Fluconazole	0.06	0.06	0.05	0.03	0.01	0.02	0.03	0.02	0.03	0.01
Gabapentin	4.10	5.61	4.12	10.88	2.77	2.81	2.99	1.63	1.66	1.77
Hydrochlorothiazide	1.03	1.19	0.15	1.36	1.80	1.21	0.37	0.69	0.55	1.99
Ketoprofen	0.19	0.08	0.50	0.13	0.01	0.02	0.12	0.08	0.47	0.27
Levetiracetam	3.38	2.77	2.33	1.85	4.20	3.17	0.37	0.28	0.58	0.55
Mesalacine	9.54	2.20	8.56	1.03	3.62	1.69	0.64	0.96	1.59	2.08
Metformin	74.57	39.23	31.81	22.54	54.02	30.83	40.70	9.42	47.47	15.30
Naproxen	3.86	1.15	6.05	1.69	0.57	0.19	1.06	0.21	3.95	1.21
Norethisterone	0.01	0.23	0.00	0.26	0.00	0.13	0.00	0.10	0.00	0.03
Oxazepam	0.27	0.44	0.00	0.08	0.01	0.02	0.03	0.01	0.00	0.02
Paracetamol	102.40	145.88	151.89	127.67	1.08	27.37	20.73	43.42	38.84	27.54
Sotalol	0.08	0.03	0.09	0.02	0.07	0.01	0.08	0.02	0.23	0.04
Sulfamethoxazole	0.19	0.04	0	0.04	0.56	0.05	1.43	0.07	0.85	0.07
Telmisartan	0.57	1.14	0.01	0.03	0.23	0.58	0.71	0.35	2.14	1.49
Tramadol	0.86	0.14	0.97	0.22	0.72	0.10	0.50	0.05	0.67	0.11
Trimethoprim	0.45	0.21	0.05	0.04	0.16	0.05	0.30	0.07	0.17	0.05
Venlafaxine	0.98	0.26	0.99	0.16	0.64	0.15	0.08	0.01	0.24	0.06

p-load: predicted API load based on consumption data, m-load: measured API load at WWTP influent

Näitena on välja toodud mõõdetud ja arvutusliku koormuse üksikasjalik võrdlus nelja valitud ravimijäägi puhul, milleks on karbamasepiin, diklofenak, metformiin ja paratsetamool. Ravimijäägid valiti lähtudes nende tarbimisest, eemaldamisest RVP-des ja leidumisest pinnavees.

Karbamasepiin on üks enam tarbitud epilepsiavastaseid ravimi toimeaineid ja ettenähtust erinevalt kasutatakse seda ka bipolaarse meeleoluhäire raviks. Karbamasepiin on väga püsiv ega lagune tavaliselt RVP-des (Verlicchi et al. 2012). Karbamasepiini lisamise üle Euroopa jälgimisnimekirja (EL COM 2015/495) on palju arutletud. CWPharma projekti raames läbi viidud proovide võtmise

käigus leiti karbamasepiini siseveekogudes ja rannikuvetes vahemikus < 0,005 ng/l kuni 920 ng/l ning mediaankontsentratsioonid olid vastavalt 3,7 ng/l (siseveekogud) ja 2,0 ng/l (rannikuveed).
Diklofenak on laialdaselt tarbitav mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVR), mis RVP-des bioloogiliselt praktiliselt ei lagune. Diklofenak oli pinnavee jälgimisnimekirja ehk Euroopa Liidu esimese jälgimisnimekirja ((EL) 2015/495) aine seire ning seda käsitletakse Euroopa Liidu veepoliitika raames koostatava prioriteetsete ainete nimekirja kandidaadina. CWPharma projekti sõeluuringu käigus leiti diklofenakki siseveekogudes ja rannikuvetes vahemikus < 1,2 ng/l kuni 2200 ng/l ning mediaankontsentratsioonid olid vastavalt 33 ng/l (siseveekogud) ja 2,7 ng/l (rannikuveed).

Metformiin on II tüübi diabeedi raviks kasutatav ravimi toimeaine, mis valiti välja suure tarbimise tõttu, kuna tegemist on ühega kolmest enimtarbitud ravimi toimeainest kõigis Läänemere riikides. RVP-s biolagundatakse metformiin osaliselt guanüüluureaks. Suurte koormuste tõttu on metformiini ja guanüüluureat leitud kõikjal pinnavees. CWPharma projektis leiti metformiini vahemikus < 0,24 ng/l kuni 2 300 ng/. Siseveekogudes oli mediaankontsentratsioon 78 ng/l ja rannikuvetes vastavalt 12 ng/l. Guanüüluureat CWPharma projektis ei analüüsitud.

Paratsetamool on mõõduka tugevusega valuvaigisti ja seda kasutatakse ka palaviku leevendamiseks. Metformiiniga sarnaselt kuulub paratsetamool kolme enimtarbitud ravimi toimeaine hulka peaaegu kõigis Läänemere riikides. Vaatamata suurele tarbimisele on pinnavees paratsetamooli leitud ainult väikestes kontsentratsioonides, kuna see biolaguneb RVP-des. CWPharma projekti raames ei kuulunud paratsetamool pinnavee uuringukavasse.

Joonisel 8.1 on korrelatsioonid nelja projekti valitud ravimijäägi (karbamasepiin, diklofenak, metformiin ja paratsetamool) arvutusliku ja mõõdetud ravimijäägi koormuse vahel. Ülejäänud ravimijäägid, mida hinnati, on toodud lisas 18.

Joonis 8.1. Korrelatsioon ravimijäägi arvutusliku ja mõõdetud koormuse vahel karbamasepiini, diklofenaki, metformiini ja paratsetamooli puhul.

Karbamasepiini puhul on ravimijäägi arvutuslikku koormust ülehinnatud (arvutuslik koormus liiga suur). Võimalik selgitus võib peituda karbamasepiini farmakokineetiliste toimemehhanismide arvestamata jätmises. Ainult 2–3% tarbitavast karbamasepiinist eritub inimese organismist algsel kujul, ülejäänu aga muundub laguproduktideks (nt karbamasepiin-10, 11-epoksiid) ega ole seega käesolevas hindamises arvesse võetud (gelbe-liste.de 2020). Diklofenaki puhul langes ravimijäägi arvutuslik koormus Soome ja Rootsi puhul väga hästi kokku ravimijäägi mõõdetud koormusega. Diklofenaki koormus langes hästi kokku ka Eesti ja Saksamaa puhul, samas kui Läti puhul on arvutuslik koormus liiga suur. Kuigi vähem kui 1% suukaudselt tarbitud diklofenakist eritub muutumatul kujul (gelbe-liste.de 2020), ei ole farmakokineetilisel toimemehhanismil siin eeldatavasti samasugust mõju ravimijäägi koormusele kui karbamasepiini puhul, sest suurt osa diklofenakist kasutatakse paiksetes ravimites (nt. salvina) (≥ 65% Soomes, vt 4. peatükk) ning seetõttu võib seda kehalt maha pesta muutumatul kujul. Metformiini puhul leiti, et arvutuslik koormus langes kokku mõõtmistega Soome, Rootsi ja Saksamaa puhul, samas kui Lätis ja Eestis osutus arvutuslik koormus liiga suureks. Paratsetamooli arvutuslikud ravimijäägi koormused langesid mõõdetud ravimijäägi koormustega kokku kõikjal, välja arvatud Saksamaa puhul (arvutuslik koormus liiga madal). 70% ja 90% tarbitud metformiinist ja paratsetamoolist eritub muutumatul kujul.

Et hinnata, kas farmakokineetilised toimemehhanismid mõjutavad üldpilti, tehti nende nelja ravimijäägi kohta lihtsustatud hindamine, korrutades arvutuslikud ravimijäägi koormused teguriga, mis iseloomustab ravimi toimeaine eritumist inimorganismist muutumatul kujul: karbamasepiin (2,5%), diklofenak (65%, eeldades, et enamik paikselt manustatavast diklofenakist pestakse maha), metformiin (70%) ja paratsetamool (90%). Kokkuvõttes ei muutunud kokkulangevus arvutusliku ja mõõdetud ravimijäägi koormuse vahel rakendatud kriteeriumide tulemusel kuigivõrd ja seetõttu ei viidud läbi üksikasjalikumat analüüsi. Samas tuleb märkida, et arvutusliku ravimijäägi koormuse korrigeerimisel sai karbamasepiini puhul ülehindamisest alahindamine kõigi riikide puhul ning absoluutne erinevus mõõdetud koormuse suhtes oli palju väiksem.
Kokkulangevus projekti valitud 22 ravimijäägi mõõdetud ja arvutusliku koormuse vahel on kokku võetud joonisel 8.2. Kõigi hinnatud ravimijääkide puhul eeldati 100%-list farmakokineetilist kõrvaldamist.

	Finland	Sweden	Estonia	Latvia	Germany
prediction too high	10	9	9	13	9
prediction similar to measurement	10	8	9	7	7
prediction too low	2	5	4	2	6

Joonis 8.2. Arvutusliku ja mõõdetud ravimijäägi koormuse kokkulangevus kõigi 22 hinnatud ravimijäägi puhul (tabel 8.3.1)

Parim kokkulangevus arvutusliku ja mõõdetud ravimijäägi koormuse vahel leiti Soome puhul (45% kõigist ravimijääkidest), millele järgnesid Eesti (41% kõigist ravimijääkidest) ja Rootsi (36% kõigist ravimijääkidest), samas kui Saksamaa ja Läti puhul oli kokkulangevus kõige väiksem (32% kõigist ravimijääkidest). Enamasti näitasid ravimijäägi koormused kõigi riikide puhul tendentsi ülehindamise suunas. Võimalik seletus sellisele ülehindamise tendentsile võib peituda ravimitarbimise andmekogumite kvaliteedis. Soome, Rootsi, Läti ja Eesti puhul registreeritakse kõik retseptiravimid ja eraisikutele müüdavad ravimid ning need lisatakse avalikult kättesaadavatesse andmekogumitesse. Seevastu Saksamaal sisaldavad avalikult kättesaadavad tarbimisandmed ainult retseptiravimeid, mille eest tasub kohustuslik ravikindlustus (73,24 miljonit klienti) (GKV 2020). Seega ei kuulu sellesse andmestikku käsimüügiravimid ega ravimid, mille kohta esitatakse arveid eraõiguslike tervisekindlustusseltside poolt (8,74 miljonit klienti) (PKV 2020). Üldjuhul on kõigis CWPharma projektis osalenud riikides müüdud ravimite üldkogus esitatud „defineeritud päevadooside arvuna" (DPD) aastas, mille ümberarvutamisel kilogrammidesse aastas tekib täiendav määramatus. Sama ravimi toimeaine puhul võivad DPD-väärtused erineda tulenevalt ravimi manustamisviisist, preparaatide kombineerimisest ja ravimvormidest (nt diklofenaki puhul). Ravimijäägi arvutusliku koormuse ülehindamine võib olla tingitud järgmistest põhjustest:

- klient ei ole tarbinud kõiki talle müüdud või välja kirjutatud ravimeid,
- ravimitarbimise piirkondlikke erinevusi ei ole arvestatud (nt demograafilised asjaolud),
- arvutustes ei ole võetud arvesse farmakokineetilisi toimemehhanisme.

8.3 Järeldused

Käesolev uuring näitas, et enamikus riikidest langeb mõõdetud ja arvutuslik koormus omavahel hästi kokku mõnede ravimijääkide puhul (nt diklofenak ja paratsetamool), samas kui teiste ravimijääkide (nt karbamasepiin) puhul on koormust arvutuslikul teel kas üle- või alahinnatud.

Parim kokkulangevus 22 ravimijäägi arvutusliku ja mõõdetud koormuse vahel leiti Soome puhul (50% kõigist ravimijääkidest), millele järgnesid Eesti (41% kõigist ravimijääkidest) ja Rootsi (36% kõigist ravimijääkidest), samas kui Saksamaa ja Läti puhul oli kokkulangevus kõige väiksem (32% kõigist ravimijääkidest). Enamasti näitasid ravimijäägi koormused kõigi riikide puhul tendentsi ülehindamise suunas.

Arvutuslike ja mõõdetud ravimijäägi koormuste võrdlus riikide lõikes näitab selgelt, et kvaliteetsete tarbimisandmete kasutamine (nt kõigi müüdud ravimite kohta) annab tulemuseks parema kokkulangevuse ravimijäägi koormuste vahel. Ravimijäägi koormust aitab täpsemalt arvutada ka muude tegurite, näiteks piirkondlike erinevuste (nt demograafilised asjaolud) või farmakokineetiliste toimemehhanismide (nt ainevahetus) arvestamine. Lisaks, kuna mõõdetud ravimijäägi koormused põhinevad üksnes kahel erineval aastaajal ja proovivõtuetapil võetud proovidel, kusjuures proove võeti igas riigis vaid ühest kuni neljast RVP-st, võib üldpilt andmebaasi täienedes muutuda.

Kasutatud allikad

EU-COM (2015/495). DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS (EU) 2015/495 DER KOMMISSION vom 20. März 2015 zur Erstellung einer Beobachtungsliste von Stoffen für eine unionsweite Überwachung im Bereich der Wasserpolitik gemäß der Richtlinie 2008/105/EG des Europäischen Parlaments und des Rates.

gelbe-liste.de (2020). "Carbamazepine." Retrieved 10.02.2020, 2020, from https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Carbamazepin_967.

gelbe-liste.de (2020). "Diclofenac." Retrieved 10.02.2020, 2020, from https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Diclofenac_277.

gelbe-liste.de (2020). "Metformin." Retrieved 10.02.2020, 2020, from https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Metformin_21943.

gelbe-liste.de (2020). "Paracetamol." Retrieved 10.02.2020, 2020, from https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Paracetamol_298.

GKV (2020). "Kennzahlen der gesetzlichen Krankenkasse." Retrieved 10.02.2020, 2020, from https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp.

LANUV-NRW (2015). ECHO Stoffbericht -Metformin (Antidiabetikum)-, Landesamt für Natur, Umwelt- und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen

PKV (2020). "Zahlen und Fakten." Retrieved 10.02.2020, 2020, from https://www.pkv.de/service/zahlen-und-fakten/.

Verlicchi, P., et al. (2012). "Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-a review." Sci Total Environ 429: 123-155.

9 Ravimijääkidest tuleneva keskkonnariski hindamine

9.1 Materjalid ja meetodid

9.1.1 Üldist

Ravimijääkidest tuleneva keskkonnariski hindamiseks Läänemere piirkonnas võrreldi 82 ravimijäägi mõõdetud keskkonnakontsentratsioone nende ravimijääkide prognoositavate toimeta kontsentratsioonidega. Selleks koostasime laiendatud andmebaasi ravimijääkide ökotoksilisuse kohta. Ökotoksikoloogiliste andmete leidmiseks uuriti kirjandust ja andmebaase. Lisaks tegime ökotoksilisuse katsed kahe ravimijäägiga (nebivolool ja tsetirisiin), mille kohta andmed puudusid. Prognoositavad toimeta kontsentratsioonid (PNEC-väärtused) arvutati kogutud andmete, st EC(LC)50-t[9], NOEC-t[10] ja LOEC-t[11] põhjal. Neid väärtusi võrreldi CWPharma projekti uuringualadelt (5.–7. peatükk) kogutud proovides mõõdetud ravimijääkide kontsentratsioonidega.

9.1.2 Aine omadused

Füüsikalis-keemiline ja bioloogiline info uuritud ravimijääkide kohta on toodud lisas 19.

9.1.3 Infoallikad

Projekti valitud ravimijääkide ökotoksilisuse andmebaasi loomiseks kasutati arvukalt infoallikaid. Need hõlmasid eelkõige tabelites 9.1 ja 9.2 kirjeldatud andmebaase ja teadusajakirju.

Ravimijääkide teadmata omaduste (ennekõike Oktanool-vesi jaotuskoefitsient
) hindamiseks kasutati EPI Suite tarkvara[12].

Tabel 9.1. Ökotoksikoloogiliste andmete allikana kasutatud andmebaaside tähestikuline loend.

Database	Link
Agency for Toxic Substances and Disease Registry database	http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp
Cal/Ecotox	http://oehha.ca.gov/cal_ecotox/
Columbia Environmental Research Center Acute Toxicity Database	http://www.cerc.usgs.gov/data/acute/acute.html
ECHA	http://echa.europa.eu/search-for-chemicals
ECOTOX	https://cfpub.epa.gov/ecotox/
EPA	http://www.ipmcenters.org/ecotox/
FASS	https://www.fass.se/LIF/startpage
PAN Pesticide Database	http://www.pesticideinfo.org/Search_Ecotoxicity.jsp
TOXicology Data NETwork	http://toxnet.nlm.nih.gov/
WikiPharma	http://www.wikipharma.org/welcome.asp

[9] (Letaalne) mediaankontsentratsioon
[10] Täheldatava toimeta kontsentratsioon
[11] Vähim täheldatava toimega kontsentratsioon

[12] https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface

Tabel 9.2. Ökotoksikoloogiliste andmete allikana kasutatud teadusandmete hoidlate tähestikuline loend.

Journal repository	Link
ACS Publications	http://pubs.acs.org/
Directory of Open Access Journals	https://doaj.org/
EBSCO Information Services	https://www.ebscohost.com/title-lists
Google Scholar	https://scholar.google.com/
Ingenta Connect	http://www.ingentaconnect.com/
Knovel Engineering Data and Technical References	https://app.knovel.com/web/index.v
PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
ScienceDirect	http://www.sciencedirect.com/
Scopus Preview	https://www.scopus.com/
SpringerLink	http://link.springer.com
Taylor & Francis Online	http://www.tandfonline.com/
The Royal Society of Chemistry's Journals, Books and Databases	http://pubs.rsc.org/
Web of Science	http://webofscience.com/
Wiley Online Library	http://onlinelibrary.wiley.com

9.1.4 Ökotoksilisuse katsed

Nebivolooli ja tsetirisiini kohta kirjanduses ökotoksikoloogilisi andmeid ei leitud. Seetõttu tehti ökotoksilisuse katsed kolme erineva troofilise taseme bioindikaatoriga: bakterite, vetikate ja koorikloomadega.

9.1.4.1 Bakteri bioluminestsentsi inhibitsiooni test

Uuringu eesmärk oli määrata kindlaks tsetirisiini ja nebivolooli mõju bakteri *Aliivibrio fischeri* (lüofiliseeritud luminestsentsiga merebakter, tüvi NRRL-B 11177) bioluminestsentsile, kasutades süsteemi Microtox®500 analüüsi (Strategic Diagnostic Ink, Newark, USA). Kuna katsesüsteem nõuab veega lahjendamist, valmistati lahused, võttes arvesse proovide lahjendust katse käigus.

Katsetingimused

Uuring viidi läbi katseruumis, kus oli kontrollitud temperatuur ja pidev valgustus. Inkubatsioonitingimused olid järgmised:

- temperatuur katsenõudes: 15 ± 0,5 °C,
- temperatuur reaktiivimahutis: 5,5 ± 1 °C,
- näidud: 5, 15 ja 30 minutit pärast proovi viimist bakteritega anumasse,
- paralleelproovide arv: 2,
- lahjenduste arv: 5,
- lahjendustegur: q = 2,
- katseprotseduur: 81,9% Basic test protseduur.

Bakterite ettevalmistamine

Testis kasutatud bakterikultuuri inkubeeriti taaselustamiseks toitelahuses 15 minutit, seejärel tehti bakteri lahusest lahjendused ja inkubeeriti neid umbes 15–25 minutit enne proovile lisamist.

Uuritava aine ettevalmistamine

Katseprotseduuri käigus lahjenes proov 81,9%-ni esialgsest kontsentratsioonist. Seetõttu pidi lisatav kontsentratsioon olema 18.1% suurem lõpplahuse kontsentratsioonist. (et saavutada katses nebivoloolhüdrokloriidi maksimaalne kontsentratsioon 5 mg/l ja tsetirisiinhüdrokloriidi kontsentratsioon 100 mg/l). Alglahuse lahustiks oli bidestilleeritud vesi. Osmotic Adjusting Solution lahuse abil reguleeriti paika osmootne rõhk. Vastavalt tootja juhistele valmistati lahjenduste seeria, kasutades Diluent Solution lahjendusvedelikku. Katsed viidi läbi viiel erineval kontsentratsioonil:

nebivoloolvesinikkloriid: 5,000 mg/l, 2,500 mg/l, 1,250 mg/l, 0,625 mg/l ja 0,313 mg/l, tsetirisiinvesinikkloriid: 100,00 mg/l, 50,00 mg/l, 25,00 mg/l, 12,50 mg/l ja 6,25 mg/l.

Mõõtmised

Peale 5, 15 ja 30 minutilist inkubeerimist temperatuuril +15 °C, mõõdeti bakterite reaktsiooni. Negatiivse kontrollina (nullproovina) kasutati lahjendusvedelikku. Tulemused väljendati bioluminestsentsi inhibitsiooni protsentides 5, 15 ja 30 minutit pärast proovile lisamist. Lisaks arvutati efektiivkontsentratsioonid EC-10, EC-20, EC-50 ja toksilisuse ühikute väärtused. Tulemusi analüüsiti Microtox®Omni tarkvara abil.

9.1.4.2 Vetika kasvu inhibitsioonikatse

Katse eesmärk oli määrata kindlaks tsetirisiini ja nebivolooli mõju *Pseudokirchneriella subcapitata* vetika kasvule vastavalt OECD katsejuhendile nr 201. Katses kasutati OECD kasvulahust. Toksilisi toimeid hinnati vetikate saagikuse ja kasvukiiruse muutuste põhjal katsetingimustes

Katsetingimused

Katse viidi läbi kontrollitud temperatuuri ja valgustusega ruumis. Katsetingimused olid kooskõlas OECD katsejuhendi nr 201 nõuetega:

- Temperatuur katsenõudes: 23,4–23,8 °C piires ega muutunud katse ajal rohkem kui ± 2°C.
- Katsekeskkonna pH: tsetirisiini pH oli katse alustamise päeval 8,12 ja jäi testitud kontsentratsioonides vahemikku 7,73 kuni 7,83. Katse lõpus oli pH kontroll-lahustes vahemikus 8,13 –8,81 ja 7,83 –8,52. Katsekeskkonna ja testitud kontsentratsiooni pH ei varieerunud katse jooksul rohkem kui 1,5 ühiku võrra. Nebivolooli pH oli katse alustamise päeval 8,12 ja jäi testitud kontsentratsioonides vahemikku 7,81–7,88. Katse lõpus jäi pH kontrollproovides vahemikku 8,13–8,81 ja katselahustes 7,87–8,24. Kasvulahuse ja testitud kontsentratsiooni pH ei varieerunud katse jooksul rohkem kui 1,5 ühiku võrra.
- Valgustus: kasutati pidevat jahedat fluorestseeruvat valgust, mille intensiivsus tsetirisiini puhul oli 7650–8480 luksi ja nebivolooli puhul 7820–8640 luksi. Ööpäevaringselt mõõdetud valgustuse maksimaalne erinevus ei ületanud soovitatavat väärtust 15%.
- Pidev loksutamine orbitaalloksutil 100–150 p/min.
- Katse kestus: 72 tundi.

Katsenõud suleti steriilsete tselluloosist korkidega, et piirata aurustumist ja vältida ristsaastumist, kuid samas võimaldada gaasivahetust, ja inkubeeriti eespool kirjeldatud tingimustel. Katse viidi läbi steriilsetes, 3.3 klassi boorsilikaatklaasist 250 ml Erlenmayeri kolbides. Eksponentsiaalse kasvufaasi tagamiseks valmistati katses kasutav vetikakultuur katselahuses ette 2–4 päeva enne katse algust.

Katse alguses loendati vetikarakkude kontsentratsioon eelkultuuris. Katsenõudesse viidud vetikakultuuri esialgne maht arvutati rakkude kontsentratsiooni põhjal, et saavutada esialgne soovituslik rakkude arv kolvis (5 000–10 000 rakku/ml). Vetikakultuuri suspensioon viidi kõigis katseanumates olevasse katselahusesse. Samal viisil (ilma uuritavat ainet lisamata) valmistati ette kontrollproovide anumad, mis sisaldasid ainult OECD kasvulahust. Lisaks katseanumatele, valmistati ette ja inkubeeriti lisaanum OECD kasvulahusega temperatuuri mõõtmiseks katse ajal.

Katse viidi läbi staatilistes tingimustes testainete eeldatava stabiilsuse tõttu vesilahustes.

Uuritava proovi ettevalmistamine

Katse viidi läbi uuritava proovi viie nominaalkontsentratsiooniga:

tsetirisiin: 100,0 mg/l, 40,0 mg/l, 16,0 mg/l, 6,4 mg/l, 2,6 mg/l ja 1,0 mg/l,

nebivolool: 6,0 mg/l, 2,4 mg/l, 0,96 mg/l, 0,38 mg/l, 0,15 mg/l ja 0,06 mg/l.

Mõõtmised

Katse tehti kolme paralleelprooviga iga uuritava proovi kontsentratsiooni kohta ja kuue paralleelprooviga negatiivse kontrollproovi jaoks. Kõigis proovianumates oli sama kogus lahust (100 ml). Kõigisse anumatesse lisati *Pseudokirchneriella subcapitata* kultuur. Katsenõud paigutati orbitaalloksutile juhuslikult ja kõigi nõude asendit muudeti iga päev juhuslikult, et vähendada võimalikke ebavõrdseid valgustingimusi.

Valmistati ette kalibreerimiskõver, et määrata kindlaks vetikasuspensiooni fluorestsentsi ja vetikarakkude arvu vaheline sõltuvus. Fluorestsentsi mõõtmiseks kasutati mikroplaadilugejat BMG Clariostar, millel olid järgmised tööparameetrid:

- mikroplaatide loksutamise aeg: 15 s,
- ergastava kiire lainepikkus 410 nm ribalaiusega umbes 40 nm,
- kiiratava valguse lainepikkus 670 nm, ribalaius 25 nm,
- orbitaalne keskmistamine.

Kõigis katsenõudes mõõdeti vetikate arvu kaudselt, katselahuste fluorestsentsi mõõtmisega 24, 48 ja 72 tunni järel. Katse viimasel päeval viidi läbi kõigi testitud lahuste täiendav mikroskoopiline vaatlus, et kontrollida vetikarakkude võimalikke anomaaliad. Lisaks määrati katse alguses ja lõpus katse- ja kontrollahuste pH. Samuti mõõdeti iga päev valguse intensiivsust viies punktis pinnal, kuhu asetati katsenõud, ning registreeriti lisaanuma temperatuur.

Lõpp-punktide arvutamiseks ja bioloogiliste andmete analüüsimiseks kasutati ToxRat Professional tarkvara (versioon 3.2.1).

9.1.4.3 *Daphnia magna* immobilisatsioonitest

Uuringu eesmärk oli hinnata tsetirisiini ja nebivolooli akuutset toksilisust *Daphnia magna* suhtes vastavalt OECD katsejuhendile nr 202. Toitelahusena kasutati standardset Elendti toitelahust M4. Toksilist toimet hinnati katseorganismide liikuvuse põhjal. Uuring viidi läbi kontrollitud temperatuuri ja valgustusega katseruumis.

Katsetingimused

Tsetirisiini ja nebivolooli inkubeerimistingimused olid järgmised:

- Katseanumate temperatuur oli 48 tunnise testi jooksul 21,7–21,0 °C;
- katselahuste valmistamiseks kasutati toitelahust, mille pH oli 7,36, pH väärtused katse lõpus olid 7,47–7,55 (kontrollproovid) ja 7,41–7,62 (suurim kontsentratsioon);
- toitelahuse karedus: 242,35 mg/l ($CaCO_3$-na);
- valgustus: valgus puudus;
- hapnik: lahustunud hapniku kontsentratsioon katse alguses oli kontroll- ja katseanumates 5,58 mg O_2/l, 48 tunni möödudes oli hapniku konstentratsioon katseanumates keskmiselt 4,81 mg O_2/l (kontrollproov) ja 4,55 mg O_2/l (suurim kontsentratsioon);
- katse kestus: 48 tundi.

Aurustumise ja välise saastumise piiramiseks olid katseanumad kaetud lahtise klaasplaadiga ning neid inkubeeriti vastavalt eespool kirjeldatud tingimustele.

Katse ajal katsenõusid ei aereeritud ega vesikirpe ei söödetud. Test viidi läbi puhastes 50 ml keeduklaasides (3.3. klassi boorsilikaatklaas).

Üks päev enne kokkupuute algust isoleeriti täiskasvanud emased vesikirbud (pärast esimest pesakonda) ja viidi üle värskesse Elendti toitelahusesse M4. Kasutati noori vesikirpe, kes olid katse alguses vähem kui 24 tunni vanused. Katses kasutatud vastsed pärinesid tervetelt eelkäijatelt.

Uuritava aine ettevalmistamine

Katse tehti järgmiste kontsentratsioonidega:

tsetirisiin: 100 mg/l, 40 mg/l, 16 mg/l, 6,4 mg/l ja 2,6 mg/l,

nebivolool: 3 mg/l, 1,5 mg/l, 0,75 mg/l, 0,36 mg/l ja 0,19 mg/l.
Katselahused valmistati Elendti toitelahuses M4.

Mõõtmised

Uuritava aine kontsentratsiooni ja võrdlusproovi puhul kasutati nelja paralleelproovi. Kontrollnõud sisaldasid sama toitekeskkonda ja sama arvu vesikirpe kui katsenõud, kuid ilma uuritava aineta. Igas katsenõus oli sama kogus lahust, umbes 40 ml, ja sama arv kiivrikuid (viis ühe nõu kohta). Kokku kasutati 20 vesikirpu nii iga uuritava aine kontsentratsiooni kui ka võrdlusproovi puhul (4 nõud x 5 vesikirpu). *Daphnia magna* vastsed paigutati katsenõudesse juhuslikult. Paralleelselt teiste nõudega valmistati ette ja inkubeeriti täiendav katsenõu, mis sisaldas ainult Elendti kasvukeskkonda M4, et mõõta temperatuuri katse ajal.

Loendati immobiliseeritud vesikirpude arv ning katse alguses ja 24 ning 48 tundi pärast kokkupuudet mõõdeti keskmine temperatuur.

Enne katse alustamist mõõdeti katselahuse karedus. Katse alguses ja lõpus mõõdeti ka katselahuste ja võrdlusproovide pH-d ning lahustunud hapniku sisaldust. Valgustuse intensiivsust mõõdeti katse alguspäeval viies punktis pinnal, kuhu asetati katsenõud.
Uuringu andmete analüüsimiseks kasutati ToxRat Professional tarkvara (versioon 3.2.1).

9.1.5 Riskihindamise metoodika

Ravimite toimeainete jääkidest põhjustatud keskkonnariski hindamiseks Läänemere piirkonnas kasutati riskikoefitsendi (RQ) meetodit. Keskkonnas mõõdetud kontsentratsioone (ingl k *measured environmental concentrations*, MEC) võrreldi ökotoksikoloogilistest uuringutest saadud PNEC-väärtustega.

1. $RQ = \frac{MEC}{PNEC}$

Kui RQ on võrdne 1-ga või suurem kui 1 (see tähendab, et kontsentratsioon keskkonnas ületab elustikule ohutut kontsentratsiooni), on kindlaks tehtud lubamatu risk.

9.1.5.1 $PNEC_{vesi}$ väärtuste kindlaks määramine

Projekti raames tuletati uuritavale veele prognoositavad toimeta kontsentratsioonid $PNEC_{vesi}$-ökotoksikoloogilistest kirjanduslikest andmetest. Sõltuvalt ökotoksikoloogiliste lõpp-punktide kvaliteedist ja kogusest kasutati hindamisteguri (ingl k *assessment factor*, AF) meetodit või liigitundlikkuse jaotuse (ingl k *species sensitivity distributions*, SSD) meetodit.

9.1.5.2 Hindamistegurid

Kui ökotoksilisuse andmeid oli vähe (alla 8), määrati $PNEC_{vesi}$-väärtus kindlaks järgmiselt:

1. $PNEC_{vesi} = \frac{madalaim\ EC(LC)50}{AF}$

Tabel 9.3. PNEC-väärtuse tuletamiseks kasutatud hindamistegurid.

Available data	Assessment factor
Up to 8 acute test results	AF=1000
Up to 2 chronic test results	AF=100
At least 3 chronic test results, from 3 trophic levels	AF=10

9.1.5.3 Liigitundlikkuse jaotus

Kui ravimijäägi kohta oli kättesaadav kaheksa või enam andmepunkti, kasutati liigitundlikkuse jaotuse (SSD) meetodit. SSD idee pakuti keskkonnakvaliteedi kriteeriumide tuletamise ja ökoloogilise riski hindamise ökotoksikoloogiline töövahendina välja ligi nelja aastakümne eest (Posthuma al. 2001). SSD meetod eeldab, et ökotoksilisuse testide (tavaliselt kroonilise toksilisuse lõpp-punktide rida NOEC) tulemused alluvad statistilisele jaotusele. Aprioorselt määratakse jaotuste eri liigid, sealhulgas nt log-normaaljaotus, Weibulli -jaotus ja log-logistilinejaotus. SSD on seega statistiline jaotus, mis kirjeldab teatava ühendi või segu toksilisuse varieerumist liikide vahel. Sellise arvestusliku jaotusväärtuse kohta arvutatakse 5. protsentiili väärtus. See väärtus vastab kontsentratsioonile, mis on ohtlik 5%-le (HC5) liikidest ökosüsteemis. Seejärel võib kasutada kahte lähenemisviisi HC5 teisendamiseks PNEC-väärtuseks. Esimene on juhusliku komplekti määratud hindamisteguri kasutamine vahemikus 1–10. Teine, veidi konservatiivsem meetod (mis võtab lisaks arvesse SSD sisendandmete varieeruvust) on hinnanguks kasutada HC5 madalamat 95% usaldusvahemikku tegelikust PNEC-väärtusest (ingl k *lower confidence interval*, LCL). PNEC-väärtuste hindamine SSD-meetodiga ja kasutades LCL-lähenemisviisi annab väga varieeruva andmekogumi puhul tulemuseks suhteliselt konservatiivse PNEC-väärtuse. Seega võivad LCL-lähenemisviisiga tuletatud PNEC-väärtused viia keskkonnariski ülehindamiseni, eriti suurte ja mitmekesiste (st suure vahemikuga) andmekogumite korral.

Kõigi CWPharma projektis uuritud ravimite toimeainete jääkide SSD tuletamiseks kasutati kroonilise toksilisuse andmeid. Ainult akuutse toksilisuse andmete kättesaadavuse korral teisendati need kroonilise toksilisuse andmeteks, kasutades akuutse ja kroonilise toksilisuse väärtuse suhtarve (ingl k *acute-to-chornic ratios*, ACR). ACR analüüs on oluline töövahend toksilist toimet mitte tekitavate lubatud sisalduste tuletamiseks ning olemasolevate riskihindamismeetodite ümberhindamiseks ja toetamiseks. Akuutse toksilisuse lõpp-punktid teisendati kroonilise toksilisuse lõpp-punktideks järgmise võrrandi abil:

2. $NOEC = \frac{\mathrm{LC(EC)50}}{\mathrm{ACR}}$

ACR-iks määratakse arvukalt väärtusi sõltuvalt kemikaalide klassist ja nende toimeviisist, kuid kõige sagedamini kasutatakse tegurit 10, mida kasutati ka akuutse lõpp-punkti teisendamiseks krooniliseks.

Vee PNEC-väärtus määrati kindlaks järgmiselt:

3. $PNEC_{vesi} = LCL(HC_5)$,

kus LCL (HC5) on ohtliku kontsentratsiooni alumine usaldusvahemik (LCL) 5% liikide (HC5) puhul.

Ohtlikud kontsentratsioonid (HC5) arvutati kroonilise toksilisuse lõpp-punktide põhjal, kasutades *ssdtool*[13] keele- ja keskkonnapaketti statistilise andmetöötluse ja graafika tarkvara *R*[14] jaoks. Andmete analüüsis kasutati seitset erinevat jaotust (st lognormaaljaotus, loglogistiline jaotus, Gumbeli jaotus, Gompertzi jaotus, gammajaotus, Weibulli jaotus ja Pareto jaotus). Valimi suuruse suhtes korrigeeritud Akaike informatsioonikriteeriumi alusel valiti kõige sobivam jaotus. Usaldusvahemikud arvutati bootstrap-meetodite abil n = 500 osaprooviga.

[13] https://cran.r-project.org/web/packages/ssdtools/index.html
[14] RStudio Team (2019). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL http://www.rstudio.com/.

9.1.5.4 $PNEC_{setted}$-väärtuse kindlaks määramine

Veele arvutatud $PNEC_{vesi}$ väärtust kasutati analoogsete väärtuste arvutamisel pinnase ja sette komponentide jaoks. Ümberarvutus tehti orgaaniliste kemikaalide riskihindamise meetodi (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 2004) alusel, kasutades järgmisi võrrandeid:

1. $PNEC_{sete} = PNEC_{vesi} * (0.783 + 0.0217 * K_{oc})$,
2. kus K_{oc} on orgaanilise süsiniku jaotuskoefitsient, ja $PNEC_{muld} = \frac{K_{oc} * PNEC_{vesi}}{85}$

kus 85 on ümberarvutustegur, milles on võetud arvesse orgaanilise süsiniku standardfraktsiooni mullas (0,02) ja märja mulla lasuvustihedust (1700 kg/m^3).

Võimaluse korral rakendati vahetult ravimite toimeainete jääkide eksperimentaalseid K_{oc} väärtusi (või geomeetrilist keskmist, kui oli teada rohkem kui üks K_{oc} väärtus). Kui eksperimentaalne K_{oc} ei olnud kättesaadav, kasutati K_{oc} väärtuse arvutamiseks EU TGD QSAR ja järgmisi võrrandeid:

- Hüdrofiilsete ainete puhul (st log $K_{ow} < 3$)
3. $logK_{OC} = 0{,}52 logK_{OW} + 1{,}02$
- Hüdrofoobsete ainete puhul (st log $K_{ow} \geq 3$)
4. $logK_{OC} = 0{,}81 logK_{OW} + 0{,}1$

PNEC-väärtuste arvutustes kasutatud oktanool/vesi (ow) ja oktanool/süsinik (oc) jaotuskoefitsiendid on toodud tabelis 9.4.

Tabel 9.4. Mulla ja sette PNEC-väärtuste arvutamisel kasutatud jaotustegurid oktanool/vesi ja oktanool/süsinik.

Substance	API group	$logK_{ow}$	$logK_{oc}$
Ciprofloxacin	Antibiotics	0.28	4.78*)
Clarithromycin		3.16	2.66
Doxycycline		-0.02	1.01
Erythromycin		3.06	2.79*)
Fluconazole		0.58	4.72*)
Lincomycin		0.56	1.31
Norfloxacin		0.46	4.79*)
Ofloxacin		-0.39	3.31*)
Sulfadiazine		-0.09	0.97
Sulfamethoxazole		0.84	1.88*)
Tetracycline		-1.37	0.31
Trimethoprim		1.08	1.88*)
Carbamazepine	Antiepileptics	2.45	2.51*)
Gabapentin		-1.10	0.45
Levetiracetam		-0.60	0.71
Primidone		0.86	1.47
Amlodipine	Antihypertensives	3.00	2.53
Candesartan		6.10	5.04
Enalapril		0.07	1.06
Eprosartan		3.90	3.26
Hydrochlorothiazide		-0.07	1.08*)
Irbesartan		6.00	4.96
Losartan		6.10	5.04
Ramipril		2.90	2.53
Telmisartan		6.77	2.20*)
Valsartan		3.07	2.40*)

Substance	API group	$logK_{ow}$	$logK_{oc}$
Cetirizine	Asthma and allergy medications	2.80	2.30*)
Fexofenadine		2.60	3.64*)
Fluticasone		2.69	2.42
Mometasone		2.10	2.11
Xylometazoline		3.84	4.83*)
Esomeprazole	Gastrointestinal disease medications	0.60	1.33
Mesalazine		1.20	1.64
Omeprazole		2.08	2.10
Pantoprazole		2.11	2.12
17-α-ethinyl estradiol (EE2)	Hormones	4.15	3.68*)
17-β-estradiol (E2)		3.40	3.52*)
Estriol (E3)		2.45	2.29
Estrone (E1)		3.13	3.04*)
Norethisterone		2.97	2.56
Progesterone		3.87	3.45*)
Testosterone		3.32	2.79
α-Estradiol		3.99	3.33
Allopurinol	Metabolic disease medications	-0.55	0.73
Atorvastatin		5.70	4.72
Bezafibrate		4.25	2.06*)
Gemfibrozil		3.40	2.85
Metformin		-1.37	1.28*)
Simvastatin		4.68	3.89
Acetylsalicylic acid	NSAIDs and analgesics	1.28	1.69
Codeine		1.19	1.64
Diclofenac		4.51	2.34*)
Ibuprofen		3.97	3.32
Ketoprofen		3.12	2.45*)
Naproxen		3.18	2.45*)
Oxycodone		0.70	1.38
Paracetamol		0.46	1.32*)
Tramadol		2.07	2.79*)
Caffeine	Other	-0.07	2.87*)
Atenolol	Other cardiovascular medicines	0.02	1.70*)
Bisoprolol		1.87	2.15*)
Dipyridamole		1.50	1.80
Furosemide		2.03	2.08
Metoprolol		1.88	1.78*)
Nebivolol		2.80	2.65*)
Sotalol		0.24	1.14
Warfarin		2.61	1.48*)
Citalopram	Psychopharmaceuticals	3.50	2.96*)
Quetiapine		0.50	1.28
Olanzapine		2.90	2.53
Oxazepam		2.24	2.18
Risperidone		3.49	3.22*)

Substance	API group	$logK_{ow}$	$logK_{oc}$
Sertraline		5.10	4.17*)
Temazepam		2.19	2.85
Venlafaxine		2.71	2.28*)
Carprofen	Veterinary medicines	3.80	3.18
Emamectin benzoate		5.00	4.15
Fenbendazole		2.30	4.73*)
Florfenicol		0.36	1.26*)
Ivermectin		5.83	4.15*)
Tiamulin hydrogen fumarate		4.73	4.56*)
Toltrazuril		4.40	3.66
Tylosin		1.84	1.98

*) indicates experimental K_{oc} used for $PNEC_{sediment}$ and $PNEC_{soil}$ calculations

9.2 Tulemused ja arutelu

9.2.1 Mõõdetud ravimijääkide kontsentratsioonid keskkonnas

Keskkonnas mõõdetud kontsentratsioonid on toodud lisades 3, 4, 14–17 ja neid käsitletakse käesoleva aruande eelnevates peatükkides. Hindamaks riske, mida ravimite toimeainete jäägid võivad põhjustada pinnavees ning setetes ja mullas elutsevatele organismidele, võrreldi keskkonnas mõõdetud kontsentratsioone PNEC-väärtustega.

9.2.2 Prognoositavad toimeta kontsentratsioonid vees, mullas ja setetes

Uuritud ravimite toimeainete jääkidele arvutatud PNEC-väärtused vees, mullas ja setetes on toodud tabelis 9.5. PNEC-väärtused sõltuvad suurel määral olemasolevatest andmetest ja rakendatud arvutusmeetoditest. Näiteks hindamisteguri meetodi kasutamisel sõltub kasutatav tegur andmete kvaliteedist ja kogusest. See võib kaasa tuua tendentsi PNEC-väärtuste tõstmise suunas. Teisest küljest, PNEC-väärtuste hindamine SSD-meetodiga ja kasutades LCL-lähenemisviisi annab väga varieeruva andmekogumi (st suure vahemikuga andmekogumi) puhul tulemuseks suhteliselt konservatiivse PNEC-väärtuse. Siiski võivad mõned ravimite toimeainete jäägid olla veeorganismidele lihtsalt mürgisemad kui teised. Näiteks pinnavee puhul jäävad PNEC-väärtused vahemikku 0,03 ng/l 17-β-östradiooli ja ivermektiini puhul kuni 3,3 miljonit ng/l oksükodooni puhul. Ökotoksikoloogiliste andmete kokkuvõte ja arvutatud PNEC-väärtused on toodud lisas 20. PNEC-väärtuste tuletamiseks kasutatud andmeallikad ja NOEC-väärtused on kättesaadavad välises andmehoidlas: https://helda.helsinki.fi/handle/10138/317151.

Kui paljude pinnavee PNEC-väärtuste määramatus on suur, siis mulla ja setete PNEC-väärtused, mis on tuletatud otseselt pinnavee PNEC-väärtustest (sest nende komponentide kohta puuduvad ökotoksilisuse katse tulemused), on vähemalt sama suure määramatusega. Seepärast soovitame neile seatud PNEC-väärtuste rakendamisel kontrollida ja hinnata ka hiljuti avaldatud ökotoksilisuse andmeid, mis puudutavad konkreetseid ravimite toimeainete jääke.

Liikide tundlikkus ravimijääkide suhtes on erinev. Foto: Riku Lumiaro, SYKE

Tabel 9.5. Ravimijääkide prognoositavad toimeta kontsentratsioonid (PNEC).

Substance	API group	Method for deriving PNEC	PNEC $_{water}$ ng/L	PNEC $_{sediment}$ g/kg dw	PNEC $_{soil}$ g/kg dw
Ciprofloxacin	Antibiotics	SSD	5.1	6.66	3.61
Clarithromycin		SSD	3.9	0.41	0.021
Doxycycline		AF=1000	36.9	0.037	0.0044
Erythromycin		SSD	83.5	1.18	0.61
Fluconazole		SSD	15 000	17 300	9 350
Lincomycin		SSD	1 290	1.58	0.31
Norfloxacin		SSD	481	637	345
Ofloxacin		SSD	20.4	0.93	0.49
Sulfadiazine		AF=1000	135	0.13	0.015
Sulfamethoxazole		SSD	43.8	0.11	0.039
Tetracycline		SSD	1 730	1.43	0.042
Trimethoprim		SSD	508 000	1 220	448
Carbamazepine	Antiepileptics	SSD	1 280	10	4.9
Gabapentin		AF=1000	100 000	84.4	3.3
Levetiracetam		AF=1000	100 000	89.4	6
Primidone		AF=1000	100 000	142	34.4
Amlodipine	Antihyper-tensives	SSD	99.5	0.81	0.397
Candesartan		AF=1000	421	1000	544
Enalapril		AF=1000	44 700	46.1	5.99
Eprosartan		AF=1000	100 000	4020	2 140
Hydrochloro-thiazide		AF=10	1 000 000	1040	141
Irbesartan		AF=1000	100 000	198 000	107 000
Losartan		AF=100	7 800	18 600	10 100
Ramipril		AF=1000	100 000	810	397
Telmisartan		AF=1000	9 880	41.4	18.2
Valsartan		AF=100	125 000	776	368
Cetirizine	Asthma and allergy medications	AF=1000	78 600	403	185
Fexofenadine		AF=1000	200 000	19 000	10 200
Fluticasone		AF=1000	550	3.56	1.7
Mometasone		AF=100	14	0.05	0.021
Xylometazoline		AF=1000	2 030	2 970	1 610
Esomeprazole	Gastrointestinal disease medications	AF=10	100 000	125	25.3
Mesalazine		AF=100	911 000	1584	472
Omeprazole		AF=1000	1 760	6.2	2.62
Pantoprazole		AF=1000	48 000	174	74.2
17-α-ethinyl estradiol (EE2)	Hormones	SSD	0.41	0.043	0.023
17-β-estradiol (E2)		SSD	0.03	0.0023	0.0013
Estriol (E3)		AF=100	0.75	0.0038	0.0017
Estrone (E1)		AF=100	0.008	0.0002	0.0001
Norethisterone		AF=10	0.50	0.0044	0.0022
Progesterone		AF=50	2 000	123	65.9
Testosterone		AF=100	1 500	21.2	10.9

Substance	API group	Method for deriving PNEC	PNEC $_{water}$ ng/L	PNEC $_{sediment}$ g/kg dw	PNEC $_{soil}$ g/kg dw
α-Estradiol		SSD	0.85	0.04	0.021
Allopurinol	Metabolic disease medications	AF=1000	100 000	90	6.38
Atorvastatin		SSD	2 100	2 380	1 290
Bezafibrate		SSD	1 260	4.13	1.7
Gemfibrozil		SSD	825	13.4	6.94
Metformin		AF=1000	1 350	1.61	0.30
Simvastatin		AF=1000	22 800	3 870	20 90
Acetylsalicylic- acid	NSAIDs and analgesics	SSD	142 000	261	81.2
Codeine		AF=1000	16 000	27.6	8.19
Diclofenac		SSD	85.2	0.47	0.22
Ibuprofen		SSD	0.12	0.0054	0.0029
Ketoprofen		AF=1000	2 000	13.9	6.68
Naproxen		SSD	4 980	34.3	16.5
Oxycodone		AF=1 000	3 300 000	4 320	941
Paracetamol		SSD	1 020	1.26	0.25
Tramadol		AF=1000	170 000	2 410	1 230
Caffeine	Other	AF=1000	87 000	1 470	758
Atenolol	Other cardiovascular medicines	SSD	194 000	363	115
Bisoprolol		AF=1000	8 000	30.6	13.2
Dipyridamole		AF=1000	2 360	5.08	1.75
Furosemide		SSD	15 900	53.5	22.3
Metoprolol		SSD	4 380	9.16	3.11
Nebivolol		AF=1000	377	3.96	1.99
Sotalol		AF=1000	300 000	326	49.3
Warfarin		SSD	67 600	97.7	24.3
Citalopram	Psychopharmaceuticals	SSD	15 400	317	165
Quetiapine		AF=1000	10 000	12	2.24
Olanzapine		SSD	1 200	9.76	4.78
Oxazepam		AF=100	810	3.32	1.46
Risperidone		AF=1000	5 800	216	114
Sertraline		SSD	1 070	344	186
Temazepam		AF=100	930	15	7.74
Venlafaxine		AF=1000	3 220	15.8	7.2
Carprofen	Veterinary medicines	AF=1000	37 300	1 250	660
Emamectin benzoate		AF=1000	1	0.31	0.17
Fenbendazole		AF=100	15	17.5	9.48
Florfenicol		SSD	40 900	48.3	8.84
Ivermectin		AF=1000	0.03	0.0077	0.0041
Tiamulin hydrogen fumarate		AF=1000	165	129	69.9
Toltrazuril		AF=1000	440	44.4	23.9
Tylosin		AF=1000	34	0.097	0.038

9.2.3 Riskikoefitsiendid

Riskikoefitsiendid arvutati iga proovivõtukoha, iga ravimijäägi ja iga keskkonnakomponendi (vesi, sete ja muld) kohta. Nende ainete riskikoefitsiendid (RQ), mille puhul tehti kindlaks lubamatu risk vähemalt ühes proovis, on toodud lisas 21.

Tabelites 9.6–9.11 on loetletud ravimijäägid, mille kontsentratsioon siseveekogude pinnavee, rannikuvee, sette- või mullaproovides ületas seatud PNEC-väärtust vähemalt ühes proovis. Kokkuvõttes tehti PNEC-väärtuste ületamised kindlaks järgmiste ravimijääkide puhul:

Antibiootikumid:
- klaritromütsiin siseveekogude pinnavees, rannikuvees ja setetes,
- ofloksatsiin siseveekogude pinnavees, setetes ja mullas,
- tetratsükliin ja doksütsükliin (summaarne sisaldus) ühes siseveekogu pinnavee proovis ja setetes,
- tsiprofloksatsiin setetes ja mullas.

Hormoonid:
- östroon siseveekogude pinnavees, rannikuvees, setetes ja mullas,
- noretisteroon siseveekogude pinnavees, rannikuvees ja setetes.

MSPVRd ja valuvaigistid:
- diklofenak siseveekogude pinnavees, setetes ja mullas,
- paratsetamool setetes ja mullas.

Veterinaarravimid:
- emamektiin siseveekogude pinnavees, rannikuvees ja setetes,
- ivermektiin mullas.

Ainevahetushaiguste ravimid:
- metformiin ühes siseveekogu pinnavee proovis ning setetes ja mullas.

Astma- ja allergiaravimid:
- mometasoon ühes siseveekogu pinnavee proovis.

Mõnede ravimijääkide puhul oli analüütiline määramispiir (LOQ) kõrgem kui PNEC-väärtus ja seetõttu võis ka mõni leidmata jäänud väärtus olla PNEC-väärtusest suurem (nt östroon vees, setetes ja mullas). Lisaks loetletud ravimijääkidele võis PNEC-väärtuse ületamisi esineda järgmiste ravimijääkide puhul, mida proovides ei leitud, kuid mille määramispiir oli kõrgem kui PNEC:
- antibiootikum tsiprofloksatsiin rannikuvetes ja kalakasvanduste lähiümbruse pinnavees;
- antibiootikumid erütromütsiin ja sulfametoksasool, hormoon östriool, veterinaarravimid ivermektiin ja tülosiin ning astma- ja allergiaravim mometasoon setetes;
- antibiootikumid klaritromütsiin, erütromütsiin, doksütsükliin ja sulfametoksasool, veterinaarravimid emamektiin ja tülosiin, hormoonid östriool ja noretisteroon ning allergiaravim mometasoon mullas.

Veel üks ravimijääk, mis võib kujutada endast ohtu keskkonnale, on ibuprofeen. Ibuprofeeni ei analüüsitud pinnavees, kuid selle puhul tehti kindlaks väga madal PNEC-väärtus (0,12 ng/l). Ibuprofeeni leiti 40%-s heitvee proovidest kontsentratsioonides, mis jäid vahemikku 3,7–44 µg/l. Sellise heitvee puhul on vajalik väga tugev lahjendus, et mitte ületada seatud PNEC-väärtust suubla veekogus. Seetõttu on väga tõenäoline, et ibuprofeen ületab sellele seatud PNEC-väärtust siseveekogude pinnavees.

Tabel 9.6. Ravimijäägid, mis ületasid PNEC-väärtust siseveekogude pinnavees.

Compound	API group	PNEC (ng/L)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Estrone	Hormone	0.008	14/55[a)]
Clarithromycin	Antibiotic	3.9	25/55
Norethisterone	Hormone	0.50	23/55
Diclofenac	NSAID	85.2	19/55
Ofloxacin	Antibiotic	20.4	8/55
Emamectin	Veterinary	1.0	2/55[b)]
Sum of tetracycline and doxycycline	Antibiotic	36.9 (doxycycline)	1/55
Metformin	Metabolic disease	1350	1/55
Mometasone	Asthma and allergy	14	1/55

a) 31/55 samples were non-detects, but LOQ > PNEC
b) LOQ > PNEC in two samples

Tabel 9.7. Ravimijäägid, mis ületasid PNEC-väärtust Läänemere rannikuvetes.

Compound	API group	PNEC (ng/L)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Estrone	Hormone	0.008	14/26[a)]
Emamectin	Veterinary	1.0	5/26[b)]
Clarithromycin	Antibiotic	3.9	1/26
Norethisterone	Hormone	0.50	4/26

a) 12/26 samples were non-detects, but LOQ > PNEC
b) LOQ > PNEC in three samples

Tabel 9.8. Ravimijäägid, mis ületasid PNEC-väärtust siseveekogude ja Läänemere rannikuala setetes.

Compound	API group	PNEC (µg/kg dw)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Metformin	Metabolic disease	1.6	10/10
Paracetamol	NSAID	1.3	7/10
Ciprofloxacin	Antibiotic	6.7	6/10
Sum of tetracycline and doxycycline	Antibiotic	0.037 (doxycycline)	5/10[a)]
Estrone	Hormone	0.0002	4/10[b)]
Norethisterone	Hormone	0.0044	2/7[c)]
Clarithromycin	Antibiotic	0.41	3/10
Emamectin	Veterinary	0.31	3/10
Ofloxacin	Antibiotic	0.93	2/10
Diclofenac	NSAID	0.47	1/10

a) 5/10 samples non-detects, but LOQ > PNEC
b) 6/10 samples non-detects, but LOQ > PNEC
c) 5/7 samples non-detects, but LOQ > PNEC

Tabel 9.9. Ravimijäägid, mis ületasid PNEC-väärtust sõnniku või RVP reoveesettega väetatud mullas.

Compound	API group	PNEC (µg/kg dw)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC

Paracetamol	NSAID	0.25	6/6
Metformin	Metabolic disease	0.30	5/6
Ivermectin	Veterinary	0.004	1/6[a)]
Estrone	Hormone	0.0001	1/6[a)]
Ofloxacin	Antibiotic	0.49	1/6[a)]
Diclofenac	NSAID	0.22	1/6
Ciprofloxacin	Antibiotic	3.6	1/6

a) 5/6 samples non-detects, but LOQ > PNEC

Tabel 9.10. Ravimijäägid, mis ületasid PNEC-väärtust kalakasvanduste lähiümbruse pinnavees.

Compound	API group	PNEC (ng/L)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Estrone	Hormone	0.008	5/14[a)]
Norethisterone	Hormone	0.50	1/14

a) 9/14 samples were non-detects, but LOQ > PNEC

Tabel 9.11. Ravimijäägid, mis ületasid seatud PNEC-väärtust sea- ja linnukasvanduste lähiümbruse pinnavees.

Compound	API group	PNEC (ng/L)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Estrone	Hormone	0.008	1/4[a)]

a) 3/4 samples were non-detects, but LOQ > PNEC

9.3 Järeldused

Keskkonnariski hindamine viidi läbi 82 ravimijäägi osas, mis esindasid erinevaid ravimrühmi, sealhulgas oli antibiootikume, epilepsiavastaseid aineid, kõrgvererõhu ravimeid, astma- ja allergiaravimeid, seedetraktihaiguste ravimeid, hormoone, ainevahetushaiguste ravimeid, MSPVR-sid ja valuvaigisteid, muid kardiovaskulaarravimeid, psühhotroopseid aineid ning veterinaarravimeid. Prognoositavad toimeta kontsentratsioonid arvutati kirjanduse ja meie enda ökotoksikoloogiliste uuringute põhjal. Riskikoefitsiendid ja PNEC-väärtused arvutati nii pinnavee, mulla kui setete kohta. Mõnesid analüüsitud ravimijääke, eriti mõningaid antibiootikume ja hormoone, esineb tasemel, mis võib negatiivselt mõjutada pinnavees, setetes ja mullas elavaid organisme. Mõnede ravimijääkide puhul ei saanud keskkonnariski välistada, sest nende määramispiirid (LOQ) olid kõrgemad kui neile seatud PNEC-väärtused. Mitmetel käesolevas uuringus käsitletud ravimijääkidel oli osa kombineeritud keskkonnariski tekkimises, kuigi nende kontsentratsioonid ei ületanud seatud PNEC-väärtust. Kombineeritud ökoloogiliste riskide hindamiseks on vaja rohkem ökotoksikoloogilisi andmeid konkreetsete ravimite ja nende laguproduktide kohta, samuti segude toksilisuse kohta.

Kasutatud allikad

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. 2004. Soil and sediment risk assessment of organic chemicals. ECETOC Technical Report 92. Brussels, Belgium. http://www.ecetoc.org/publication/tr-092-soil-and-sediment-risk-assessment-of-organic-chemicals/

Orias, F., Perrodin, Y. (2013) Characterisation of the Ecotoxicity of Hospital Effluents: A Review. Science of the Total Environment, 454–455, 250–76.

Posthuma, L., Suter, G.W., Traas, T.P. (2001) Species Sensitivity Distributions in Ecotoxicology. Species Sensitivity Distributions in Ecotoxicology. CRC Press.

Smit, C.E. (2015) Effecten van Drugs Op Het Waterecosysteem: Verkenning van de Ecologische Risico's van 10 Stoffen.

Ravimijäägid ei ole silmale nähtavad, kuid neid leidub kõikjal keskkonnas. Foto: Helene Ek Henning, CAB.

10 Üldised järeldused ja soovitused

Suuremad teadmised ravimitarbimise, lähteallikate, keskkonnatasemete ja riskide kohta

Käesolev aruanne suurendab teadmisi Läänemere piirkonnas leiduvatest ravimijääkidest. Ravimijääkide allikaid ja sisaldusi keskkonnas uuriti projekti valitud valgalapiirkondades Eestis, Lätis, Soomes, Saksamaal, Poolas ja Rootsis ning uuringualast väljapoole jäänud rannikuala kalakasvanduses Soomes. Keskkonnariskide hindamiseks võrreldi kuni 80 ravimijäägi mõõdetud ravimijääkide sisaldusi prognoositavate toimeta kontsentratsioonidega (PNEC). Aruandes esitatakse ka nimetatud inim- ja veterinaarravimite tarbimisandmed. Allpool on välja toodud peamised järeldused ja järelejäänud teadmistelüngad.

Kõigis keskkonnaproovides esinenud ravimijäägid

Uuring näitas ravimijääkide laialdast levimust keskkonnas. Ravimijääke leiti kõigis vaatluse all olnud jõgedes, järvedes, rannikuvetes, setetes ja sõnniku või reoveesettega väetatud muldades. Leitud ravimijääkide summaarsed kontsentratsioonid pinnavees jäid vahemikku 0,0018–12 µg/l, setetes 37–188 µg/kg kuivkaalus ja mullas 15–166 µg/kg kuivkaalus. 63-st analüüsitud ravimijäägist 8–49 avastati kõigis pinnavee proovides, 64-st 13-41 setetes ja 64-st 18–25 mullas.

Ravimijääkide kontsentratsioonid varieerusid palju, sõltuvalt sellest, millal proovid võeti ja kust, nt kas RVP-st üles- või allavoolu. Proove võeti kahel korral, soojal ja külmal aastaajal, kuid selleks, et teha järeldusi ravimijääkide kontsentratsioonide muutumise kohta keskkonnas sõltuvalt aastaajast, läheb vaja rohkem andmeid. Varasemad uuringud on keskendunud peamiselt pinnavees leiduvatele ravimijääkidele. See uuring tõi aga esile vajaduse pöörata täiendavat tähelepanu ravimijääkide levimusele ka setetes ja mullas. Vaja on rohkem teadmisi mullas leiduvate ravimijääkide omastamise kohta taimede poolt ja ravimijääkide kandumisest mulla kaudu lähedal asuvatesse vooluveekogudesse.

Mõned keskkonnas sagedamini esinevad ravimijäägid

Kõige sagedamini esinevad ravimijäägid pinnavees olid karbamasepiin (epilepsiavastane aine), tramadool ja diklofenak (MSPVRd ja valuvaigistid), tsetirisiin (astma- ja allergiaravim) ning venlafaksiin ja tsitalopraam (psühhotroopsed ained). Tramadooli ja risperidooni (psühhotroopsed ained) leiti kõigis sette- ja mullaproovides. Lisaks leiti kõigis setteproovides metformiini (ainevahetushaiguste ravim), oksasepaami (psühhotroopne aine) ja kofeiini, kõigis mullaproovides leidus aga trimetoprimi (antibiootikum), paratsetamooli (MSPVR ja valuvaigisti) ja fenbendasooli (veterinaarravim). Ravimijääke esineb keskkonnas sageli nende laialdase tarbimise, püsivuse ja/või vähese ärastustõhususe tõttu RVP-des.

Uuringus analüüsiti kuni 80 ravimijääki, mis esindasid antibiootikume, epilepsiavastaseid aineid, hüpertensioonivastaseid aineid, astma- ja allergiaravimeid, seedetraktihaiguste ravimeid, hormoone, ainevahetushaiguste ravimeid, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid ja valuvaigisteid, muid kardiovaskulaarravimeid, psühhotroopseid aineid ja veterinaarravimeid. Inimtervishoius ja veterinaarias on aga kasutusel kokku enam kui 2 000 ravimit. Selleks, et hinnata põhjalikumalt keskkonnas leiduvate ravimijääkide, sealhulgas laguproduktide üldist taset, tuleks analüüsimeetodeid edasi arendada. Ravimijääkide mõõtmised tuleks lülitada regulaarsetesse keskkonnaseire programmidesse, keskendudes kõige keskkonnaohtlikumatele ainetele.

Ohtlikul tasemel esinenud ravimijäägid

Mõnesid analüüsitud ravimijääke, eriti mis puudutab mõningaid antibiootikume ja hormoone, esineb tasemel, mis võib negatiivselt mõjutada pinnavees, setetes ja mullas elavaid organisme. Vähemalt ühe ravimi toimeaine jääke esines kontsentratsioonides, mis võivad kujutada ohtu keskkonnale, 75%-s pinnavee proovidest. Suurimad riskid pinnavees olid seotud hormoonide

östrooni ja noretisterooni, antibiootikumide klaritromütsiini ja ofloksatsiiniga ning MSPVR-i diklofenakiga. Lisaks leiti mõnedes pinnavee proovides ohtlikul tasemel emamektiini (veterinaarravim), mometasoonfuroaati (astma- ja allergiaravim) ja metformiini (ainevahetushaiguste ravim). Ehkki ibuprofeeni (MSPVR ja valuvaigisti) pinnavees ei analüüsitud, viitavad selle madal PNEC-väärtus ja RVP heitvees täheldatud kõrge tase sellele, et ka ibuprofeen võib mõnedes pinnaveekogudes kujutada ohtu keskkonnale.

Ravimid, mille jäägid ületasid kõige sagedamini neile seatud PNEC-väärtusi setetes, olid tsiprofloksatsiin (antibiootikum), metformiin ja paratsetamool. Mõnedes setteproovides täheldati ka diklofenaki, emamektiini, östrooni ja noretisterooni ning klaritromütsiini, ofloksatsiini ning doksütsükliini ja tetratsükliini summaarse kontsentratsiooniga seotud riske. Mullas oli sageli paratsetamooli ja metformiini PNEC-väärtuste ületamisi. Tsiprofloksatsiini, ofloksatsiini, diklofenaki, östrooni ja veterinaarravimi ivermektiini puhul täheldati mullas üksikuid PNEC-väärtuste ületamisi. Mõnede ravimijääkide puhul ei saa keskkonnariski välistada, sest nende määramispiirid olid kõrgemad kui neile seatud PNEC-väärtused.

Uuring näitas, et veterinaarravimite tarbimine ja levik on problemaatiline ning kujutab endast ohtu keskkonnale. Loomadel kasutatavate ravimite jäägid kanduvad sõnnikuga väetatud põldude kaudu lähedalasuvatesse vooluveekogudesse. Loomade puhul kasutatavate ravimite jääke hajureostusena on raskem koguda ja puhastada võrreldes inimtervishoius kasutatavate ravimite jääkidega, mida kogutakse ja puhastatakse peamiselt olmereoveepuhastites. Seetõttu on soovitatav optimeerida ja vähendada veterinaarravimite kasutust. Lisaks on soovitatav rakendada parimaid tavasid sõnniku ladustamisel, töötlemisel ja kasutamisel väetisena, et vähendada veterinaarsest kasutusest tulenevate ravimijääkide kogust, mis jõuab põldudele ja pinnaveekogudesse. Vältida tuleks loomakarja ravimite ja laiatoimeliste antibiootikumide kasutamist, samuti tuleks Läänemere liikmesriikides rakendada ranget antibiootikumikasutuse poliitikat.

Ravimid on välja töötatud nii, et neil oleks bioloogiline toime ja et need oleksid bioloogiliselt omastatavad väikestes annustes. Seetõttu võivad ravimijääkide, näiteks hormoonide ja antibiootikumide puhul probleemiks osutuda ka madalad sisaldused keskkonnas. Hormoon östrooni eritub loomulikul teel inimeste ja loomade organismist ning meditsiinilisel eesmärgil kasutatud östrooni osakaal ei ole selge. Östroon ei ole inimtervishoius kasutatava ravimina kättesaadav üheski riigis, kust käesoleva projekti tarbeks tarbimisandmeid koguti. Antibiootikumide laialdane levimus keskkonnas kujutab endast ohtu antibiootikumiresistentsuse arenemise tõttu, mis takistab bakteritest põhjustatud nakkuste tõhusat ennetust ja ravi. Seega on kiiresti vaja meetmeid, et vähendada antibiootikumide tarbetut kasutamist ja seeläbi ka kandumist keskkonda. Antibiootikumid ja antibiootikumiresistentsuse geenide levik vajavad täiendavaid uuringuid.

Täna kehtivad prognoositavad toimeta kontsentratsioonid (PNECd) põhinevad parimatel kättesaadavatel teadmistel, mis sageli on piiratud. Ravimitest ja nende laguproduktidest tuleneva keskkonnariski paremaks hindamiseks on vaja rohkem ökotoksikoloogilisi andmeid. Mitmetel käesolevas uuringus käsitletud ravimijääkidel oli osa kombineeritud keskkonnariski tekkimises, kuigi nende kontsentratsioonid ei ületanud seatud PNEC-väärtust. Riskikoefitsientide summad olid suured, mis viitab tungivale vajadusele koormust vähendada. Kombineeritud ökoloogiliste riskide täielikuks hindamiseks on vaja rohkem teadmisi segude toksilisuse ja kokkupuutest ravimijääkidega tekkivate pikaajaliste mõjude kohta. Eriti puudulikud on andmed ravimijääkide ökotoksikoloogiliste mõjude kohta mulla, setete ning Läänemere-taolise mere- ja riimvee elustikule.

Täiustatud tarbimisandmed

Ravimitarbimise andmetest selgus, et enim tarbitud ravimeid (kg) kasutati valu ja palaviku, epilepsia ning suurte rahvatervise probleemide puhul, nagu II tüübi diabeet, kõrgvererõhutõbi ja südamepuudulikkus. Mõned ravimid lagunevad ainevahetuse käigus, teised aga püsivad

muutumatul kujul kuni organismist väljumiseni. See tähendab, et suur kogus ravimijääke kandub suubla veekeskkonda reoveepuhastite kaudu.

Reoveepuhastite sissevoolule jõudnud ravimijääkide koormus arvutati kogutud tarbimisandmete põhjal. Seejärel võrreldi arvutuslikke koormusi kokku kuueteistkümne Eestis, Lätis, Soomes, Saksamaal, Poolas ja Rootsis vaatluse all olnud RVP sissevoolul mõõdetud koormustega. Arvutuslik ja mõõdetud ravimijääkide koormus reoveepuhastite sissevoolul langesid mõnede ravimijääkide (nt diklofenak ja paratsetamool) puhul enamikus riikidest kokku, samas kui teiste ravimijääkide (nt karbamasepiin) puhul selgus, et arvutuslikul teel oli koormusi kas üle- või alahinnatud. Kokkulangevust aitaks suurendada näiteks põhjalikemate tarbimis- ja mõõtmisandmete olemasolu.

Täielikke ravimitarbimise andmeid massiühikutesse arvutatuna on endiselt raske või võimatu saada. Soovitatav on, et Balti riikide ametkonnad ei teeks ravimistatistikat avalikult kättesaadavaks mitte ainult DPD-vormingus, vaid ka ravimi toimeainete kogusena kilogrammides, mis hõlmaks sealhulgas ka kombineeritud preparaate ja paikseid ravimvorme. Statistika peaks kajastama kõiki ravimeid, olenemata sellest, kas nende ostu hüvitatakse. Samuti tuleks teadusuuringute eesmärgil teha avalikult kättesaadavaks veterinaarravimite tarbimise andmed kilogrammides kõigi ravimi toimeainete, kuid eelkõige antibiootikumide kohta.

Ravimijääkide lähteallikad ja levikuteed

Tavapärased RVP-d ei ole projekteeritud ärastama ravimijääke reoveest. Siiski näitas käesolev uuring, et umbes poolte analüüsitud ravimijääkide kontsentratsioonid olid puhastite väljavoolus võrreldes sissevooluga väiksemad, mis näitab, et kuueteistkümnes vaatluse all olnud RVP-s toimus vähemalt osaline eemaldus. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon sissevooludes jäi vahemikku 53–1550 µg/l (mediaan 300 µg/l), väljavooludes 14–1280 µg/l (mediaan 40 µg/l) ja reoveesettes 550–11600 µg/kg (mediaan 2440 µg/kg ööpäevas). 75-st analüüsitud ravimijäägist 17–45 leiti sissevoolu proovides, 19–37 väljavooludes ja 31-st analüüsitud ravimijäägist 15–26 leiti reoveesette proovides.

Seitsmeteistkümne ravimi toimeaine jääke esines vähemalt 90%-s puhastite sissevooludest, need olid: kofeiin, kodeiin, diklofenak, flukonasool, gabapentiin, hüdroklorotiasiid, ketoprofeen, levetiratsetaam, mesalasiin, metformiin, naprokseen, oksasepaam, paratsetamool, sulfametoksasool, trimetoprim, valsartaan ja venlafaksiin. Kuut neist leiti kõigis sissevoolu proovides, need olid: diklofenak, gabapentiin, ketoprofeen, metformiin, naprokseen ja trimetoprim. Kõige enam leidus ravimijääkidest sissevooludes paratsetamooli, mille maksimaalne kontsentratsioon ulatus kuni 1000 µg/l.

Viieteistkümne ravimi toimeaine jääke leiti vähemalt 90%-s puhastite väljavooludest, need olid: karbamasepiin, tsitalopraam, klaritromütsiin, diklofenak, erütromütsiin, flukonasool, hüdroklorotiasiid, ketoprofeen, metoprolool, naprokseen, oksasepaam, sotalool, tramadool, trimetoprim ja venlafaksiin. Kolme neist leiti kõigis väljavoolu proovides, need olid: diklofenak, metoprolool ja oksasepaam. Suurima kontsentratsiooniga oli väljavooludes ibuprofeen (kuni 44 µg/l), sellele järgnesid diklofenak (kuni 38 µg/l) ja kofeiin (kuni 32 µg/l). Kaheksa ravimi toimeaine jääke leiti kõigist RVP reoveesette proovidest, need olid: diklofenak, karbamasepiin, venlafaksiin, metformiin, kofeiin, metoprolool, tsitalopraam ja sertraliin. Kõige enam leidus ravimijääkidest reoveesettes telmisartaani (kuni 8700 µg/kg kuivkaalus) ja ofloksatsiini (kuni 8600 µg/kg kuivkaalus). Seega kinnitas uuring, et paljud ravimijäägid eemaldatakse tavapärastes RVP-des täielikult. Uuritud ravimijäägid jaotusid enamasti heitvette ja vähem reoveesettesse. Seepärast oleks mõistlik rakendada süvapuhastust, eriti seal, kus suubla näol on tegemist tundliku veekoguga.

Pinnavees olid suurimad ravimijääkide kontsentratsioonid RVP-dest allavoolu ja väikese vooluhulga tingimustes. Uuring näitas, et mõned ravimijäägid kuhjuvad ka rannikuala setetes ja on

ohtlikud põhjaorganismidele. Soovitatav on ravimijääkide seire RVP-de heitvees, eriti selliste ravimijääkide puhul, mis on ohtlikud veekeskkonnale.

Uuring näitas, et analüüsitud ravimijääkide üldkoormus (g/ööpäevas) haiglate reovees moodustas maksimaalselt 3% kogu RVP-dele jõudvast koormusest. Seetõttu on kulutõhusam paigaldada süvapuhastusseadmeid RVP-desse kui haiglatesse. Samas võivad haiglad olla märkimisväärseks ravimijääkide allikaks mõnede ravimite puhul, mida kasutatakse valdavalt haiglates. Samuti oli teatud ravimijääkide tase kõrge ravimitööstuse tootmisrajatistest ärajuhitud reovees.
Uuring näitas, et ravimijääke lekib ka prügilatest ja reoveesette kompostimisväljakutelt. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon puhastamata nõrgvees jäi aasta jooksul vahemikku 3,5–172 µg/l ja prügila RVP-s puhastatud nõrgvees 1,1–41 µg/l, mis näitab, et puhastuse tulemusel vähenes kontsentratsioon üldiselt umbes 35–76%. Puhastamata nõrgvees leiti suurimates kontsentratsioonides hüdroklorotiasiidi (kuni 79 µg/l), paratsetamooli (74 µg/l) ja gabapentiini (7,0 µg/l), samas kui puhastatud nõrgvees leiti suurimad kontsentratsioonid kofeiini (8,8 µg/l), hüdroklorotiasiidi (4,4 µg/l) ja erütromütsiini (1,8 µg/l) puhul. Läänemere piirkonnas ja kogu maailmas on palju prügilaid, kus prügila nõrgvett ei puhastata üldse või tehakse seda piiratud ulatuses. Kuigi vaatluse all olnud prügila ei olnud suur ravimijääkide allikas võrreldes uuringualal töötavate olmereoveepuhastitega, võib olla prügilaid, mis kujutavad endast kohalikul tasandil märkimisväärset ravimijääkide allikat. Soovitatavad on täiendavad uuringuid prügila nõrgvee kohta, eriti seal, kus prügilatesse ladestatakse või on ladestatud olmejäätmeid.

Uuring hõlmas ka ravimijääkide analüüse Soomes ja Eestis tegutsevate kalakasvanduste lähiümbruse pinnavees ja setetes. Pärast üht ravimi kohapealset manustamist kasvasid ajutiselt antibiootikumi trimetoprimi kontsentratsioonid kasvanduse lähiümbruses analüüsitud pinnavees. Muudel juhtudel jäi leitud ravimijääkide arv ja nende summaarne kontsentratsioon (0,005–0,09 µg/l) kalakasvanduse vetes võrreldes teiste vaatluse all olnud pinnavetega umbes samale või madalamale tasemele.

Lätis tegutsevast sigalast ja linnufarmist allavoolu jäävad vooluveekogud sisaldasid 59-st analüüsitud ravimijäägist 7–21. Leitud ravimijääkide summaarne kontsentratsioon oli 0,18–0,62 µg/l, mis jääb samasse vahemikku teiste uuringualadel võetud pinnavee proovides leituga. Samas olid veterinaarravimite tiamuliini ja toltrasuriili jääkide kontsentratsioonid sigalast allavoolu võetud pinnavee proovides suuremad kui muudes pinnavee proovides. Seega näitab uuring, et vähemalt mõned loomakasvandustest võivad olla märkimisväärsed veterinaarravimijääkide allikad, mis vajab täiendavat tähelepanu.

Ravimijääkide heidete vähendamine

Kokkuvõtteks näitas käesolev uuring ravimijääkide laialdast levimust keskkonnas. Analüüsitud ravimijäägid kandusid Läänemere keskkonda peamiselt olmereoveepuhastite (RVP-d) kaudu. Muudel lähteallikatel, nagu haiglad, tootmisrajatised, prügilad, kalakasvandused, sea- ja linnukasvandused, oli väiksem osa ravimijääkide üldkoormuse tekkimises suubla veekogudele. Mõnesid ravimijääke esines keskkonnaohtlikul tasemel, mis viitab tungivale vajadusele vähendada heiteid. Ravimijääkidest tulenev kombineeritud keskkonnarisk, samuti nende võimalik kombineeritud mõju teiste saasteainetega, on endiselt teadmata.

Uuring suurendab teadmisi ravimijääkide lähteallikatest, sisaldustest keskkonnas ja nendega kaasnevatest riskidest Läänemere piirkonnas. Andmeid on kavas kasutada alusena ravimijääkidega seonduva olukorra modelleerimiseks Läänemere piirkonnas ning selleks, et selgitada välja tõhusad meetmed ravimijääkide koormuse ja keskkonnariskide vähendamiseks. Need tulemused avaldatakse järgnevates aruannetes, mis on koostatud kolm aastat kestnud projekti ”Ravimijääkidest puhas vesi” (*Clear Waters from Pharmaceuticals* (CWPharma)) raames, mida rahastas ELi Interreg Läänemere piirkonna riikidevahelise koostöö programm.

Soovitused

- Ravimijääkide seire tuleb lülitada regulaarsetesse keskkonnaseire programmidesse, keskendudes ravimijääkidele, mis on ohtlikud keskkonnale. Ravimijääkide loetelu tuleks pidevalt uuendada, vastavalt sellele, kuidas laekub uut teavet keskkonnatasemete ja -riskide kohta.

- Analüüsimeetodeid tuleb täpsustada ja edasi arendada et oleks võimalik põhjalikult hinnata ravimijääkide, sealhulgas laguproduktide kontsentratsioone keskkonnas.

- Parandada tuleb inim- ja veterinaarravimite tarbimisstatistikat, nii et andmed oleksid avalikult kättesaadavad kõigi ravimliikide kohta nii DPD-vormingus kui ka massiühikutesse arvutatuna (toimeaine/kg).

- Veterinaarravimite kasutamise ja nende leviku kohta keskkonnas tuleb teha täiendavaid uuringuid. Tarbetut kasutamist tuleb piirata ning rakendada tuleb parimaid tavasid sõnniku ladustamisel ja laotamisel põllumaadele.

- Kombineeritud ökoloogiliste riskide hindamiseks on vaja rohkem ökotoksikoloogilisi andmeid konkreetsete ravimite ja nende laguproduktide kohta, samuti segude toksilisuse kohta. Ökotoksikoloogilisi uuringuid tuleb teha erinevate troofiliste tasemete ja erinevate maatriksite lõikes, nt magevesi, ranniku- ja merevesi, setted ja muld. Samuti on vaja rohkem teadmisi pikaajalisest kokkupuutest ravimijääkidega tulenevate krooniliste mõjude kohta.

- Täiendavalt tuleb uurida antibiootikumide keskkonnataset ja -riske, sealhulgas antibiootikumiresistentsete geenide levikut.

- Prügilanõrgvees sisalduvate ravimijääkide heited vajavad täiendavat analüüsimist, eriti seal, kus prügilasse ladestatakse või on ladestatud olmejäätmeid.

- Keskkonnaohtlike ravimijääkide heiteid tuleb vähendada reovee süvapuhastuse ja reovees ravimijääkide väiksemale sisaldusele rakendatud meetmete abil.

- RVP-de kaudu heitveega keskkonda jõudvaid ravimijääke tuleb edasi uurida, keskendudes ravimijääkidele, mis kujutavad endast ohtu keskkonnale. Keskkonnaohtlike ravimijääkide loetelusid tuleb regulaarselt uuendada, vastavalt sellele, kuidas muutuvad kättesaadavaks uued ökotoksikoloogilised andmed ja riskihinnangud.

Annexes

Annex 1. Method performance of chemical analyses.
Annex 2. ATC codes and human consumption of the selected APIs.
Annex 3. Environmental levels of APIs in inland and coastal waters.
Annex 4. APIs in river and estuary sediments.
Annex 5. API concentrations in WWTP influents.
Annex 6. API concentrations in WWTP effluents.
Annex 7. Average efficiency of API treatment according to wastewater influent and effluent data.
Annex 8. APIs in WWTP sludge samples.
Annex 9. Partitioning of APIs at WWTPs.
Annex 10. API concentrations at landfill WWTP.
Annex 11. Concentration of APIs in wastewater effluents of hospitals.
Annex 12. API load from hospitals and comparison with total load to WWTPs.
Annex 13. APIs in wastewater effluents of a pharmaceutical manufacturer.
Annex 14. APIs in surface water at fishfarms.
Annex 15. APIs in sediments at fishfarms.
Annex 16. API concentrations near pig and poultry farms.
Annex 17. API concentrations in soil.
Annex 18. Predicted vs. measured API loads in WWTP influents.
Annex 19. API descriptions.
Annex 20. Predicted no-effect concentrations in surface water.
Annex 21. Risk assessments of APIs.

Annex 1. Method performance of chemical analyses

Recovery correction method and the limit of quantification (LOQ) of the active pharmaceutical ingredients (APIs) in water samples. The APIs that were not analysed in the given matrix are marked with -.

	Surface water		Estuary water		WTTP influent		WTTP effluent	
	Recovery correction	LOQ (ng/L)	Recovery correction	LOQ (ng/L)	Recovery Correction	LOQ (ng/L)	Recovery correction	LOQ (ng/L)
Allopurinol	-	-	-	-	STA	14 000	STA	120
Amlodipine	STA	7.7	STA	0.003	STA	400	STA	110
Atenolol	STA	12	STA	8.0	STA	210	STA	110
Atorvastatin	^{13}C	15	-	-	^{13}C	10 000	^{13}C	10 000
Bezafibrate	STA	0.83	STA	0.40	STA	27	STA	13
Bisoprolol	STA	0.52	STA	0.21	STA	30	STA	15
Caffeine	^{13}C	0.75	^{13}C	0.24	^{13}C	17	STA	870
Candesartan	STA	0.68	STA	0.22	STA	770	STA	11
Carbamazepine	^{13}C	0.005	^{13}C	0.034	^{13}C	17	^{13}C	7.7
Carprofen	^{13}C	0.77	^{13}C	0.58	^{13}C	14	^{13}C	7.1
Cetirizine	STA	0.11	STA	0.028	STA	3200	STA	1200
Ciprofloxacin	-	-	^{13}C	35	STA	3100	STA	1600
Citalopram+escitalopram	^{13}C	0.058	^{13}C	0.037	^{13}C	2.2	^{13}C	1.1
Clarithromycin	STA	1.0	STA	0.33	STA	31	STA	16
Codeine	^{13}C	0.070	^{13}C	0.015	^{13}C	42	^{13}C	11
Diclofenac	^{13}C	1.2	^{13}C	0.34	^{13}C	44	^{13}C	22
Dipyridamole	STA	1.1	STA	0.67	STA	190	STA	87
Doxycycline/	STA	5.7	STA	3.2	STA	240	STA	120

	Surface water		Estuary water		WTTP influent		WTTP effluent	
	Recovery correction	LOQ (ng/L)	Recovery correction	LOQ (ng/L)	Recovery Correction	LOQ (ng/L)	Recovery correction	LOQ (ng/L)
Tetracycline								
Emamectin	STA	0.090	STA	0.021	STA	29	STA	11
Enalapril	STA	2.8	STA	-	STA	170	STA	83
Eprosartan	STA	0.22	STA	-	STA	10	STA	5.2
Erythromycin	-	-	STA	-	STA	39	^{13}C	8.5
Esomeprazole+omeprazole	-	-	-	-	STA	8400	STA	8400
Estriol (E3)	-	-	STA	-	STA	12	STA	8400
Estrone (E1)	STA	0.74	STA	0.17	STA	26	STA	13
Fenbendazole	STA	0.068	STA	0.025	STA	36	STA	11
Fexofenadine	STA	0.086	STA	-	STA	4300	STA	1600
Florfenicol	STA	-	STA	-	STA	64	STA	32
Fluconazole	^{13}C	0.046	^{13}C	0.017	^{13}C	20	^{13}C	9.6
Fluticasone	STA	0.059	STA	0.002	STA	410	STA	150
Gabapentin	^{13}C	0.88	^{13}C	0.28	^{13}C	910	^{13}C	910
Gemfibrozil	STA	1.5	^{13}C	0.022	STA	170	^{13}C	100
Hydrochlorothiazide	-	-	-	-	STA	7.5	STA	110
Ibuprofen	-	-	-	-	STA	2300	STA	1100
Irbesartan	STA	0.063	STA	0.018	STA	53	STA	70
Ivermectin	-	-	-	-	-	-	-	-
Ketoprofen	^{13}C	0.72	^{13}C	0.38	^{13}C	18	STA	11
Levetiracetam	^{13}C	3.5	^{13}C	5.4	^{13}C	220	^{13}C	110
Lincomycin	STA	0.10	STA	0.036	STA	18	STA	9.8

	Surface water		Estuary water		WTTP influent		WTTP effluent	
	Recovery correction	LOQ (ng/L)	Recovery correction	LOQ (ng/L)	Recovery Correction	LOQ (ng/L)	Recovery correction	LOQ (ng/L)
Losartan	STA	0.14	STA	0.023	STA	510	STA	250
Mesalazine	-	-	STA	0.82	STA	280	STA	63
Metformin	^{13}C	0.24	^{13}C	0.12	^{13}C	250	^{13}C	7.5
Metoprolol	^{13}C	0.54	^{13}C	0.35	^{13}C	14	STA	29
Mometasone	STA	1.3	STA	0.29	STA	830	STA	27
Naproxen	^{13}C	0.57	^{13}C	0.47	^{13}C	11	STA	5.4
Nebivolol	STA	0.052	STA	0.013	STA	970	STA	16
Norethisterone	STA	0.079	STA	0.037	STA	24	STA	9.5
Norfloxacin	-	-	-	-	STA	12 000	STA	12 000
Ofloxacin	^{13}C	10	^{13}C	4.6	^{13}C	420	^{13}C	210
Olanzapine	-	-	-	-	STA	5.9	STA	0.96
Oxazepam	^{13}C	0.033	^{13}C	0.032	^{13}C	23	^{13}C	11
Oxycodone	^{13}C	0.042	^{13}C	0.027	^{13}C	260	^{13}C	120
Pantoprazole	-	-	-	-	STA	760	STA	760
Paracetamol	-	-	-	-	^{13}C	77	^{13}C	77
Primidone	STA	1.4	STA	0.71	STA	35	STA	18
Progesterone	STA	0.086	STA	0.028	STA	31	STA	12
Quetiapine	^{13}C	0.15	STA	0.014	STA	470	STA	120
Ramipril	STA	0.72	-	-	STA	32	STA	16
Risperidone	-	-	-	-	STA	800	STA	10
Sertraline	^{13}C	0.041	^{13}C	0.031	^{13}C	20	^{13}C	10
Simvastatin	-	-	STA	0.020	STA	1.4	STA	1.5

	Surface water		Estuary water		WTTP influent		WTTP effluent	
	Recovery correction	LOQ (ng/L)	Recovery correction	LOQ (ng/L)	Recovery Correction	LOQ (ng/L)	Recovery correction	LOQ (ng/L)
Sotalol	STA	0.89	STA	0.68	STA	15	STA	7.7
Sulfadiazine	STA	17	-	-	STA	590	STA	300
Sulfamethoxazole	-	-	-	-	^{13}C	42	^{13}C	8.9
Telmisartan	STA	1.4	-	-	STA	49	STA	11
Temazepam	^{13}C	0.36	^{13}C	0.34	^{13}C	17	^{13}C	8.3
Testosterone	^{13}C	0.080	^{13}C	0.047	STA	81	^{13}C	18
Tiamulin	STA	0.62	STA	0.014	STA	38	STA	19
Toltrazuril	^{13}C	4.8	^{13}C	3.6	^{13}C	9000	^{13}C	9000
Tramadol	^{13}C	0.038	^{13}C	0.022	^{13}C	77	STA	38
Trimethoprim	^{13}C	0.37	^{13}C	0.022	^{13}C	22	STA	11
Tylosin	STA	3.7	STA	1.9	STA	320	STA	100
Valsartan	STA	6.4	-	-	STA	300	STA	150
Warfarin	^{13}C	0.87	^{13}C	0.58	^{13}C	13	STA	6.3
Venlafaxine	^{13}C	0.034	^{13}C	0.026	^{13}C	20	^{13}C	10
Xylometazoline	STA	0.054	STA	0.019	STA	51	STA	26

^{13}C = Stable isotope method. STA = Standard-addition method

.

Recovery correction method and the limit of quantification (LOQ) of the anlysed active pharmaceutical ingredients (APIs) in solid matrices. The APIs that were not analysed in the given matrix are marked with -.

	Soil & sediment		WTTP sludge	
	Recovery correction	LOQ (µg/kg d.w.)	Recovery correction	LOQ (µg/kg d.w.)
Allopurinol	-	-	-	-
Amlodipine	STA	0.062	-	-
Atenolol	STA	0.050	-	-
Atorvastatin	-	-	-	-
Bezafibrate	STA	0.076	-	-
Bisoprolol	STA	0.011	STA	0.050
Caffeine	STA	0.11	^{13}C	0.16
Candesartan	-	-	-	-
Carbamazepine	^{13}C	0.090	^{13}C	0.20
Carprofen	-	-	-	-
Cetirizine	STA	0.014	-	-
Ciprofloxacin	STA	0.62	-	-
Citalopram	^{13}C	0.093	^{13}C	0.19
Clarithromycin	STA	0.085	-	-
Codeine	^{13}C	0.77	^{13}C	1.8
Diclofenac	^{13}C	0.10	^{13}C	0.20
Dipyridamole	STA	0.22	-	-
Doxycycline/ Tetracycline	STA	1.6	-	-
Emamectin	STA	0.24	-	-
Enalapril	STA	0.047	STA	0.39
Eprosartan	STA	0.047	-	-
Erythromycin	STA	16	-	-
Esomeprazole	-	-	-	-
Estriol (E3)	STA	1.1	-	-
Estrone (E1)	STA	0.51	-	-
Fenbendazole	STA	0.012	-	-
Fexofenadine	STA	0.017	-	-
Florfenicol	STA	0.010	-	-
Fluconazole	^{13}C	0.008	^{13}C	0.18
Fluticasone	STA	0.15	-	-
Gabapentin	-	-	STA	0.32
Gemfibrozil	STA	0.18	-	-
Hydrochlorothiazide	STA	10	-	-

	Soil & sediment		WTTP sludge	
	Recovery correction	LOQ (µg/kg d.w.)	Recovery correction	LOQ (µg/kg d.w.)
Ibuprofen	-	-	-	-
Irbesartan	STA	0.013	STA	0.040
Ivermectin	STA	6.2	-	-
Ketoprofen	STA	0.059	^{13}C	0.17
Levetiracetam	^{13}C	0.043	^{13}C	0.16
Lincomycin	STA	0.01	STA	0.042
Losartan	-	-	-	-
Mesalazine	-	-	-	-
Metformin	^{13}C	0.008	^{13}C	0.014
Metoprolol	STA	0.050	^{13}C	0.20
Mometasone	STA	0.75	-	-
Naproxen	STA	0.52	^{13}C	1.5
Nebivolol	STA	0.099	-	-
Norethisterone	STA	0.12	-	-
Norfloxacin	STA	1.5	-	-
Ofloxacin	^{13}C	0.60	^{13}C	1.8
Olanzapine	STA	1.1	STA	4.4
Oxazepam	^{13}C	0.010	STA	0.027
Oxycodone	^{13}C	0.065	STA	0.26
Pantoprazole	-	-	-	-
Paracetamol	STA	0.25	-	-
Primidone	STA	0.057	STA	0.39
Progesterone	STA	0.092	-	-
Quetiapine	STA	0.010	-	-
Ramipril	STA	0.052	STA	0.46
Risperidone	STA	0.018	STA	0.039
Sertraline	^{13}C	0.038	^{13}C	0.16
Simvastatin	STA	0.11	-	-
Sotalol	STA	0.11	-	-
Sulfadiazine	-	-	-	-
Sulfamethoxazole	STA	0.12	-	-
Telmisartan	STA	0.14	STA	1.4
Temazepam	^{13}C	0.087	STA	0.77
Testosterone	STA	0.20	-	-
Tiamulin	STA	0.044	-	-
Toltrazuril	^{13}C	4.4	^{13}C	17

	Soil & sediment		WTTP sludge	
	Recovery correction	**LOQ (µg/kg d.w.)**	**Recovery correction**	**LOQ (µg/kg d.w.)**
Tramadol	STA	0.01	STA	0.047
Trimethoprim	STA	0.050	^{13}C	0.16
Tylosin	STA	3.2	STA	53
Valsartan	STA	0.092	-	-
Warfarin	STA	0.010	-	-
Venlafaxine	^{13}C	0.044	^{13}C	0.16
Xylometazoline	STA	0.046	-	-

^{13}C = Stable isotope method. STA = Standard-addition method.

Annex 2. ATC codes and human consumption of the selected APIs

List of available ATC codes for human and veterinary medicines for APIs in CWPharma.

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
17-α-ethinyl estradiol (EE2)	G03AA15 chlormadinone and ethinylestradiol G03AB07 chlormadinone and ethinylestradiol G03AA09 desogestrel and ethinylestradiol G03AB05 desogestrel and ethinylestradiol G03AA16 dienogest and ethinylestradiol G03AA12 drospirenone and ethinylestradiol G03CA01 ethinylestradiol L02AA03 ethinylestradiol G03AA01 etynodiol and ethinylestradiol G03AA10 gestodene and ethinylestradiol G03AB06 gestodene and ethinylestradiol G03AA07 levonorgestrel and ethinylestradiol G03AB03 levonorgestrel and ethinylestradiol G03AA03 lynestrenol and ethinylestradiol G03AB02 lynestrenol and ethinylestradiol G03AA08 medroxyprogesterone and ethinylestradiol G03AA04 megestrol and ethinylestradiol G03AB01 megestrol and ethinylestradiol G03AA13 norelgestromin and ethinylestradiol G03AA05 norethisterone and ethinylestradiol G03AB04 norethisterone and ethinylestradiol G03AA11 norgestimate and ethinylestradiol G03AA06 norgestrel and ethinylestradiol G03AA02 quingestanol and ethinylestradiol	QG03AA01 etynodiol and ethinylestradiol QG03AA02 quingestanol and ethinylestradiol QG03AA03 lynestrenol and ethinylestradiol QG03AA04 megestrol and ethinylestradiol QG03AA05 norethisterone and ethinylestradiol QG03AA06 norgestrel and ethinylestradiol QG03AA07 levonorgestrel and ethinylestradiol QG03AA08 medroxyprogesterone and ethinylestradiol QG03AA09 desogestrel and ethinylestradiol QG03AA10 gestodene and ethinylestradiol QG03AA11 norgestimate and ethinylestradiol QG03AA12 drospirenone and ethinylestradiol QG03AA13 norelgestromin and ethinylestradiol QG03AA15 chlormadinone and and ethinylestradiol QG03AA16 dienogest and ethinylestradiol QG03AB01 megestrol and ethinylestradiol QG03AB02 lynestrenol and ethinylestradiol QG03AB03 levonorgestrel and ethinylestradiol QG03AB04 norethisterone and ethinylestradiol QG03AB05 desogestrel and ethinylestradiol QG03AB06 gestodene and ethinylestradiol QG03AB07 chlormadinone and ethinylestradiol QG03CA01 ethinylestradiol QL02AA03 ethinylestradiol
17-β-estradiol (E2)	G03AB08 dienogest and estradiol G03CA03 estradiol G03CA53 estradiol, combinations G03AA14 nomegestrol and estradiol G03FA01 norethisterone and estrogen G03FA02 hydroxyprogesterone and estrogen G03FA03 ethisterone and estrogen G03FA04 progesterone and estrogen G03FA05 methylnortestosterone and estrogen G03FA06 etynodiol and estrogen G03FA07 lynestrenol and estrogen G03FA08 megestrol and estrogen G03FA09 noretynodrel and estrogen G03FA10 norgestrel and estrogen G03FA11 levonorgestrel and estrogen G03FA12 medroxyprogesterone and estrogen G03FA13 norgestimate and estrogen G03FA14 dydrogesterone and estrogen G03FA15 dienogest and estrogen G03FA16 trimegestone and estrogen G03FA17 drospirenone and estrogen G03FB01 norgestrel and estrogen G03FB02 lynestrenol and estrogen G03FB03 chlormadinone and estrogen G03FB04 megestrol and estrogen G03FB05 norethisterone and estrogen G03FB06 medroxyprogesterone and estrogen G03FB07 medrogestone and estrogen G03FB08 dydrogesterone and estrogen G03FB09 levonorgestrel and estrogen G03FB10 desogestrel and estrogen G03FB11 trimegestone and estrogen G03FB12 nomegestrol and estrogen	QG03CA03 estradiol QG03CA53 estradiol, combinations QG03AB08 dienogest and estradiol QG03AA14 nomegestrol and estradiol
α-Estradiol	No ATC code	No ATC code
Amlodipine	C09XA53 aliskiren and amlodipine	QC07FB07 bisoprolol and amlodipine

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
	C09XA54 aliskiren, amlodipine and hydrochlorothiazide C08CA01 amlodipine C08GA02 amlodipine and diuretics C10BX03 atorvastatin and amlodipine C10BX11 atorvastatin, amlodipine and perindopril C07FB07 bisoprolol and amlodipine C09DB07 candesartan and amlodipine C09DB05 irbesartan and amlodipine C09BB03 lisinopril and amlodipine C09DB06 losartan and amlodipine C07FB13 metoprolol and amlodipine C07FB12 nebivolol and amlodipine C09DB02 olmesartan medoxomil and amlodipine C09DX03 olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide C09BB04 perindopril and amlodipine C09BX01 perindopril, amlodipine and indapamide C09BB07 ramipril and amlodipine C09BX03 ramipril, amlodipine and hydrochlorothiazide C10BX09 rosuvastatin and amlodipine C10BX07 rosuvastatin, amlodipine and lisinopril C10BX14 rosuvastatin, amlodipine and perindopril C09DB04 telmisartan and amlodipine C09DB01 valsartan and amlodipine C09DX01 valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide	QC07FB12 nebivolol and amlodipine QC07FB13 metoprolol and amlodipine QC08CA01 amlodipine QC08GA02 amlodipine and diuretics QC09BB03 lisinopril and amlodipine QC09BB04 perindopril and amlodipine QC09BB07 ramipril and amlodipine QC09BX01 perindopril, amlodipine and indapamide QC09BX03 ramipril, amlodipine and hydrochlorothiazide QC09DB01 valsartan and amlodipine QC09DB02 olmesartan medoxomil and amlodipine QC09DB04 telmisartan and amlodipine QC09DB05 irbesartan and amlodipine QC09DB06 losartan and amlodipine QC09DB07 candesartan and amlodipine QC09DX01 valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide QC09DX03 olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide QC09XA53 aliskiren and amlodipine QC09XA54 aliskiren, amlodipine and hydrochlorothiazide QC10BX03 atorvastatin and amlodipine QC10BX07 rosuvastatin, amlodipine and lisinopril QC10BX09 rosuvastatin and amlodipine QC10BX11 atorvastatin, amlodipine and perindopril QC10BX14 rosuvastatin, amlodipine and perindopril
Atenolol	C07AB03 atenolol C07FB03 atenolol and nifedipine C07CB03 atenolol and other diuretics C07CB53 atenolol and other diuretics, combinations C07BB03 atenolol and thiazides C07DB01 atenolol, thiazides and other diuretics C07AB11 s-atenolol	QC07AB03 atenolol QC07AB11 s-atenolol QC07BB03 atenolol and thiazides QC07CB03 atenolol and other diuretics QC07CB53 atenolol and other diuretics, combinations QC07DB01 atenolol, thiazides and other diuretics QC07FB03 atenolol and nifedipine
Atorvastatin	C10AA05 atorvastatin C10BX08 atorvastatin and acetylsalicylic acid C10BX03 atorvastatin and amlodipine C10BA05 atorvastatin and ezetimibe C10BX15 atorvastatin and perindopril C10BX12 atorvastatin, acetylsalicylic acid and perindopril C10BX06 atorvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril C10BX11 atorvastatin, amlodipine and perindopril	QC10AA05 atorvastatin QC10BA05 atorvastatin and ezetimibe QC10BX03 atorvastatin and amlodipine QC10BX06 atorvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril QC10BX08 atorvastatin and acetylsalicylic acid QC10BX11 atorvastatin, amlodipine and perindopril QC10BX12 atorvastatin, acetylsalicylic acid and perindopril QC10BX15 atorvastatin and perindopril
Bezafibrate	C10AB02 bezafibrate	QC10AB02 bezafibrate
Bisoprolol	C07AB07 bisoprolol C07FX04 bisoprolol and acetylsalicylic acid C07FB07 bisoprolol and amlodipine C07BB07 bisoprolol and thiazides C09BX02 perindopril and bisoprolol	QC07AB07 bisoprolol QC07BB07 bisoprolol and thiazides QC07FB07 bisoprolol and amlodipine QC07FX04 bisoprolol and acetylsalicylic acid QC09BX02 perindopril and bisoprolol
Caffeine	N06BC01 caffeine V04CG30 caffeine and sodium benzoate	QN06BC01 caffeine QV04CG30 caffeine and sodium benzoate
Candesartan	C09CA06 candesartan C09DB07 candesartan and amlodipine C09DA06 candesartan and diuretics	QC09CA06 candesartan QC09DA06 candesartan and diuretics QC09DB07 candesartan and amlodipine
Carbamazepine	N03AF01 carbamazepine	QN03AF01 carbamazepine
Ciprofloxacin	J01MA02 ciprofloxacin S01AE03 ciprofloxacin S02AA15 ciprofloxacin S03AA07 ciprofloxacin	QJ01MA02 ciprofloxacin QJ01RA10 ciprofloxacin and metronidazole QJ01RA11 ciprofloxacin and tinidazole QJ01RA12 ciprofloxacin and ornidazole

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
	J01RA10 ciprofloxacin and metronidazole J01RA12 ciprofloxacin and ornidazole J01RA11 ciprofloxacin and tinidazole	QS01AE03 ciprofloxacin QS02AA15 ciprofloxacin QS03AA07 ciprofloxacin
Diclofenac	D11AX18 diclofenac M01AB05 diclofenac M02AA15 diclofenac S01BC03 diclofenac S01CC01 diclofenac and antiinfectives M01AB55 diclofenac, combinations QM02AA15 diclofenac	QD11AX18 diclofenac QM01AB05 diclofenac QM01AB55 diclofenac, combinations QS01BC03 diclofenac QS01CC01 diclofenac and antiinfectives
Dipyridamole	B01AC07 dipyridamole B01AC30 combinations	QB01AC07 dipyridamole QB01AC30 combinations
Doxycycline	A01AB22 doxycycline J01AA02 doxycycline	QA01AB22 doxycycline QJ01AA02 doxycycline
Enalapril	C09AA02 enalapril C09BA02 enalapril and diuretics C09BB02 enalapril and lercanidipine C09BB06 enalapril and nitrendipine	QC09AA02 enalapril QC09BA02 enalapril and diuretics QC09BB02 enalapril and lercanidipine QC09BB06 enalapril and nitrendipine
Erythromycin	D10AF02 erythromycin J01FA01 erythromycin S01AA17 erythromycin D10AF52 erythromycin, combinations	QD10AF02 erythromycin QD10AF52 erythromycine, combinations QJ01FA01 erythromycin QJ51FA01 erythromycin QJ51RF02 erythromycin, combinations with other antibacterials QS01AA17 erythromycin
Estriol (E3)	G03CA04 estriol G03CC06 estriol	QG03CA04 estriol QG03CC06 estriol
Estrone (E1)	G03CA07 estrone G03CC04 estrone	
Fexofenadine	R06AX26 fexofenadine	QR06AX26 fexofenadine
Fluconazole	J01RA07 azithromycin, fluconazole and secnidazole D01AC15 fluconazole J02AC01 fluconazole	QD01AC15 fluconazole QJ01RA07 azithromycin, fluconazole and secnidazole QJ02AC01 fluconazole
Furosemide	C03CA01 furosemide C03CB01 furosemide and potassium C03EB01 furosemide and potassium-sparing agents	QC03CA01 furosemide QC03CB01 furosemide and potassium QC03EB01 furosemide and potassium-sparing agents
Gemfibrozil	C10AB04 gemfibrozil	QC10AB04 gemfibrozil
Ibuprofen Dexibuprofen is a dextrorotatory enenthiomer of ibuprofen.	N02AJ08 codeine and ibuprofen M01AE14 dexibuprofen C01EB16 ibuprofen G02CC01 ibuprofen M01AE01 ibuprofen M02AA13 ibuprofen R02AX02 ibuprofen M01AE51 ibuprofen, combinations N02AJ19 oxycodone and ibuprofen	QC01EB16 ibuprofen QG02CC01 ibuprofen QM01AE01 ibuprofen QM01AE14 dexibuprofen QM01AE51 ibuprofen, combinations QM02AA13 ibuprofen QN02AJ08 codeine and ibuprofen QN02AJ19 oxycodone and ibuprofen QR02AX02 ibuprofen
Ketoprofen Dexketoprofen is the S(+)-enanthiomer of ketoprofen	M01AE17 dexketoprofen M02AA27 dexketoprofen M01AE03 ketoprofen M02AA10 ketoprofen M01AE53 ketoprofen, combinations N02AJ14 tramadol and dexketoprofen	QM01AE03 ketoprofen QM01AE17 dexketoprofen QM01AE53 ketoprofen, combinations QM02AA10 ketoprofen QM02AA27 dexketoprofen QN02AJ14 tramadol and dexketoprofen QN06AJ14 tramadol and dexketoprofen
Losartan	C09CA01 losartan C09DB06 losartan and amlodipine C09DA01 losartan and diuretics	QC09CA01 losartan QC09DA01 losartan and diuretics QC09DB06 losartan and amlodipine
Metoprolol	C07AB02 metoprolol C07FX03 metoprolol and acetylsalicylic acid C07FB13 metoprolol and amlodipine C07FB02 metoprolol and felodipine C07FX05 metoprolol and ivabradine C07CB02 metoprolol and other diuretics C07BB02 metoprolol and thiazides C07BB52 metoprolol and thiazides, combinations	QC07AB02 metoprolol QC07BB02 metoprolol and thiazides QC07BB52 metoprolol and thiazides, combinations QC07CB02 metoprolol and other diuretics QC07FB02 metoprolol and felodipine QC07FB13 metoprolol and amlodipine QC07FX03 metoprolol and acetylsalicylic acid QC07FX05 metoprolol and ivabradine

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
Naproxen	G02CC02 naproxen M01AE02 naproxen M02AA12 naproxen M01AE52 naproxen and esomeprazole	QG02CC02 naproxen QM01AE02 naproxen QM01AE52 naproxen and esomeprazole QM01AE56 naproxen and misoprostol QM02AA12 naproxen
Norethisterone	G03AC01 norethisterone G03DC02 norethisterone G03FA01 norethisterone and estrogen G03FB05 norethisterone and estrogen G03AA05 norethisterone and ethinylestradiol G03AB04 norethisterone and ethinylestradiol QG03AA05 norethisterone and ethinylestradiol	QG03AB04 norethisterone and ethinylestradiol QG03AC01 norethisterone QG03DC02 norethisterone QG03FA01 norethisterone and estrogen QG03FB05 norethisterone and estrogen
Norfloxacin	J01MA06 norfloxacin S01AE02 norfloxacin J01RA13 norfloxacin and tinidazole	QJ01MA06 norfloxacin QJ01RA13 norfloxacin and tinidazole QS01AE02 norfloxacin
Ofloxacin	J01MA01 ofloxacin S01AE01 ofloxacin S02AA16 ofloxacin J01RA09 ofloxacin and ornidazole	QJ01MA01 ofloxacin QJ01RA09 ofloxacin and ornidazole QS01AE01 ofloxacin QS02AA16 ofloxacin
Paracetamol	N02AJ06 codeine and paracetamol N02AJ01 dihydrocodeine and paracetamol N02AJ17 oxycodone and paracetamol N02BE01 paracetamol N02BE51 paracetamol, combinations excl. psycholeptics N02BE71 paracetamol, combinations with psycholeptics N02AJ13 tramadol and paracetamol	QN02AJ01 dihydrocodeine and paracetamol QN02AJ06 codeine and paracetamol QN02AJ13 tramadol and paracetamol QN02AJ17 oxycodone and paracetamol QN02BE01 paracetamol QN02BE51 paracetamol, combinations excl. psycholeptics QN02BE71 paracetamol, combinations with psycholeptics QN06AJ06 codeine and paracetamol QN06AJ13 tramadol and paracetamol
Progesterone	G03DA04 progesterone G03FA04 progesterone and estrogen	QG03DA04 progesterone QG03FA04 progesterone and estrogen
Quetiapine	N05AH04 quetiapine	QN05AH04 quetiapine
Ramipril	C10BX06 atorvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril C09AA05 ramipril C09BB07 ramipril and amlodipine C09BA05 ramipril and diuretics C09BB05 ramipril and felodipine C09BX03 ramipril, amlodipine and hydrochlorothiazide C10BX04 simvastatin, acetylsalicylic acid and Ramipril	QC10BX06 atorvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril QC09AA05 ramipril QC09BB07 ramipril and amlodipine QC09BA05 ramipril and diuretics QC09BB05 ramipril and felodipine QC09BX03 ramipril, amlodipine and hydrochlorothiazide QC10BX04 simvastatin, acetylsalicylic acid and Ramipril
Risperidone	N05AX08 risperidone	QN05AX08 risperidone
Simvastatin	C10AA01 simvastatin C10BX01 simvastatin and acetylsalicylic acid C10BA02 simvastatin and ezetimibe C10BA04 simvastatin and fenofibrate C10BX04 simvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril A10BH51 sitagliptin and simvastatin	QA10BH51 sitagliptin and simvastatin QC10AA01 simvastatin QC10BA02 simvastatin and ezetimibe QC10BA04 simvastatin and fenofibrate QC10BX01 simvastatin and acetylsalicylic acid QC10BX04 simvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril
Sotalol	C07AA07 sotalol C07FX02 sotalol and acetylsalicylic acid C07BA07 sotalol and thiazides	QC07AA07 sotalol QC07BA07 sotalol and thiazides QC07FX02 sotalol and acetylsalicylic acid
Sulfadiazine	D06BA01 silver sulfadiazine D06BA51 silver sulfadiazine, combinations J01EC02 sulfadiazine J01EE06 sulfadiazine and tetroxoprim J01EE02 sulfadiazine and trimethoprim	QD06BA01 silver sulfadiazine QD06BA51 silver sulfadiazine, combinations QJ01EQ10 sulfadiazine QJ01EW10 sulfadiazine and trimethoprim QJ51RE01 sulfadiazine and trimethoprim
Sulfamethoxazole	J01EC01 sulfamethoxazole J01EE01 sulfamethoxazole and trimethoprim	QJ01EQ11 sulfamethoxazole QJ01EW11 sulfamethoxazole and trimethoprime
Telmisartan	C09CA07 telmisartan C09DB04 telmisartan and amlodipine C09DA07 telmisartan and diuretics	QC09CA07 telmisartan QC09DA07 telmisartan and diuretics QC09DB04 telmisartan and amlodipine
Testosterone	G03BA03 testosterone G03EA02 testosterone and estrogen	QG03BA03 testosterone QG03EA02 testosterone and estrogen

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
Tetracycline	A02BD08 bismuth subcitrate, tetracycline and metronidazole J01AA20 combinations of tetracyclines A02BD02 lansoprazole, tetracycline and metronidazole A01AB13 tetracycline D06AA04 tetracycline J01AA07 tetracycline S01AA09 tetracycline S02AA08 tetracycline S03AA02 tetracycline J01RA08 tetracycline and oleandomycin	QA01AB13 tetracycline QA02BD02 lansoprazole, tetracycline and metronidazol QA02BD08 bismuth subcitrate, tetracycline and metronidazol QD06AA04 tetracycline QD06AA54 tetracycline, combinations QG01AA90 tetracycline QG51AA02 tetracycline QG51AG03 tetracycline, neomycin and sulfadimidine QJ01AA07 tetracycline QJ01AA20 combinations of tetracyclines QJ01RA08 tetracycline and oleandomycin QJ01RA90 tetracyclines, combinations with other antibacterials QJ51AA07 tetracycline QS01AA09 tetracycline QS02AA08 tetracycline QS03AA02 tetracycline
Tramadol	N02AX02 tramadol N02AJ14 tramadol and dexketoprofen N02AJ15 tramadol and other non-opioid analgesics N02AJ13 tramadol and paracetamol	QN02AJ13 tramadol and paracetamol QN02AJ14 tramadol and dexketoprofen QN02AJ15 tramadol and other non-opioid analgesics QN02AX02 tramadol QN06AJ13 tramadol and paracetamol QN06AJ14 tramadol and dexketoprofen QN06AJ15 tramadol and other non-opioid analgesics
Trimethoprim	J01EE02 sulfadiazine and trimethoprim J01EE05 sulfadimidine and trimethoprim J01EE07 sulfamerazine and trimethoprim J01EE01 sulfamethoxazole and trimethoprim J01EE03 sulfametrole and trimethoprim J01EE04 sulfamoxole and trimethoprim J01EA01 trimethoprim	QJ01EA01 trimethoprim QJ01EW03 sulfadimidine and trimethoprim QJ01EW09 sulfadimethoxine and trimethoprim QJ01EW10 sulfadiazine and trimethoprim QJ01EW11 sulfamethoxazole and trimethoprime QJ01EW12 sulfachlorpyridazine and trimethoprim QJ01EW13 sulfadoxine and trimethoprim QJ01EW14 sulfatroxazol and trimethoprim QJ01EW15 sulfamethoxypyridazine and trimethoprim QJ01EW16 sulfaquinoxaline and trimethoprim QJ01EW17 sulfamonomethoxine and trimethoprim QJ01EW18 sulfamerazine and trimethoprim QJ01EW30 combinations of sulfonamides and trimethoprim QJ01RA02 sulfonamides, combinations with other antibacterials excl. trimethoprim QJ51EA01 trimethoprim QJ51RE01 sulfadiazine and trimethoprim
Warfarin	B01AA03 warfarin	QB01AA03 warfarin
Venlafaxine	N06AX16 venlafaxine	QN06AX16 venlafaxine
Hydrochlorothiazide	C03AA03 hydrochlorothiazide C03AB03 hydrochlorothiazide and potassium C03AX01 hydrochlorothiazide, combinations C09BA01 captopril and diuretics C09BA02 analapril and diuretics C09BA03 lisinopril and diuretics C09BA04 perindopril and diuretics C09BA05 ramipril and diuretics C09BA06 quinapril and diuretics C09BA07 benazepril and diuretics C09BA08 cilazapril and diuretics C09BA09 fosinopril and diuretics C09BA12 delapril and diuretics C09BA13 moexipril and diuretics C09BA15 zofenopril and diuretics C07BB02 metoprolol and thiazides C07BB03 atenolol and thiazides	QC03AA03 hydrochlorothiazide QC03AB03 hydrochlorothiazide and potassium QC03AX01 hydrochlorothiazide, combinations QC03EA01 hydrochlorothiazide and potassium-sparing agents QC09BX03 ramipril, amlodipine and hydrochlorothiazide QC09DX01 valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide QC09DX03 olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide QC09XA52 aliskiren and hydrochlorothiazide QC09XA54 aliskiren, amlodipine and hydrochlorothiazide

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
	C07BB04 acebutolol and thiazides C07BB06 bevantolol and thiazides C07BB07 bisoprolol and thiazides C07BB12 nebivolol and thiazides C07BB52 metoprolol and thiazides, combinations C09BX03 ramipril, amlodipine and hydrochlorothiazide C09DA01 losartan and diuretics C09DA02 eprosartan and diuretics C09DA03 valsartan and diuretics C09DA04 irbesartan and diuretics C09DA06 candesartan and diuretics C09DA07 telmisartan and diuretics C09DA08 olmesartan medoxomil and diuretics C09DA09 azilsartan medoxomil and diuretics C09DA10 fimasartan and diuretics C09DX01 valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide C09DX03 olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide C03EA01 hydrochlorothiazide and potassium-sparing agents C09XA52 aliskiren and hydrochlorothiazide C09XA54 aliskiren, amlodipine and hydrochlorothiazide	
Nebivolol	C07AB12 nebivolol C07FB12 nebivolol and amlodipine C07BB12 nebivolol and thiazides	QC07AB12 nebivolol QC07BB12 nebivolol and thiazides QC07FB12 nebivolol and amlodipine
Olanzapine	N05AH03 olanzapine	QN05AH03 olanzapine
Citalopram escitalopram is s-enanthiomer of citalopram	N06AB04 citalopram N06AB10 escitalopram	QN06AB04 citalopram QN06AB10 escitalopram
Sertraline	N06AB06 sertraline	QN06AB06 sertraline
Acetylsalisylic acid	A01AD05 acetylsalicylic acid B01AC06 acetylsalicylic acid B01AC30 combinations N02BA01 acetylsalicylic acid M01BA03 acetylsalicylic acid and corticosteroids N02BA51 acetylsalicylic acid, combinations excl. psycholeptics B01AC56 acetylsalicylic acid, combinations with proton pump inhibitors N02BA71 acetylsalicylic acid, combinations with psycholeptics C10BX08 atorvastatin and acetylsalicylic acid C10BX12 atorvastatin, acetylsalicylic acid and perindopril C10BX06 atorvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril C07FX04 bisoprolol and acetylsalicylic acid N02AJ07 codeine and acetylsalicylic acid N02AJ02 dihydrocodeine and acetylsalicylic acid C07FX03 metoprolol and acetylsalicylic acid N02AJ18 oxycodone and acetylsalicylic acid C10BX02 pravastatin and acetylsalicylic acid C10BX05 rosuvastatin and acetylsalicylic acid C10BX01 simvastatin and acetylsalicylic acid C10BX04 simvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril C07FX02 sotalol and acetylsalicylic acid	QA01AD05 acetylsalicylic acid QB01AC06 acetylsalicylic acid QB01AC56 acetylsalicylic acid, combinations with proton pump inhibitors QC07FX02 sotalol and acetylsalicylic acid QC07FX03 metoprolol and acetylsalicylic acid QC07FX04 bisoprolol and acetylsalicylic acid QC10BX01 simvastatin and acetylsalicylic acid QC10BX02 pravastatin and acetylsalicylic acid QC10BX04 simvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril QC10BX06 atorvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril QC10BX08 atorvastatin and acetylsalicylic acid QC10BX12 atorvastatin, acetylsalicylic acid and perindopril QM01BA03 acetylsalicylic acid and corticosteroids QN02AJ02 dihydrocodeine and acetylsalicylic acid QN02AJ07 codeine and acetylsalicylic acid QN02AJ18 oxycodone and acetylsalicylic acid QN02BA01 acetylsalicylic acid QN02BA51 acetylsalicylic acid, combinations excl. psycholeptics QN02BA71 acetylsalicylic acid, combinations with psycholeptics QN06AJ07 codeine and acetylsalicylic acid QN06AJ18 oxycodone and acetylsalicylic acid
Omeprazole esomeprazole is s-enanthiomer of omeprazole	A02BC05 esomeprazole A02BD06 esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin M01AE52 naproxen and esomeprazole A02BC01 omeprazole	QA02BC01 omeprazole QA02BC05 esomeprazole QA02BD01 omeprazole, amoxicillin and metronidazole

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
	A02BD05 omeprazole, amoxicillin and clarithromycin A02BD01 omeprazole, amoxicillin and metronidazole	QA02BD05 omeprazole, amoxicillin and clarithromycin QA02BD06 esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin QM01AE52 naproxen and esomeprazole
Pantoprazole	A02BC02 pantoprazole A02BD04 pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin A02BD11 pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole	QA02BC02 pantoprazole QA02BD04 pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin QA02BD11 pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole
Esomeprazole	See omeprazole	
Xylometazoline	R01AA07 xylometazoline R01AB06 xylometazoline S01GA03 xylometazoline S01GA53 xylometazoline, combinations	QR01AA07 xylometazoline QR01AB06 xylometazoline QS01GA03 xylometazoline QS01GA53 xylometazoline, combinations
Mometasone	R03AK09 formoterol and mometasone D07AC13 mometasone D07XC03 mometasone R01AD09 mometasone R03BA07 mometasone	QD07AC13 mometasone QD07XC03 mometasone QR01AD09 mometasone QR03AK09 formoterol and mometasone QR03BA07 mometasone QS02CA91 mometasone and antiinfectives
Fluticasone	D07AC17 fluticasone R01AD08 fluticasone R03BA05 fluticasone R01AD12 fluticasone furoate R03BA09 fluticasone furoate R01AD58 fluticasone, combinations R03AK11 formoterol and fluticasone R03AK06 salmeterol and fluticasone R03AK10 vilanterol and fluticasone furoate R03AL08 vilanterol, umeclidinium bromide and fluticasone furoate	QD07AC17 fluticasone QR01AD08 fluticasone QR01AD12 fluticasone furoate QR01AD58 fluticasone, combinations QR03AK06 salmeterol and fluticasone QR03AK10 vilanterol and fluticasone furoate QR03AK11 formoterol and fluticasone QR03AL08 vilanterol, umeclidinium bromide and fluticasone furoate QR03BA05 fluticasone QR03BA09 fluticasone furoate
Cetirizine levocetirizine is the r-enanthiomer of cetirizine	R06AE07 cetirizine R06AE09 levocetirizine	QR06AE07 cetirizine QR06AE09 levocetirizine
Primidone	N03AA03 primidone	QN03AA03 primidone
Allopurinol	M04AA01 allopurinol M04AA51 allopurinol, combinations	QM04AA01 allopurinol QM04AA51 allopurinol, combinations
Gabapentin	N03AX12 gabapentin	QN03AX12 gabapentin
Levetiracetam	N03AX14 levetiracetam	QN03AX14 levetiracetam
Mesalazin	A07EC02 mesalazine	QA07EC02 mesalazine
Valsartan	C10BX10 rosuvastatin and valsartan C09CA03 valsartan C09DX02 valsartan and aliskiren C09DB01 valsartan and amlodipine C09DA03 valsartan and diuretics C09DB08 valsartan and lercanidipine C09DX04 valsartan and sacubitril C09DX01 valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide	QC09CA03 valsartan QC09DA03 valsartan and diuretics QC09DB01 valsartan and amlodipine QC09DB08 valsartan and lercanidipine QC09DX01 valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide QC09DX02 valsartan and aliskiren QC09DX04 valsartan and sacubitril QC10BX10 rosuvastatin and valsartan

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
Codeine	R05DA04 codeine N02AJ07 codeine and acetylsalicylic acid N02AJ08 codeine and ibuprofen N02AJ09 codeine and other non-opioid analgesics N02AJ06 codeine and paracetamol N02AA59 codeine, combinations excl. psycholeptics N02AA79 codeine, combinations with psycholeptics R05FA01 opium derivatives and mucolytics R05FA02 opium derivatives and expectorants	QN02AA59 codeine, combinations QN02AA79 codeine, combinations with psycholeptics QN02AJ06 codeine and paracetamol QN02AJ07 codeine and acetylsalicylic acid QN02AJ08 codeine and ibuprofen QN02AJ09 codeine and other non-opioid analgesics QN06AJ06 codeine and paracetamol QN06AJ07 codeine and acetylsalicylic acid QN06AJ09 codeine and other non-opioid analgesics QR05DA04 codeine
Irbesartan	C09CA04 irbesartan C09DB05 irbesartan and amlodipine C09DA04 irbesartan and diuretics	QC09CA04 irbesartan QC09DA04 irbesartan and diuretics QC09DB05 irbesartan and amlodipine
Clarithromycin	J01FA09 clarithromycin A02BD06 esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin A02BD07 lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin A02BD09 lansoprazole, clarithromycin and tinidazole A02BD05 omeprazole, amoxicillin and clarithromycin A02BD04 pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin A02BD11 pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole	QA02BD04 pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin QA02BD05 omeprazole, amoxicillin and clarithromycin QA02BD06 esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin QA02BD07 lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin QA02BD09 lansoprazole, clarithromycin and tinidazole QA02BD11 pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole QJ01FA09 clarithromycin
Eprosartan	C09CA02 eprosartan C09DA02 eprosartan and diuretics	QC09CA02 eprosartan QC09DA02 eprosartan and diuretics
Metformin	A10BA02 metformin A10BD17 metformin and acarbose A10BD13 metformin and alogliptin A10BD16 metformin and canagliflozin A10BD15 metformin and dapagliflozin A10BD20 metformin and empagliflozin A10BD22 metformin and evogliptin A10BD18 metformin and gemigliptin A10BD11 metformin and linagliptin A10BD05 metformin and pioglitazone A10BD14 metformin and repaglinide A10BD03 metformin and rosiglitazone A10BD10 metformin and saxagliptin A10BD07 metformin and sitagliptin A10BD02 metformin and sulfonylureas A10BD08 metformin and vildagliptin	QA10BA02 metformin QA10BD02 metformin and sulfonylureas QA10BD03 metformin and rosiglitazone QA10BD05 metformin and pioglitazone QA10BD07 metformin and sitagliptin QA10BD08 metformin and vildagliptin QA10BD10 metformin and saxagliptin QA10BD11 metformin and linagliptin QA10BD13 metformin and alogliptin QA10BD14 metformin and repaglinide QA10BD15 metformin and dapagliflozin QA10BD16 metformin and canagliflozin QA10BD17 metformin and acarbose QA10BD18 metformin and gemigliptin QA10BD20 metformin and empagliflozin QA10BD22 metformin and evogliptin
Florfenicol	No ATC code	QJ01BA90 florfenicol QJ51BA90 florfenicol
Tiamulin hydrogen fumarate	No ATC code	QJ01XQ01 tiamulin

API	List of available ATC codes for human use	List of available ATC codes for veterinary use
Tylosin	No ATC code	QJ01FA90 tylosin QJ51FA90 tylosin
Lincomycin	J01FF02 lincomycin	QJ01FF02 lincomycin QJ01FF52 lincomycin, combinations QJ51RF03 lincomycin, combinations with other antibacterials
Fenbendazole	P02CA06 fenbendazole	QP02CA06 fenbendazole QP52AC13 fenbendazole
Toltrazuril	No ATC code	QP51AJ01 toltrazuril QP51AJ51 toltrazuril, combinations QP52AX60 emodepside and toltrazuril
Carprofen	No ATC code	QM01AE91 carprofen
Emamectinbenzoate	No ATC code	QP54AA06 emamectin
Ivermectin	D11AX22 ivermectin P02CF01 ivermectin	QD11AX22 ivermectin QP54AA01 ivermectin QP54AA51 ivermectin, combinations QS02QA03 ivermectin
Oxazepam	N05BA04 oxazepam	QN05BA04 oxazepam
Temazepam	N05CD07 temazepam	QN05CD07 temazepam
Oxycodone	N02AA05 oxycodone N02AA05 oxycodone N02AJ18 oxycodone and acetylsalicylic acid N02AJ19 oxycodone and ibuprofen N02AA55 oxycodone and naloxone N02AA56 oxycodone and naltrexone N02AJ17 oxycodone and paracetamol	QN02AA05 oxycodone QN02AA55 oxycodone and naloxone QN02AA56 oxycodone and naltrexone QN02AJ17 oxycodone and paracetamol QN02AJ18 oxycodone and acetylsalicylic acid QN02AJ19 oxycodone and ibuprofen

Human consumption data in kg/year for Estonia, Finland, Germany, Latvia and Sweden.

	Estonia			Finland			Germany*			Latvia			Sweden		
Compound/year	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**
17-α-ethinyl estradiol (EE2)	0.027	0.027	0.023	1.8	1.6	1.6	414.0	381.9	356.2	0.3	0.3	0.3	1.5	1.5	1.4
17-β-estradiol (E2)	-	-	-	53.3	52.1	52.1	469.8	431.2	430.2	-	-	-	1.5	1.5	1.4
α-Estradiol	-	-	-							27.4	27.1	28.0	-	-	-
Amlodipine	148.5	160.6	173.2	582.3	606.5	621.9	9180.0	9532.0	9705.0	203.0	220.8	246.6	876.0	943.6	1015.0
Atenolol	31.3	28.6	25.4	376.8	350.3	316.8	4050.0	3375.0	3075.0	25.8	24.9	22.1	2568.7	2560.4	2231.7
Atorvastatin	154.0	171.7	195.4	1468.7	1589.4	1787.0	8900.0	12420.0	15378.0	595.5	639.4	729.2	3243.9	4002.8	4823.9
Bezafibrate	-	-	-	81.0	78.6	78.2	9000.0	8400.0	7020.0	-	-	-	336.2	314.3	296.6
Bisoprolol	6.6	8.6	10.7	795.9	785.7	783.6	9010.0	9040.0	8970.0	146.1	150.0	158.2	286.5	306.9	323.0
Caffeine	117.4	125.1	132.1	170.8	7.1	0.3	492.0	492.0	492.0	736.5	715.4	754.6	255.0	121.9	67.7
Candesartan	44.8	46.6	55.6	597.3	644.5	702.6	9376.0	10512.0	11492.9	14.7	16.8	21.7	1210.3	1342.0	1470.2
Carbamazepine	1053.2	1034.2	1019.1	3240.9	3071.1	2909.7	39000.0	37000.0	33900.0	1351.4	1386.5	1538.5	5818.0	5600.5	5349.1
Ciprofloxacin	379.5	347.1	325.0	461.8	175.1	234.1	27000.0	26000.0	17300.0	656.4	655.9	663.4	2751.8	2713.0	2555.4
Diclofenac	1496.3	1519.7	1511.73	2317.2	2511.6	2561.0	29100.0	26600.0	24860.0	1973.8	1942.0	1943.6	2923.0	2805.0	2685.0
Dipyridamole	0.05	0	0.05	4202.5	3564.4	4015.6	1480.0	560.0	0	0.15	0.2	0.3	1921.6	1705.6	1476.0
Doxycycline	1647.2	1601.6	1420.1	514.2	507.8	436.8	4600.0	4500.0	4330.0	168.2	168.8	165.7	490.8	453.6	456.4
Enalapril	159.1	141.9	127.0	822.8	790.6	750.7	6190.0	5730.0	4721.0	186.9	164.8	148.4	1977.2	1965.9	1945.6

	Estonia			Finland			Germany*			Latvia			Sweden		
Compound/year	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**
Erythromycin	1.5	1.6	1.4	111.6	28.8	2.7	15855.0	14865.0	12945.0	47.5	39.0	36.2	582.7	548.1	504.5
Estriol (E3)	35.5	29.6	26.2	2.6	2.7	2.6	466.0	476.0	492.6	0.02	0.03	0.03	8.14	8.11	7.9
Estrone (E1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fexofenadine	-	-	-	616.3	626.8	673.7	2400.0	2520.0	2340.0	0.2	0.10	0.0	500.6	531.7	573.5
Fluconazole	15.5	15.3	15.2	130.9	122.4	114.3	420.0	440.0	440	24.7	22.9	23.1	185.5	190.2	183.4
Furosemide	100.5	97.8	90.2	2999.1	2956.9	2894.0	15560.0	14360.0	0	85.8	78.0	74.5	5054.8	4969.7	4847.4
Gemfibrozil	-	-	-	86.5	74.4	67.6	-	-	-	-	-	-	888.5	838.5	762.1
Ibuprofen	15229.6	15282.5	14976.9	120077.8	124173.6	120408.8	337020.0	346860.0	335913.0	20263.7	20599.4	20239.0	105806.5	119260.9	12372.6
Ketoprofen	210.6	230.3	239.2	428.3	388.2	325.3	235.6	199.4	181.3	92.2	82.5	78.71	1781.5	1803.8	1817.4
Losartan	196.8	170.9	162.1	5213.1	5336.3	5793.8	11100.0	10700.0	9830.0	188.9	194.8	198.4	6011.1	6660.0	7425.0
Metoprolol	1666.9	1708.8	1789.2	4193.9	3843.5	3671.2	146550.0	143400.0	138615.0	1432.9	1395.4	1350.3	11146.6	11203.1	11197.3
Naproxen	1720.3	1876.8	2094.7	7696.1	7831.1	7658.5	15500.0	16500.0	19500.0	744.6	766.6	775.3	21233.6	22138.6	21932.0
Norethisterone	0.5	0.5	0.5	18.6	18.6	19.3	109.1	97.1	87.0	1.2	1.2	1.1	16.0	14.9	13.6
Norfloxacin	89.9	78.0	71.2	5.4	0	0	240.0	480.0	344.0	107.9	99.1	94.5	27.6	21.7	18.0
Ofloxacin	3.8	3.6	3.6	17.1	14.5	0.7	22400.0	22000.0	22480.0	31.0	27.6	21.1	0.0	0.0	0.0
Paracetamol	16803.6	18756.7	20390.9	193125.7	205275.7	216904.1	33000.0	33000.0	31200.0	14649.5	14762.2	15272.3	543929.4	556213.8	540486.0
Progesterone	15.2	24.87	36.9	124.8	119.9	111.7	1785.0	2082.5	2870.9	104.4	117.3	126.0	122.8	126.0	133.3
Quetiapine	417.9	430.9	465.6	4324.2	4187.8	4247.9	22800.0	23600.0	23880.0	424.8	447.0	514.3	4301.0	4029.6	4131.4

	Estonia			Finland			Germany*			Latvia			Sweden		
Compound/year	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**
Ramipril	84.7	82.4	81.3	363.2	368.5	369.0	11550.0	11780.0	11868.8	55.9	56.0	57.1	255.3	253.0	249.6
Risperidone	1.5	1.5	1.5	19.5	18.2	17.1	185.0	185.0	185.5	3.3	3.3	3.3	15.2	15.1	14.8
Simvastatin	94.4	88.6	82.6	2673	2435.7	2327.3	41760.0	40980.0	38934.0	9.7	8.8	7.7	4505.3	4082.1	3694.8
Sotalol	121.2	109.8	97.6	186.3	176.1	143.5	2560.0	2240.0	1920.0	46.1	55.5	71.4	404.1	331.0	271.8
Sulfadiazine	63.7	90.9	90.1	384.9	397.6	363.8	3000.0	3000.0	3200.0	2.7	2.5	2.4	0.7	0.1	0.6
Sulfamethoxazole	347.4	329.6	543.7	338.6	405.3	422.3	16960.0	16480.0	16800.0	1048.0	1010.1	1016.1	0.0	0.0	0.0
Telmisartan	1055.2	1014.7	1010.0	1131.2	1132.8	1167.0	6840.0	7036.0	6832.0	498.9	486.9	543.4	51.4	52.2	52.1
Testosterone	1.68	1.84	1.91	126.8	110.3	115.2	2148.0	2376.0	2556.0	4.0	3.9	4.5	264.0	280.0	288.4
Tetracycline (lymecycline)	0.51	0.1	0.2	1268.9	1065.7	923.2	50000.0	49000.0	46000.0	1.8	2.6	2.4	304.9 (2716)	273.1 (2680)	232.5 (2659)
Tramadol	314.7	318.0	332.3	1761.4	1712.5	1700.8	22530.0	21420.0	20370.0	363.6	349.3	367.3	3933.1	3502.6	3022.1
Trimethoprim	82.3	86.2	82.1	959.7	918.6	854.1	4760.0	4640.0	4720.0	224.5	205.7	205.6	220	185	170
Warfarin	27.1	25.4	23.0	264.0	242.5	223.7	27.0	24.75	23.25	29.2	30.1	31.1	262.9	233.6	204.4
Venlafaxine	103.1	115.6	127.8	1941.8	1917.5	2028.2	18530.0	18990.0	19600.0	48.2	57.3	64.1	3415.5	3547.9	3692.1
Hydrochlorothiazide	282.8	257.2	250.7	2119.5	2049.1	2004.8	56177.5	51602.5	53757.5	269.1	259.7	265.1	551.8	552.6	549.9
Nebivolol	46.2	48.5	51.1	15.4	16.4	17.1	895.0	925.0	938.5	48.5	52.9	58.6	0.0	0.0	0.0
Olanzapine	8.7	8.9	9.4	117.9	121.7	118.3	400.0	420.0	437.0	8.4	9.8	11.1	678.2	780.9	844.5
Citalopram (Escitalopram)	14.52	14.2	13.7	482.1 (276.6)	435.5 (286.6)	399.6 (308.0)	6136.0 (863.0)	5800.0 (1035)	5500.0 (1187.0)	9.00	10.1	11.0	1396.0 (293.6)	1292.2 (333.2)	1173.1 (375.6)
Sertraline	72.4	86.7	94.8	719.1	720.1	792.5	5920.0	6670.0	7550.0	32.2	34.4	40.0	4640.2	5009.4	5330.0

	Estonia			Finland			Germany*			Latvia			Sweden		
Compound/year	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**
Acetylsalisylic acid	11004.3	10437.8	10175.4	28 250.4	26 696.9	24 916.4	1600666.7	1631000.0	1605566.7	10146.5	9940.5	10093.5	55604.6	52248.1	50658
Omeprazole/ esomeprazole	252.2	264.3	262.8	1357.3	1352.4	1296.8	17280.0	16380.0	14602.0		384.4	390.4	5776.5	6120.2	6400.0
Pantoprazole	140.8	172.7	196.7	2312.4	2449.8	2588.9	52240.0	55880.0	54174.0	201.8	218.0	236.2	288.0	326.2	363.1
Esomeprazole	139.2	159.9	181.7				3360.0	3620.0	3610.0	59.5	73.1	88.3	-	-	-
Xylometazoline	11.7	12.5	15.8	13.5	15.3	16.0	111.2	112.0	101.6	10.5	9.4	9.7	67.6	74.0	89.8
Mometasone	-	-	-	10.6	11.0	10.8	88.9	97.3	38.7	1.5	1.7	1.9	34.2	34.7	35.1
Fluticasone	0.3	0.3	0.3	14.2	14.6	14.5				1.4	1.3	1.2	3.0	3.4	3.5
Cetirizine (Levocetirizine) ((hydroxyzine))	32.2	33.9	35.8	488.3 (49.2	478.5 (48.9)	536.1 (45.6)	132.0 (68.5)	141.0 (61.0)	155.0 (58.5)	19.1	20.8	20.7	357.0	358.6	363.6
Primidone	34.0	34.8	30.4	-	-	-	5462.5	5362.5	5125.0	2.5	2.6	2.5	1.9	1.9	2.1
Allopurinol	760.2	863.9	993.0	2798.2	2812.5	2821.0	133600.0	132400.0	130080.0	617.4	686.7	812.5	4453.5	4707.2	4991.4
Gabapentin	657.1	776.7	958.2	6826.0	8090.4	9709.9	82800.0	82800.0	82800.0	1806.6	2081.0	2565.0	12984.3	14851.2	16676.6
Levetiracetam	227.8	282.1	323.1	6262.5	6738.3	7292.3	117000.0	126000.0	133950.0	194.4	262.4	332.3	7518.9	8388.0	9306.8
Mesalazin	663.8	778.3	844.9	18427.2	19037.4	19857.8	106500.0	108000.0	110100.0	371.6	450.2	553.9	29443.7	30911.8	32131.4
Valsartan	346	331	317	4441.1	4527.9	4702.2	80376.0	88008.0	94112.0	314.0	335.7	357.3	1345.3	1367.5	1417.2
Codeine	121.5	144.8	176.6	1725.5	1622.8	1568.3	720.0	610.0	630.0	51.3	57.9	72.7	1750.7	1641.8	1504.3
Irbesartan	0	0	0	-	-	-	19950.0	19005.0	18015.0	34.3	29.6	26.3	1188	1151	1087
Clarithromycin	435.3	393.9	406.0.04	245.6	215.1	185.9	12000.0	10500.0	10500.0	444.1	435.7	469.3	630.1	638.5	615.2

	Estonia			Finland			Germany*			Latvia			Sweden		
Compound/year	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2016**	**2017**
Eprosartan	3.04	2.57	1.56	1124.0	1037.2	968.9	10800.0	7800.0	4800.0	2.6	2.7	2.2	93.8	80.8	71.8
Metformin	21710.8	22813.7	23857.5	149 405.8	151 083.9	147 566.6	1584000.0	1624000.0	1640000.0	27974.0	29127.2	30617.9	110573.0	114807.2	118190.0
Lincomycin										19.1	16.3	9.9			
Ivermectin	-	-	-	0.4	1.9	2.7	20.40	75.60	82.80	-	0.01	0.3			
Oxazepam	1.0	1.1	1.2	565.6	535.0	512.0				23.1	20.2	19.0	0.6	0.6	0.5
Temazepam	-	-	-	346.2	306.1	270.3				-	-	-			
Oxycodone	9.6	11.7	13.1	247.6	254.3	263.5				0.0	0.0	0.0	586	635	654

*only reimbursed medicines included

Annex 3. Environmental levels of APIs in inland and coastal waters

Surface water sampling sites and the number of samples (sampling times) in each of them are listed below.

Estonia	Code	Short name	Site description	Samples
	EE1	Pärnu1	Pärnu river after river Esna, before city of Paide	2
	EE2	Pärnu2	Pärnu river, Jändja, SJA6245000	2
	E-BSE0	Pärnu3	Pärnu river in Pärnu by Tallinn road bridge, SJB1092000 (river mouth)	1
	E-BSE1	Pärnu bay	Pärnu bay, middle depth	1
Poland	**Code**	**Short name**	**Site description**	
	PL2	Rokitnica1	Rokitnica river, upstream Błonie WWTP	2
	PL1	Rokitnica2	Rokitnica river, downstream Błonie WWTP	2
	PL-BSE	Vistula mouth	Vistula River, Kiezmark	2
Germany	**Code**	**Short name**	**Site description**	
	DE1	Tollense1	Tollense river, upstream WWTP Neubrandenburg	2
	DE2	Tollense2	Tollense river, downstream WWTP Neubrandenburg	2
	D-BSE1	Peene	Estuary of Tollense river (BSE)	2
	DE3	Warnow1	Warnow river, upstream Rostock	2
	D-BSE2	Warnow2	Estuary of Warnow river, BSE	2
Latvia	**Code**	**Short name**	**Site description**	
	LV1	Mēmele	Mēmele, 0.5 km below Skaistkalne	2
	LV2	Mūsa	Mūsa river, Latvia - Lithuania border	2
	LV3	Driksa1	Driksa river, upstream Jelgava	2
	LV4	Driksa2	Driksa river, downstream Jelgava	2
	LV5	Pupla1	Pupla river, upstream Olaine	2
	LV6	Pupla2	Pupla river, downstream Olaine	2
	LV7	Lielupe	Lielupe, 0.5 km below Kalnciems	2
	LV-BSE	Riga	Riga coast, site at/close to outlet pipe of WWTP, sampling depths 1-m (Riga-s) and 12-m (close to bottom; Riga_b)	2 x 2
Sweden	**Code**	**Short name**	**Site description**	
	SE1	Vättern	Upstream from the other sites. No WWTP close to sampling point, but there are WWTPs in the drainage area.	2
	SE2	Boren	Downstream from WWTP in Motala. Upstream sample for Glan, Dovern and Bråviken.	2
	SE3	Svartån	Downstream from a large drainage area with several WWTPs. Upstream sample for lake Roxen	2
	SE4	Stångån upstr.	Upstream WWTP in Linköping but influenced by other WWTPs further upstream the drainage area.	2
	SE5	Stångån-Roxen	Downstream WWTP in Linköping at the outlet to lake Roxen.	2
	SE6	Dovern	Downstream WWTP in Finspång, upstream from Glan.	2
	SE7	Glan	Downstream sample from Vättern and Boren. Upstream sample from Bråviken. No WWTP effluent directly to this large lake.	2
	SE-BSE	Bråviken	BSE, downstream WWTP in Norrköping; Pampusfjärden, sampling depth 1-m	2
Finland	**Code**	**Short name**	**Site description**	
	FI1	Vantaa1	Vantaa 68,2, located 68 km up from river mouth; upstream WWTP Kalteva, but site may be nfluenced by a WWTP 20 km upstream	3
	FI2	Vantaa2	Vantaa 64,8 (65 km up from river mouth); downstream WWTP Kalteva	3
	FI3	Vantaa3	Vantaa 44,1 (44 km up from river mouth); downstream from WWTPs Kalteva and Nurmijärvi	3
	FI4	Luhtaj.	Luhtajoki, a tributary, which runs to river Vantaa between Vantaa3 & Vantaa4; downstream WWTP Klaukkala and the landfill site Metsä-Tuomela	1
	FI5	Vantaa4	Vantaa 4,2 (ca 4 km up from river mouth)	3
	FI6	Matins	Matinsilta, estuary site close to river mouth, sampling at 1-m from surface; sampes taken from a bridge over the estuary bay / from icehole in winter	3
	FI7	Vanhank.	Vanhankaupunginselkä; estuary area for river Vantaa, sampling site about 2 km from river mouth, sampling at 1-m depth	2
	FI-BSE1	WWTP pipe	Helsinki coast at the outlet of WWTP Viikinmäki pipe (16 km long pipe) in the bottom; sampling at mid-depth	1
	F-BSE2	Katajaluoto	"Katajaluoto 125", a coastal site about a nautical mile from the WWTP outlet; sampling depths 1-m (surface), midle-depth and 1-m from bottom	2 x 3

Measured API concentrations in the 81 surface water samples are presented in the following tables.

Estonia 1/2	Site code		EE1	EE1	EE2	EE2	E-BSE0	E-BSE1
	Surface water type		river	River	River	river	river mouth	sea
	Date	dd.mm.yy	6.12.17	4.6.18	6.12.17	4.6.18	13.12.17	6.6.18
	N cordinates	L-Est 97	58.883306		58.753609		58.389707	58.355054
	E cordinates	L-Est 97	25.57894		25.321941		24.496484	24.42677
API	**API group**	**Unit**	**Pärnu1**		**Pärnu2**		**Pärnu3**	**Pärnu bay**
Amlodipine	Antihypertensives	ng/L	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<0.003	1.7
Atenolol	Other cardiovascular med.	ng/L	<12	<12	<12	<12	<8.0	<8.0
Atorvastatin	Metabolic disease med.	ng/L	<15	<15	<15	<15	N/A	N/A
Bezafibrate	Metabolic disease med.	ng/L	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.40	<0.40
Bisoprolol	Other cardiovascular med.	ng/L	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	<0.21	<0.21
Caffeine	Other	ng/L	46	18	160	6.6	2.5	<0.24
Candesartan	Antihypertensives	ng/L	<0.68	2.1	<0.68	<0.68	<0.22	<0.22
Carbamazepine	Antiepileptics	ng/L	1.0	3.4	2.3	26	0.56	1.2
Carprofen	Veterinary medicines	ng/L	<0.77	<0.77	9.8	<0.77	<0.58	<0.58
Cetirizine	Asthma and allergy med.	ng/L	0.25	0.53	0.28	<0.11	0.04	0.2
Ciprofloxacin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	<35	<35
Citalopram	Psycopharmaceuticals	ng/L	0.32	<0.06	0.56	3.7	<0.04	<0.04
Clarithromycin	Antibiotics	ng/L	5.0	<1.0	3.5	<1.0	<0.33	<0.33
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	N/A	<0.07	N/A	<0.07	0.08	<0.01
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	11	11	53	28	3.3	<0.34
Dipyridamole	Other cardiovascular med.	ng/L	<1,1	<1.1	<1.1	<1.1	<0.67	<0.67
Emamectin	Veterinary medicines	ng/L	1.0	<0.09	0.42	<0.09	<0.02	1.2
Enalapril	Antihypertensives	ng/L	<2,8	<2.8	<2.8	<2.8	N/A	N/A
Eprosartan	Antihypertensives	ng/L	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	N/A	N/A
Erythromycin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	<0.92	<0.92
Estrone (E1)	Hormones	ng/L	<0.70	<0.70	<0.70	<0.70	0.80	1.7
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/L	0.13	<0.07	0.10	<0.07	<0.03	<0.03
Fexofenadine	asthma and allergy med.	ng/L	<0.09	0.85	<0.09	0.21	N/A	N/A
Fluconazole	Antibiotics	ng/L	0.90	<0.05	<0.05	6.2	<0.25	<0.25
Fluticasone	Asthma and allergy med.	ng/L	0.08	<0.06	<0.06	<0.06	<0.002	<0.002
Gabapentin	Antiepileptics	ng/L	280	<0.88	50	<0.88	N/A	N/A
Gemfibrozil	Metabolic disease med.	ng/L	3.1	<1.5	<1.5	<1.5	0.84	<0.02
Irbesartan	Antihypertensives	ng/L	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.02	<0.02
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	1.4	<0.72	2.1	<0.72	<0.38	<0.38
Levetiracetam	Antiepileptics	ng/L	3.9	9.5	5.3	120	<5.4	<5.4
Lincomycin	Antibiotics	ng/L	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.04	<0.04
Losartan	Antihypertensives	ng/L	0.20	<0.14	0.17	<0.14	<0.02	0.17
Mesalazine	Gastrointestinal disease m.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	157	33
Metformin	Metabolic disease med.	ng/L	23	<0.24	83	78	87	9.1
Metoprolol	Other cardiovascular med.	ng/L	1.1	<0.54	6.0	6.1	<0.35	<0.35
Mometasone furoate	Asthma and allergy med.	ng/L	10	28	<1.3	<1.3	<0.29	<0.29
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	5.3	1.0	9.7	1.6	12	1.3
Nebivolol	Other cardiovascular med.	ng/L	1.3	<0.052	0.84	<0.052	0.17	1.9
Norethisterone	Hormones	ng/L	<0.08	<0.080	1.3	0.39	<0.04	<0.04
Ofloxacin	Antibiotics	ng/L	<10	<10	<10	<10	<4.2	<4.2
Oxazepam	Psycopharmaceuticals	ng/L	N/A	<0.033	N/A	1.2	0.11	<0.03
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	N/A	<0.042	N/A	2.0	<0.03	<0.03
Primidone	Antiepileptics	ng/L	<1,4	<1.37	<1.37	<1.37	<0.71	<0.71
Progesterone	Hormones	ng/L	1.4	<0.086	0.11	<0.086	<0.03	<0.03
Quetiapine	Psycopharmaceuticals	ng/L	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.01	<0.01
Ramipril	Antihypertensives	ng/L	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	N/A	N/A
Sertraline	Psycopharmaceuticals	ng/L	0.39	<0.04	0.40	5.0	<0.03	<0.03
Simvastatin	Metabolic disease med.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	<0.02	<0.02
Sotalol	Other cardiovascular med.	ng/L	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	<0.68	<0.68
Sulfadiazine	Antibiotics	ng/L	<17	<17	<17	<17	N/A	N/A
Telmisartan	Antihypertensives	ng/L	4.3	18	4.9	9.4	N/A	N/A
Temazepam	Psycopharmaceuticals	ng/L	N/A	<0.36	N/A	<0.36	<0.34	<0.34
Testosterone	Hormones	ng/L	<0.08	<0.080	0.10	<0.080	<0.05	<0.05
Tetracycline / Doxycycline	Antibiotics	ng/L	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	4.9	<3.2

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Estonia 2/2	Site code		EE1	EE1	EE2	EE2	E-BSE0	E-BSE1
	Surface water type		river	River	River	river	river mouth	sea
	Date	dd.mm.yy	6.12.17	4.6.18	6.12.17	4.6.18	13.12.17	6.6.18
	N cordinates	L-Est 97	58.883306		58.753609		58.389707	58.355054
	E cordinates	L-Est 97	25.57894		25.321941		24.496484	24.42677
API	**API group**	**Unit**	**Pärnu1**		**Pärnu2**		**Pärnu3**	**Pärnu bay**
Tiamulin	Veterinary medicines	ng/L	0.56	<0.079	0.45	<0.079	<0.01	0.22
Toltrazuril	Veterinary medicines	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<3.60	<3.60
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.39	0.93	0.60	18	0.08	<0.02
Trimethoprim	Antibiotics	ng/L	<0.37	<0.37	0.69	1.2	<0.17	0.39
Tylosin	Veterinary medicines	ng/L	20	<3.7	20	<3.7	<1.9	<1.9
Valsartan	Antihypertensives	ng/L	<6.4	<6.4	<6.4	<6.4	N/A	N/A
Warfarin	Other cardiovascular med.	ng/L	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.58	<0.58
Venlafaxine	Psycopharmaceuticals	ng/L	0.16	0.21	0.25	13	<0.03	<0.03
Xylometazoline	Asthma and allergy medi.	ng/L	1.8	<0.05	1.8	<0.05	<0.19	<0.19
Sum concentration		ng/L	424	93	418	325	268	50
Number of detected / analysed APIs			28/54	12/58	28/54	18/58	14/53	11/53

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as “<” and LOQ

Poland	Site code		PL2	PL2	PL1	PL1	PL-BSE	PL-BSE
	Surface water type		River	river	river	river	estuary	estuary
	Date	dd.mm.yy	29.11.17	18.7.18	29.11.17	18.7.18	21.11.17	23.7.18
	N coordinates	WGS84	52.195026		52.198344		54.256980	
	E coordinates	WGS84	20.609962		20.604209		18.946839	
API	**API group**	**Unit**	**Rokitnica1**		**Rokitnica2**		**Vistula mouth**	
Amlodipine	Antihypertensives	ng/L	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<0.003	1.8
Atenolol	Other cardiovascular med.	ng/L	<12	<12	52	<12	<8.0	<8.0
Atorvastatin	Metabolic disease med.	ng/L	210	17	<15	<15	N/A	N/A
Bezafibrate	Metabolic disease med.	ng/L	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.40	<0.40
Bisoprolol	Other cardiovascular med.	ng/L	2.7	15	52	16	0.49	<0.21
Caffeine	Other	ng/L	400	41	<0.75	32	5.8	7.9
Candesartan	Antihypertensives	ng/L	12	<0.68	19	<0.68	1.1	<0.22
Carbamazepine	Antiepileptics	ng/L	35	320	920	920	9.2	60
Carprofen	Veterinary medicines	ng/L	2.8	1.8	8.2	2.5	<0.58	<0.58
Cetirizine	Asthma and allergy med.	ng/L	11	110	310	240	3.1	17
Ciprofloxacin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	<35	<35
Citalopram	Psycopharmaceuticals	ng/L	4.1	2.9	24	26	0.20	0.46
Clarithromycin	Antibiotics	ng/L	19	8.3	590	65	0.38	0.59
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.65	2.3	9.4	2.6	0.26	0.11
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	62	730	2200	2100	12	1.3
Dipyridamole	Other cardiovascular med.	ng/L	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<0.67	<0.67
Emamectin	Veterinary medicines	ng/L	0.54	<0.09	0.17	<0.09	<0.02	1.6
Enalapril	Antihypertensives	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	N/A	N/A
Eprosartan	Antihypertensives	ng/L	<0.22	<0.22	0.23	<0.22	N/A	N/A
Erythromycin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	8.4	<0.92
Estrone (E1)	Hormones	ng/L	<0.70	2.8	<0.70	1.8	0.25	<0.17
Fenbendazole	Veterinary medicines	ng/L	0.23	<0.07	0.25	<0.07	<0.03	<0.03
Fexofenadine	Asthma and allergy med.	ng/L	21	350	340	520	N/A	N/A
Fluconazole	Antibiotics	ng/L	6.9	130	280	270	3.5	7.4
Fluticasone	Asthma and allergy med.	ng/L	<0.06	<0.06	0.27	<0.06	0.02	<0.002
Gabapentin	Antiepileptics	ng/L	35	600	1900	1200	N/A	N/A
Gemfibrozil	Metabolic disease med.	ng/L	<1.5	4.3	73	2.5	1.4	2.3
Irbesartan	Antihypertensives	ng/L	0.20	7.0	0.80	3.1	1.5	0.12
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	12	2.4	280	3.0	0.45	3.9
Levetiracetam	Antiepileptics	ng/L	<3.5	<3.5	60	<3.5	<5.4	<5.4
Lincomycin	Antibiotics	ng/L	0.24	2.6	7.0	9.4	0.55	0.57
Losartan	Antihypertensives	ng/L	3.5	97	110	44	0.6	0.78
Mesalazine	Gastrointestinal disease m.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	<0.82	71
Metformin	Metabolic disease medi.	ng/L	220	220	290	330	11	80
Metoprolol	Other cardiovascular m.	ng/L	4.6	50	290	170	1.9	<0.35
Mometasone furoate	Asthma and allergy med.	ng/L	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	0.36	<0.29
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	27	8.2	56	5.7	1.4	1.8
Nebivolol	Other cardiovascular medi.	ng/L	1.2	<0.052	2.2	0.34	0.02	1.7
Norethisterone	Hormones	ng/L	0.70	<0.080	<0.080	<0.080	<0.04	1.2
Ofloxacin	Antibiotics	ng/L	61	<10	36	<10	<4.2	<4.2
Oxazepam	Psycopharmaceuticals	ng/L	<0.033	3.9	14	12	0.2	0.92
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.17	<0.042	1.2	<0.042	<0.03	<0.03
Primidone	Antiepileptics	ng/L	2.0	31	11	12	<0.71	1.5
Progesterone	Hormones	ng/L	0.89	<0.086	0.75	<0.086	<0.03	<0.03
Quetiapine	Psycopharmaceuticals	ng/L	1.2	<0.15	0.64	<0.15	0.2	<0.01
Ramipril	Antihypertensives	ng/L	<0.72	18	11	3.64	N/A	N/A
Sertraline	Psycopharmaceuticals	ng/L	0.78	<0.04	5.6	5.40	0.03	<0.03
Simvastatin	Metabolic disease med.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	0.11	<0.02
Sotalol	Other cardiovascular med.	ng/L	7.3	94	190	91	2.3	1.3
Sulfadiazine	Antibiotics	ng/L	<17	<17	<17	<17	N/A	N/A
Telmisartan	Antihypertensives	ng/L	99	1200	2800	2500	N/A	N/A
Temazepam	Psycopharmaceuticals	ng/L	1.1	7.1	12	12	<0.34	2.4
Testosterone	Hormones	ng/L	0.48	<0.080	0.40	<0.080	<0.05	<0.05
Tetracycline/ Doxycycline	Antibiotics	ng/L	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	<3.17	3.4
Tiamulin	Veterinary medicines	ng/L	0.21	<0.079	0.11	<0.079	0.01	0.52
Toltrazuril	Veterinary medicines	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<3.60	<3.60
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	10	320	550	690	3.7	8.5
Trimethoprim	Antibiotics	ng/L	<0.37	<0.37	54	25	<0.17	0.26
Tylosin	Veterinary medicines	ng/L	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<1.9	<1.9
Valsartan	Antihypertensives	ng/L	40	45	30	24	N/A	N/A
Warfarin	Other cardiovascular med.	ng/L	<0.87	<0.87	<0.87	1.1	<0.58	<0.58
Venlafaxine	Psycopharmaceuticals	ng/L	2.9	34	120	100	0.72	<0.03
Xylometazoline	Asthma and allergy medi.	ng/L	0.43	1.1	3.8	2.0	<0.19	<0.19
Sum concentration		ng/L	1319	4477	11715	9442	71	278
Number of detected / analysed APIs			40/58	32/58	45/58	35/58	31/53	27/53

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Germany (1/2)		DE1	DE1	DE2	DE1	D-BSE1	D-BSE1
Surface water type		River	river	River	river	estuary	estuary
Date	dd.m.yy	21.2.18	23.5.18	21.2.18	23.5.18	21.2.18	23.5.18
N coordinates	WGS84	53.56597		53.5722		53.865681	
E coordinates	WGS84	13.23787		13.23409		13.828045	
API	**Unit**	**Tollense1**		**Tollense2**		**Peene**	
Amlodipine	ng/L	<7.7	<7.7	<7.74	<7.7	0.02	5.0
Atenolol	ng/L	<12	<12	<12	<12	<8.0	<8.0
Atorvastatin	ng/L	<15	<15	<15	16	N/A	N/A
Bezafibrate	ng/L	<0.83	<0.83	8.3	10	<0.40	<0.40
Bisoprolol	ng/L	<0.52	<0.52	20	40	0.58	<0.21
Caffeine	ng/L	300	74	280	79	13	20
Candesartan	ng/L	13	<0.68	15	12	1.6	<0.22
Carbamazepine	ng/L	3.2	2.9	52	190	7.3	26
Carprofen	ng/L	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77	<0.58	<0.58
Cetirizine	ng/L	0.13	<0.11	6.3	50	1.8	6.3
Ciprofloxacin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	<35	<35
Citalopram	ng/L	0.67	<0.06	11	15	0.25	0.36
Clarithromycin	ng/L	<1.0	<1.0	46	27	0.61	<0.33
Codeine	ng/L	0.16	<0.07	1.1	0.8	0.08	0.18
Diclofenac	ng/L	4.0	<1.2	330	350	6.7	0.41
Dipyridamole	ng/L	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<0.67	0.92
Emamectin	ng/L	0.21	<0.09	0.19	<0.09	<0.02	7.2
Enalapril	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	N/A	N/A
Eprosartan	ng/L	<0.22	<0.22	2.6	0.88	N/A	N/A
Erythromycin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	9.8	<0.92
Estrone (E1)	ng/L	<0.70	<0.70	<0.70	2.7	0.69	2.6
Fenbendazole	ng/L	0.10	<0.07	0.13	<0.07	<0.03	0.51
Fexofenadine	ng/L	0.21	<0.09	7.4	51	N/A	N/A
Fluconazole	ng/L	<0.05	<0.05	11	12	1.9	3.3
Fluticasone	ng/L	0.11	<0.06	0.08	<0.06	<0.002	<0.002
Gabapentin	ng/L	27	31	310	670	N/A	N/A
Gemfibrozil	ng/L	11	1.8	11	1.8	<0.02	<0.02
Irbesartan	ng/L	0.08	<0.06	30	110	0.55	0.86
Ketoprofen	ng/L	<0.72	<0.72	2.13	<0.72	<0.38	<0.38
Levetiracetam	ng/L	7.0	<3.52	12	45	<5.43	<5.43
Lincomycin	ng/L	<0.10	<0.10	0.22	<0.10	0.13	0.52
Losartan	ng/L	0.50	<0.14	10	12	0.2	0.28
Mesalazine	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	5.8	150
Metformin	ng/L	11	26	160	570	9.1	58
Metoprolol	ng/L	1.2	<0.54	67	120	1.6	<0.35
Mometasone furoate	ng/L	1.8	<1.3	<1.3	<1.3	<0.29	<0.29
Naproxen	ng/L	<0.57	2.7	27	35	0.93	<0.47
Nebivolol	ng/L	0.49	<0.052	0.40	<0.052	0.02	8.9
Norethisterone	ng/L	6.9	<0.080	0.23	<0.080	0.87	0.67
Ofloxacin	ng/L	<10	<10	12	<10	<4.2	<4.2
Oxazepam	ng/L	0.05	<0.033	1.3	3.1	0.23	0.57
Oxycodone	ng/L	0.12	<0.042	1.1	1.6	0.04	0.97
Primidone	ng/L	<1.37	<1.37	16	62	0.97	0.99
Progesterone	ng/L	0.48	<0.086	0.41	<0.086	0.07	<0.03
Quetiapine	ng/L	<0.15	<0.15	0.35	0.57	0.01	1.5
Ramipril	ng/L	<0.72	<0.72	3.5	19	N/A	N/A
Sertraline	ng/L	0.20	<0.04	0.51	0.19	<0.03	3.19
Simvastatin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	<0.02	<0.02
Sotalol	ng/L	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	<0.68	<0.68
Sulfadiazine	ng/L	<17	<17	<17	<17	N/A	N/A
Telmisartan	ng/L	1.7	<1.4	160	480	N/A	N/A
Temazepam	ng/L	<0.36	<0.36	1.5	4.6	<0.34	0.85
Testosterone	ng/L	<0.080	<0.080	0.42	<0.080	0.06	<0.05
Tetracycline / Doxycycline	ng/L	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	<3.17	3.7
Tiamulin	ng/L	0.09	<0.079	0.13	<0.079	0.02	3.1
Toltrazuril	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<3.60	<3.60
Tramadol	ng/L	2.2	0.59	21	40	3.3	6.5
Trimethoprim	ng/L	0.39	<0.37	2.8	5.7	<0.17	<0.17
Tylosin	ng/L	16	<3.7	<3.7	<3.7	<1.9	<1.9
Valsartan	ng/L	<6.4	<6.4	450	480	N/A	N/A
Warfarin	ng/L	1.02	<0.87	<0.87	<0.87	<0.58	<0.58
Venlafaxine	ng/L	0.81	<0.03	27	43	0.78	1.6
Xylometazoline	ng/L	0.25	<0.05	1.6	2.5	<0.19	0.27
Sum concentration	ng/L	412	139	2120	3563	69	310
Number of detected APIs		33/58	7/58	45/58	36/58	30/53	29/53

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as “<” and LOQ

Germany (2/2)

			DE3	DE3	D-BSE2	D-BSE2
	Surface water type		river	river	estuary	estuary
	Date	dd.mm.yy	22.2.18	23.5.18	22.2.18	24.5.18
	N coordinates	WGS84	54.09117		54.18652	
	E coordinates	WGS84	12.15395		12.08725	
API	**API group**	**Unit**	**Warnow1**		**Warnow2**	
Amlodipine	Antihypertensives	ng/L	<7.7	<7.7	<0.003	2.7
Atenolol	Other cardiovascular med.	ng/L	<12	<12	<8.0	<8.0
Atorvastatin	Metabolic disease med.	ng/L	<15	<15	N/A	N/A
Bezafibrate	Metabolic disease med.	ng/L	13	<0.83	0.59	0.43
Bisoprolol	Other cardiovascular m.	ng/L	26	0.87	0.77	0.67
Caffeine	Other	ng/L	130	50	4.1	42
Candesartan	Antihypertensives	ng/L	15	8	1.6	<0.22
Carbamazepine	Antiepileptics	ng/L	52	20	1.5	5.5
Carprofen	Veterinary medicines	ng/L	3.7	1.5	<0.58	<0.58
Cetirizine	Asthma and allergy med.	ng/L	6.3	3.8	0.24	2.1
Ciprofloxacin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	<35	<35
Citalopram	Psycopharmaceuticals	ng/L	11	1.0	0.28	0.15
Clarithromycin	Antibiotics	ng/L	46	1.6	0.52	<0.33
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	1.13	<0.07	0.08	<0.01
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	490	21	4.5	0.82
Dipyridamole	Other cardiovascular m.	ng/L	<1.1	<1.1	<0.67	<0.67
Emamectin	Veterinary medicines	ng/L	0.19	<0.09	<0.02	4.6
Enalapril	Antihypertensives	ng/L	<2.8	<2.8	N/A	N/A
Eprosartan	Antihypertensives	ng/L	3.82	<0.22	N/A	N/A
Erythromycin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	11	<0.92
Estrone (E1)	Hormones	ng/L	<0.70	<0.70	<0.17	5.4
Fenbendazole	Veterinary medicines	ng/L	0.13	<0.07	<0.03	<0.03
Fexofenadine	Asthma and allergy med.	ng/L	7.4	1.3	N/A	N/A
Fluconazole	Antibiotics	ng/L	11	<0.05	0.25	0.30
Fluticasone	Asthma and allergy med.	ng/L	0.08	<0.06	<0.002	<0.002
Gabapentin	Antiepileptics	ng/L	450	60	N/A	N/A
Gemfibrozil	Metabolic disease med.	ng/L	11	<1.5	25	1.9
Irbesartan	Antihypertensives	ng/L	30	3.5	0.45	0.93
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	2.78	<0.72	<0.38	<0.38
Levetiracetam	Antiepileptics	ng/L	12	5.47	<5.43	<5.43
Lincomycin	Antibiotics	ng/L	0.22	<0.10	0.05	<0.04
Losartan	Antihypertensives	ng/L	10.0	<0.14	<0.02	0.28
Mesalazine	Gastrointestinal disease m.	ng/L	N/A	N/A	2.3	100
Metformin	Metabolic disease medi.	ng/L	200	230	3.2	<0.12
Metoprolol	Other cardiovascular m.	ng/L	83	6.7	0.99	<0.35
Mometasone furoate	Asthma and allergy med.	ng/L	<1.3	<1.3	<0.29	<0.29
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	30	<0.57	<0.47	<0.47
Nebivolol	Other cardiovascular m.	ng/L	0.40	0.23	0.02	4.3
Norethisterone	Hormones	ng/L	0.23	0.68	<0.04	<0.04
Ofloxacin	Antibiotics	ng/L	<10	<10	<4.2	<4.2
Oxazepam	Psycopharmaceuticals	ng/L	1.3	0.45	0.07	<0.03
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	1.1	<0.042	0.05	<0.03
Primidone	Antiepileptics	ng/L	19	5.9	0.83	1.3
Progesterone	Hormones	ng/L	0.41	<0.086	0.04	<0.03
Quetiapine	Psycopharmaceuticals	ng/L	0.35	<0.15	0.01	<0.01
Ramipril	Antihypertensives	ng/L	4.90	<0.72	N/A	N/A
Sertraline	Psycopharmaceuticals	ng/L	0.51	0.45	<0.03	<0.03
Simvastatin	Metabolic disease med.	ng/L	N/A	N/A	<0.02	<0.02
Sotalol	Other cardiovascular med.	ng/L	<0.89	<0.89	<0.68	<0.68
Sulfadiazine	Antibiotics	ng/L	<17	<17	N/A	N/A
Telmisartan	Antihypertensives	ng/L	160	24	N/A	N/A
Temazepam	Psycopharmaceuticals	ng/L	1.5	<0.36	<0.34	<0.34
Testosterone	Hormones	ng/L	0.42	<0.080	0.08	<0.05
Tetracycline / Doxycycline	Antibiotics	ng/L	<5.7	<5.7	<3.17	4.9
Tiamulin	Veterinary medicines	ng/L	0.13	<0.079	0.01	<0.01
Toltrazuril	Veterinary medicines	ng/L	<4.8	<4.8	<3.60	<3.60
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	21	6.5	0.55	1.2
Trimethoprim	Antibiotics	ng/L	3.5	<0.37	<0.17	<0.17
Tylosin	Veterinary medicines	ng/L	20	<3.7	2.38	<1.9
Valsartan	Antihypertensives	ng/L	510	21	N/A	N/A
Warfarin	Other cardiovascular m.	ng/L	<0.87	<0.87	<0.58	<0.58
Venlafaxine	Psycopharmaceuticals	ng/L	27	4.2	0.47	<0.03
Xylometazoline	Asthma and allergy medi.	ng/L	1.6	<0.05	<0.19	<0.19
Sum concentration		ng/L	2418	478	62	177
Number of detected / analysed APIs			46/58	24/58	29/53	18/53

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Latvia (1/3)		LV1	LV1	LV2	LV2	LV3	LV3	LV4	LV4
Surface water type		river	river	river	river	river	river	river	river
Date	dd.mm.yy	28.11.17	24.5.18	28.11.17	24.5.18	27.11.17	22.5.18	27.11.17	22.5.18
N coordinates	WGS84 DD	56.37543		56.27518		56.66733		56.68299	
E coordinates	WGS84 DD	24.62691		24.36051		23.71688		23.70381	
API	**Unit**	**Mēmele**		**Mūsa**		**Driksa1**		**Driksa2**	
Amlodipine	ng/L	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.74
Atenolol	ng/L	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12
Atorvastatin	ng/L	<15	<15	<15	<15	30	<15	<15	<15
Bezafibrate	ng/L	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83
Bisoprolol	ng/L	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	1
Caffeine	ng/L	22	27	45	<0.75	72	28	52	33
Candesartan	ng/L	<0.68	5	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68
Carbamazepine	ng/L	1	6.0	2.8	18	2.2	11	2.1	17
Carprofen	ng/L	4.4	<0.77	<0.77	<0.77	7.3	1.9	2.2	1.8
Cetirizine	ng/L	0.23	<0.11	0.73	<0.11	0.43	2.6	0.53	1.5
Ciprofloxacin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Citalopram	ng/L	0.24	<0.06	0.39	2.48	0.33	0.58	0.28	<0.06
Clarithromycin	ng/L	2.1	<1.0	12	<1.0	5.4	3.4	5.2	5.9
Codeine	ng/L	N/A	<0.07	N/A	<0.07	N/A	<0.07	N/A	<0.07
Diclofenac	ng/L	6.5	3.4	57	43	33	8.9	32	33
Dipyridamole	ng/L	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Emamectin	ng/L	0.21	<0.09	0.19	<0.09	0.29	<0.09	0.25	<0.09
Enalapril	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8
Eprosartan	ng/L	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22
Erythromycin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Estrone (E1)	ng/L	<0.70	2.4	<0.70	<0.70	<0.70	2.0	<0.70	0.83
Fenbendazole	ng/L	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07
Fexofenadine	ng/L	<0.09	<0.09	0.14	<0.09	<0.09	<0.09	0.10	<0.09
Fluconazole	ng/L	0.48	<0.05	<0.05	7.4	1.4	0.75	<0.05	0.79
Fluticasone	ng/L	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
Gabapentin	ng/L	9.8	24	36	92	30	77	28	128
Gemfibrozil	ng/L	7.7	22	5.1	<1.5	4.50	23	<1.5	13
Irbesartan	ng/L	<0.06	<0.06	0.32	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
Ketoprofen	ng/L	<0.72	<0.72	2.5	<0.72	1.2	<0.72	1.0	1.3
Levetiracetam	ng/L	<3.52	<3.52	<3.52	99	5.5	<3.52	<3.52	<3.52
Lincomycin	ng/L	0.26	<0.10	3.72	<0.10	0.31	<0.10	0.31	<0.10
Losartan	ng/L	0.27	<0.14	1.40	<0.14	0.67	<0.14	0.77	<0.14
Mesalazine	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Metformin	ng/L	19	<0.24	49	170	55	<0.24	52	430
Metoprolol	ng/L	0.55	<0.54	9.1	3.0	3.7	0.74	2.9	3.9
Mometasone furoate	ng/L	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3
Naproxen	ng/L	<0.57	0.76	3.1	5.1	2.3	2.0	3.1	<0.57
Nebivolol	ng/L	0.47	<0.052	0.48	<0.052	0.56	<0.052	0.51	<0.052
Norethisterone	ng/L	0.78	0.57	0.19	<0.080	<0.080	<0.080	0.49	0.53
Ofloxacin	ng/L	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Oxazepam	ng/L	N/A	<0.033	N/A	2.29	N/A	0.65	N/A	1.09
Oxycodone	ng/L	N/A	<0.042	N/A	7.74	N/A	<0.042	N/A	<0.042
Primidone	ng/L	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37
Progesterone	ng/L	0.11	<0.086	<0.086	<0.086	0.20	<0.086	0.16	<0.086
Quetiapine	ng/L	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0.33	<0.15	<0.15
Ramipril	ng/L	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72
Sertraline	ng/L	<0.04	<0.04	<0.04	1.85	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
Simvastatin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sotalol	ng/L	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	2.0
Sulfadiazine	ng/L	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17
Telmisartan	ng/L	1.5	6.4	18	13	11	27	9.7	25
Temazepam	ng/L	N/A	<0.36	N/A	<0.36	N/A	<0.36	N/A	<0.36
Testosterone	ng/L	<0.080	<0.080	<0.080	<0.080	<0.080	<0.080	0.10	<0.080
Tetracycline / Doxycycline	ng/L	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7
Tiamulin	ng/L	0.39	<0.079	0.43	<0.079	0.56	<0.079	0.51	<0.079
Toltrazuril	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8
Tramadol	ng/L	0.18	0.19	0.93	8.3	0.57	1.3	0.51	2.6
Trimethoprim	ng/L	<0.37	<0.37	<0.37	3.9	<0.37	3.0	<0.37	1.1
Tylosin	ng/L	20	<3.7	20	<3.7	<3.7	<3.7	20	<3.7
Valsartan	ng/L	<6.4	<6.4	25	<6.4	7.50	14	8.20	15
Warfarin	ng/L	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87
Venlafaxine	ng/L	0.07	<0.03	0.22	6.0	0.23	0.25	0.17	0.34
Xylometazoline	ng/L	1.8	<0.05	1.8	<0.05	1.8	<0.05	1.7	<0.05
Sum concentration	ng/L	100	98	296	483	278	208	225	719
Number of detected / analysed APIs		24/54	11/58	26/54	16/58	27/54	20/58	27/54	22/58

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Latvia (2/3)	LV5	LV5	LV6	LV6	LV7	LV7

	Surface water type		river	river	river	river	river	river
	Date	dd.mm.yy	1.12.17	21.5.18	27.11.17	21.5.18	27.11.17	22.5.18
	N cordinates	WGS84 DD	56.77263		56.77263		56.811603	
	E cordinates	WGS84 DD	23.91336		23.91336		23.578999	
API	**API group**	**unit**	**Pupla1**		**Pupla2**		**Lielupe**	
Amlodipine	Antihypertensives	ng/L	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<0.038	<0.038
Atenolol	Other cardiovascular med.	ng/L	<12	<12	<12	<12	<0.82	<0.82
Atorvastatin	Metabolic disease m.	ng/L	<15	<15	1100	260	N/A	N/A
Bezafibrate	Metabolic disease m.	ng/L	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.042	<0.042
Bisoprolol	Other cardiovascular m.	ng/L	<0.52	<0.52	13	22	<0.20	<0.20
Caffeine	Other	ng/L	26	<0.75	37	11	0.20	2.4
Candesartan	Antihypertensives	ng/L	<0.68	4	2	10	<0.027	<0.027
Carbamazepine	Antiepileptics	ng/L	<0.005	0	13	110	0.08	1.7
Carprofen	Veterinary medicines	ng/L	9.3	3.3	<0.77	2.6	<5.4	<5.4
Cetirizine	Asthma and allergy m.	ng/L	0.13	<0.11	2.5	15	<0.003	0.07
Ciprofloxacin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	<3.5	<3.5
Citalopram	Psycopharmaceuticals	ng/L	0.22	<0.06	1.2	8.8	<0.042	<0.042
Clarithromycin	Antibiotics	ng/L	1.7	<1.0	28	100	0.004	0.57
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	N/A	<0.07	N/A	2.4	<0.017	0.08
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	490	300	860	1100	<0.50	7.4
Dipyridamole	Other cardiovascular m.	ng/L	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<0.78	<0.78
Emamectin	Veterinary medicines	ng/L	0.15	<0.09	0.14	0.37	<1.8	<1.8
Enalapril	Antihypertensives	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	N/A	N/A
Eprosartan	Antihypertensives	ng/L	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	N/A	N/A
Erythromycin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	0.13	0.10
Estrone (E1)	Hormones	ng/L	<0.70	1.2	<0.70	<0.70	<0.91	<0.91
Fenbendazole	Veterinary medicines	ng/L	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.15	<0.036
Fexofenadine	Asthma and allergy m.	ng/L	<0.09	<0.09	<0.09	<0.09	N/A	N/A
Fluconazole	Antibiotics	ng/L	5.4	<0.05	7.0	12	<0.0034	<0.0034
Fluticasone	Asthma and allergy m.	ng/L	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	<0.019	0.13
Gabapentin	Antiepileptics	ng/L	3.7	<0.88	160	420	N/A	N/A
Gemfibrozil	Metabolic disease m.	ng/L	1.9	<1.5	11	7.1	0.03	<0.025
Irbesartan	Antihypertensives	ng/L	<0.06	<0.06	0.26	<0.06	<0.25	<0.25
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	<0.72	<0.72	12	35	<0.0021	<0.0021
Levetiracetam	Antiepileptics	ng/L	<3.52	<3.52	<3.52	50	<0.039	<0.039
Lincomycin	Antibiotics	ng/L	<0.10	<0.10	2.1	5.3	<0.057	0.97
Losartan	Antihypertensives	ng/L	0.33	<0.14	6.7	2.9	<0.026	<0.026
Mesalazine	Gastrointestinal disease	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	0.04	0.12
Metformin	Metabolic disease m.	ng/L	1.5	13	160	2300	<0.94	<0.94
Metoprolol	Other cardiovascular m.	ng/L	<0.54	<0.54	43	140	<0.042	<0.042
Mometasone furoate	Asthma and allergy m.	ng/L	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<0.0036	<0.0036
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	<0.57	<0.57	6.0	45	N/A	N/A
Nebivolol	Other cardiovascular m.	ng/L	0.47	<0.052	0.76	1.9	<0.50	<0.50
Norethisterone	Hormones	ng/L	<0.080	<0.080	<0.080	<0.080	0.06	0.04
Ofloxacin	Antibiotics	ng/L	<10	<10	19	74	<0.43	<0.43
Oxazepam	Psycopharmaceuticals	ng/L	N/A	<0.033	N/A	15	<4.6	<4.6
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	N/A	<0.042	N/A	<0.042	<0.037	15
Primidone	Antiepileptics	ng/L	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	<0.032	<0.032
Progesterone	Hormones	ng/L	0.21	<0.086	0.11	<0.086	<0.080	<0.080
Quetiapine	Psycopharmaceuticals	ng/L	<0.15	<0.15	<0.15	0.46	<0.0083	<0.0083
Ramipril	Antihypertensives	ng/L	<0.72	<0.72	<0.72	0.99	N/A	N/A
Sertraline	Psycopharmaceuticals	ng/L	<0.04	<0.04	<0.04	1.1	<0.016	<0.016
Simvastatin	Metabolic disease med.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	0.07	0.08
Sotalol	Other cardiovascular m.	ng/L	<0.89	<0.89	31	31	<0.0021	0.03
Sulfadiazine	Antibiotics	ng/L	<17	<17	<17	<17	N/A	N/A
Telmisartan	Antihypertensives	ng/L	<1.4	<1.4	48	230	N/A	N/A
Temazepam	Psycopharmaceuticals	ng/L	N/A	<0.36	N/A	1.9	<0.070	0.66
Testosterone	Hormones	ng/L	0.16	<0.080	0.11	<0.080	0.74	0.43
Tetracycline / Doxycycline	Antibiotics	ng/L	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	<0.055	<0.055
Tiamulin	Veterinary medicines	ng/L	0.43	<0.079	0.73	0.73	0.02	0.02
Toltrazuril	Veterinary medicines	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<0.038	<0.038
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.06	<0.038	8.6	82	0.24	2.9
Trimethoprim	Antibiotics	ng/L	<0.37	<0.37	25	58	<0.019	<0.019
Tylosin	Veterinary medicines	ng/L	20	<3.7	<3.7	<3.7	<0.20	<0.20
Valsartan	Antihypertensives	ng/L	<6.4	<6.4	<6.4	19	N/A	N/A
Warfarin	Other cardiovascular m.	ng/L	<0.87	<0.87	3.4	2.5	<0.062	0.07
Venlafaxine	Psycopharmaceuticals	ng/L	0.32	4.5	0.51	5.1	<0.031	<0.031
Xylometazoline	Asthma and allergy m.	ng/L	1.6	<0.05	2.5	2.5	<0.019	0.02
Sum concentration		ng/L	564	326	2604	5186	1.8	33
Number of detected / analysed APIs			20/54	7/58	32/54	39/58	12/52	20/52

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Latvia (3/3)	Site code		L-BSE	L-BSE	L-BSEs	L-BSE
	Surface water type & sampling depth		Sea 1-m	Sea 12-m	Sea 1-m	Sea 12-m
	Date	dd.mm.yy	5.12.17	5.12.17	23.5.18	23.5.18
	N cordinates	WGS84 DD	57.04395			
	E cordinates	WGS84 DD	23.96913			
API	**API group**	**unit**	**Riga-s**	**Riga-b**	**Riga-s**	**Riga-b**
Amlodipine	antihypertensives	ng/L	<0.038	<0.038	<0.038	<0.038
Atenolol	other cardiovascular m.	ng/L	<0.82	<0.82	<0.82	<0.82
Atorvastatin	metabolic disease m.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Bezafibrate	metabolic disease m.	ng/L	0.11	0.06	<0.042	<0.042
Bisoprolol	other cardiovascular m.	ng/L	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20
Caffeine	Other	ng/L	0.80	0.65	0.88	0.72
Candesartan	antihypertensives	ng/L	<0.027	<0.027	<0.027	<0.027
Carbamazepine	antiepileptics	ng/L	0.54	0.46	0.40	0.69
Carprofen	veterinary m.	ng/L	<5.4	<5.4	<5.4	<5.4
Cetirizine	asthma and allergy m.	ng/L	0.02	0.02	0.08	0.02
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/L	<3.5	<3.5	<3.5	<3.5
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.042	0.05	<0.042	<0.042
Clarithromycin	antibiotics	ng/L	0.08	0.05	0.08	0.066
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.03	<0.017	0.11	0.12
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.52	0.77	0.58	1.2
Dipyridamole	other cardiovascular m.	ng/L	<0.78	<0.78	<0.78	<0.78
Emamectin	veterinary m.	ng/L	2.1	<1.8	<1.8	<1.8
Enalapril	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Eprosartan	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Erythromycin	antibiotics	ng/L	6.2	0.06	0.13	0.09
Estrone (E1)	hormones	ng/L	<0.91	<0.91	<0.91	<0.91
Fenbendazole	veterinary m.	ng/L	<0.036	<0.036	<0.036	<0.036
Fexofenadine	asthma and allergy m.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Fluconazole	antibiotics	ng/L	<0.0034	<0.0034	<0.0034	<0.0034
Fluticasone	asthma and allergy m.	ng/L	0.07	<0.019	0.30	0.18
Gabapentin	antiepileptics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Gemfibrozil	metabolic disease m.	ng/L	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
Irbesartan	antihypertensives	ng/L	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	<0.0021	<0.0021	<0.0021	0.01
Levetiracetam	antiepileptics	ng/L	0.14	<0.039	0.17	0.16
Lincomycin	antibiotics	ng/L	1.5	0.27	0.31	<0.057
Losartan	antihypertensives	ng/L	<0.026	<0.026	<0.026	<0.026
Mesalazine	gastrointestinal disease m.	ng/L	0.11	0.07	0.07	0.09
Metformin	metabolic disease m.	ng/L	<0.94	<0.94	<0.94	<0.94
Metoprolol	other cardiovascular m.	ng/L	<0.042	<0.042	<0.042	<0.042
Mometasone furoate	asthma and allergy m.	ng/L	<0.0036	0.16	0.13	0.24
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Nebivolol	other cardiovascular m.	ng/L	0.53	<0.50	<0.50	<0.50
Norethisterone	hormones	ng/L	0.03	0.03	0.05	0.07
Ofloxacin	antibiotics	ng/L	<0.43	<0.43	<0.43	<0.43
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	<4.6	<4.6	<4.6	<4.6
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	<0.037	0.78	<0.037	<0.037
Primidone	antiepileptics	ng/L	<0.032	<0.032	<0.032	<0.032
Progesterone	hormones	ng/L	<0.080	<0.080	<0.080	<0.080
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.0083	<0.0083	<0.0083	<0.0083
Ramipril	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.016	<0.016	<0.016	<0.016
Simvastatin	metabolic disease m.	ng/L	0.08	0.09	0.14	0.10
Sotalol	other cardiovascular m.	ng/L	0.12	<0.0021	<0.0021	<0.0021
Sulfadiazine	antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Telmisartan	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.070	<0.070	<0.070	<0.070
Testosterone	hormones	ng/L	2.2	0.19	5.8	1.6
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/L	<0.055	<0.055	<0.055	<0.055
Tiamulin	veterinary m.	ng/L	0.02	0.03	0.02	0.02
Toltrazuril	veterinary m.	ng/L	<0.038	<0.038	<0.038	<0.038
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.72	0.80	0.89	1.0
Trimethoprim	antibiotics	ng/L	0.08	0.11	<0.019	<0.019
Tylosin	veterinary m.	ng/L	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20
Valsartan	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Warfarin	other cardiovascular m.	ng/L	<0.062	<0.062	<0.062	<0.062
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.031	<0.031	<0.031	<0.031
Xylometazoline	asthma and allergy m.	ng/L	0.02	<0.019	<0.019	0.01
Sum concentration		ng/L	16	4.6	10	6.4
Number of detected / analysed APIs			22/52	18/52	17/52	18/52

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Sweden (1/3)	Site code		SE1	SE1	SE2	SE2
	Surface water type		Lake	lake	lake	Lake
	Date	dd.mm.yy	19.12.17	7.6.18	19.12.17	7.6.18
	N cordinates	WGS84 DD	58.528349		58.553747	
	E cordinates	WGS84 DD	14.991961		15.278206	
API	**API group**	**unit**	**Vättern**		**Boren**	
Amlodipine	antihypertensives	ng/L	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7
Atenolol	other cardiovascular m.	ng/L	<12	<12	<12	<12
Atorvastatin	metabolic disease m.	ng/L	<15	<15	<15	<15
Bezafibrate	metabolic disease m.	ng/L	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83
Bisoprolol	other cardiovascular m.	ng/L	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52
Caffeine	other	ng/L	21	15	23	38
Candesartan	antihypertensives	ng/L	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68
Carbamazepine	antiepileptics	ng/L	1.1	0.8	1.8	1.5
Carprofen	veterinary m.	ng/L	<0.77	<0.77	<0.77	1.2
Cetirizine	asthma and allergy m.	ng/L	0.43	<0.11	1.8	<0.11
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/L	0.60	5.9	0.2	10
Clarithromycin	antibiotics	ng/L	<1.0	<1.0	1.4	<1.0
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.10	<0.07	N/A	<0.07
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	<1.2	<1.2	1.6	<1.2
Dipyridamole	other cardiovascular m.	ng/L	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Emamectin	veterinary m.	ng/L	0.33	0.43	0.10	<0.09
Enalapril	antihypertensives	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8
Eprosartan	antihypertensives	ng/L	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22
Erythromycin	antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Estrone (E1)	hormones	ng/L	<0.70	<0.70	<0.70	<0.70
Fenbendazole	veterinary m.	ng/L	0.22	<0.07	<0.07	<0.07
Fexofenadine	asthma and allergy m.	ng/L	0.13	<0.09	1.0	<0.09
Fluconazole	antibiotics	ng/L	0.75	1.5	1,2,	<0.05
Fluticasone	asthma and allergy m.	ng/L	0.08	<0.06	<0.06	<0.06
Gabapentin	antiepileptics	ng/L	23	14	39	35
Gemfibrozil	metabolic disease m.	ng/L	9.3	<1.5	<1.5	<1.5
Irbesartan	antihypertensives	ng/L	0.08	<0.06	<0.06	<0.06
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72
Levetiracetam	antiepileptics	ng/L	<3.52	<3.52	<3.52	<3.52
Lincomycin	antibiotics	ng/L	0.11	<0.10	<0.10	<0.10
Losartan	antihypertensives	ng/L	1.5	<0.14	4.2	0.88
Mesalazine	gastrointestinal disease m.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Metformin	metabolic disease m.	ng/L	32	<0.24	33	100
Metoprolol	other cardiovascular m.	ng/L	0.75	<0.54	2.9	1.7
Mometasone furoate	asthma and allergy m.	ng/L	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	<0.57	<0.57	2.92	<0.57
Nebivolol	other cardiovascular m.	ng/L	0.87	<0.052	0.27	<0.052
Norethisterone	hormones	ng/L	0.34	2.10	0.15	2.00
Ofloxacin	antibiotics	ng/L	39	15	<10	<9.96
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	0.32	<0.033	N/A	0.90
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.10	0.77	N/A	1.6
Primidone	antiepileptics	ng/L	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37
Progesterone	hormones	ng/L	0.23	0.64	<0.086	0.34
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
Ramipril	antihypertensives	ng/L	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/L	0.79	8.0	<0.04	10.0
Simvastatin	metabolic disease m.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A
Sotalol	other cardiovascular m.	ng/L	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89
Sulfadiazine	antibiotics	ng/L	<17	<17	<17	<17
Telmisartan	antihypertensives	ng/L	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.36	<0.36	N/A	<0.36
Testosterone	hormones	ng/L	0.42	<0.080	<0.080	<0.080
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/L	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7
Tiamulin	veterinary m.	ng/L	0.21	<0.079	0.36	<0.079
Toltrazuril	veterinary m.	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	1.2	1.0	2.9	2.5
Trimethoprim	antibiotics	ng/L	<0.37	1.4	<0.37	<0.37
Tylosin	veterinary m.	ng/L	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7
Valsartan	antihypertensives	ng/L	<6.4	<6.4	<6.4	<6.4
Warfarin	other cardiovascular m.	ng/L	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/L	0.53	1.2	0.99	2.0
Xylometazoline	asthma and allergy m.	ng/L	0.4	<0.054	1.7	<0.054
Sum concentration		ng/L	136	68	119	208
Number of detected / analysed APIs			29/58	14/58	19/54	15/58

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as “<” and LOQ

Sweden (2/3)		SE3	SE3	SE4	SE4	SE5	SE5
Surface water type		river	river	river	river	river	River
Date	dd.mm.yy	19.12.17	7.6.18	19.12.17	7.6.18	19.12.17	7.6.18
N coordinates	WGS84 DD	58.288652		58.421394		58.44432	
E coordinates	WGS84 DD	15.114039		15.631321		15.622594	
API	**Unit**	**Svartån**		**Stångån upstr.**		**Stångån-Roxen**	
Amlodipine	ng/L	9.8	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7
Atenolol	ng/L	<12	<12	<12	<12	33	42
Atorvastatin	ng/L	700	<15	<15	<15	660	300
Bezafibrate	ng/L	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	2.2	4.0
Bisoprolol	ng/L	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	1.7	<0.52
Caffeine	ng/L	24	<0.75	17	68	30	160
Candesartan	ng/L	16	<0.68	6.6	<0.68	1.7	12
Carbamazepine	ng/L	3.7	1.9	1.1	2.4	4.8	72
Carprofen	ng/L	<0.77	<0.77	1.6	1.6	1.5	2.0
Cetirizine	ng/L	2.3	<0.11	0.58	<0.11	6.7	1.3
Ciprofloxacin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Citalopram	ng/L	2.2	13	0.1	2.2	1.7	28
Clarithromycin	ng/L	2.0	<1.0	1.3	<1.0	3.2	<1.0
Codeine	ng/L	0.19	<0.07	N/A	<0.07	N/A	0.29
Diclofenac	ng/L	1.9	1.5	<1.2	<1.2	27	160
Dipyridamole	ng/L	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Emamectin	ng/L	3.2	0.38	0.31	0.45	0.17	<0.09
Enalapril	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8
Eprosartan	ng/L	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	0.79	<0.22
Erythromycin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Estrone (E1)	ng/L	<0.70	<0.70	<0.70	<0.70	<0.70	<0.70
Fenbendazole	ng/L	0.63	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07
Fexofenadine	ng/L	0.79	<0.09	0.23	0.18	2.1	8.3
Fluconazole	ng/L	0.52	<0.05	1.1	0.28	4.2	18.33
Fluticasone	ng/L	0.21	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
Gabapentin	ng/L	160	82	50	60	130	1700
Gemfibrozil	ng/L	23	<1.5	4.1	<1.5	12	<1.5
Irbesartan	ng/L	0.24	<0.06	0.08	0.07	1.6	3.8
Ketoprofen	ng/L	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	4.6	8.0
Levetiracetam	ng/L	<3.52	<3.52	<3.52	<3.52	<3.52	14.93
Lincomycin	ng/L	0.13	<0.10	0.18	<0.10	<0.10	<0.10
Losartan	ng/L	9.6	1.1	0.27	<0.14	39.90	95.24
Mesalazine	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Metformin	ng/L	53	180	15	<0.24	29	980
Metoprolol	ng/L	5.2	3.7	0.7	1.1	18	190
Mometasone furoate	ng/L	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3
Naproxen	ng/L	<0.57	<0.57	1.09	<0.57	2.39	68
Nebivolol	ng/L	4.00	<0.052	0.55	<0.052	0.36	<0.052
Norethisterone	ng/L	2.10	0.69	0.70	1.50	0.53	<0.080
Ofloxacin	ng/L	210	<10	340	<10	46	<10
Oxazepam	ng/L	1.77	1.49	N/A	0.99	N/A	44
Oxycodone	ng/L	0.26	2.3	N/A	0.51	N/A	5.2
Primidone	ng/L	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	2.2	5.9
Progesterone	ng/L	0.44	<0.086	0.14	<0.086	0.11	<0.086
Quetiapine	ng/L	0.17	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
Ramipril	ng/L	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72
Sertraline	ng/L	4.1	5.9	<0.04	2.8	0.19	19
Simvastatin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sotalol	ng/L	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	1.8
Sulfadiazine	ng/L	<17	<17	<17	<17	<17	<17
Telmisartan	ng/L	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4
Temazepam	ng/L	<0.36	<0.36	N/A	0.36	N/A	2.2
Testosterone	ng/L	0.48	<0.080	0.19	<0.080	<0.080	<0.080
Tetracycline/Doxycycline	ng/L	<5.7	<5.7	47	<5.7	<5.7	<5.7
Tiamulin	ng/L	0.69	<0.079	0.51	<0.079	0.41	<0.079
Toltrazuril	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8
Tramadol	ng/L	4.4	4.0	0.5	1.3	6.4	110
Trimethoprim	ng/L	0.91	<0.37	0.51	<0.37	1.4	<0.37
Tylosin	ng/L	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7
Valsartan	ng/L	<6.4	<6.4	<6.4	<6.4	10.0	60
Warfarin	ng/L	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	2.6
Venlafaxine	ng/L	2.0	4.1	0.17	0.76	2.7	45
Xylometazoline	ng/L	2.5	<0.054	1.8	<0.054	1.9	<0.054
Sum concentration	ng/L	1243	302	493	144	1091	4164
Number of detected / analysed APIs		35/58	14/58	29/54	17/58	36/54	31/58

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as “<” and LOQ

Sweden (3/3)		SE6	SE6	SE7	SE7	SE-BSE	SE-BSE
Surface water type		lake	lake	lake	Lake	sea	sea
Date	dd.mm.yy	20.12.17	7.6.18	20.12.17	7.6.18	21.12.17	11.6.18
N coordinates	WGS84 DD	58.645406		58.59418		58.628369	
E coordinates	WGS84 DD	15.858221		16.12531		16.307817	
API	**unit**	**Dovern**		**Glan**		**Bråviken**	
Amlodipine	ng/L	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7
Atenolol	ng/L	<12	<12	<12	<12	<12.13	<12
Atorvastatin	ng/L	170	<15	<15	<15	44	<15
Bezafibrate	ng/L	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83
Bisoprolol	ng/L	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52
Caffeine	ng/L	49	33	22	55	16	140
Candesartan	ng/L	2.9	9.5	<0.68	8.4	<0.68	13
Carbamazepine	ng/L	0.8	3.6	3.3	4.0	1.5	5.4
Carprofen	ng/L	<0.77	5.7	<0.77	2.70	1.0	2.9
Cetirizine	ng/L	1.2	<0.11	3.5	0.71	1.0	1.7
Ciprofloxacin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Citalopram	ng/L	0.5	5.4	0.1	1.2	0.3	1.1
Clarithromycin	ng/L	1.22	<1.0	1.31	<1.0	1.37	<1.0
Codeine	ng/L	N/A	<0.07	N/A	0.14	N/A	0.24
Diclofenac	ng/L	5.2	5.8	4.4	3.4	2.8	2.1
Dipyridamole	ng/L	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Emamectin	ng/L	0.15	0.68	0.21	0.53	0.21	0.79
Enalapril	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8
Eprosartan	ng/L	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22
Erythromycin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Estrone (E1)	ng/L	<0.70	<0.70	<0.70	<0.70	<0.70	<0.70
Fenbendazole	ng/L	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07
Fexofenadine	ng/L	0.37	0.87	1.5	0.72	0.69	3.3
Fluconazole	ng/L	<0.05	1.3	2.5	1.2	<0.05	<0.05
Fluticasone	ng/L	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
Gabapentin	ng/L	38	120	93	120	34	120
Gemfibrozil	ng/L	13	<1.5	<1.5	<1.5	4.4	<1.5
Irbesartan	ng/L	0.18	0.28	0.20	0.19	0.15	0.27
Ketoprofen	ng/L	0.95	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72
Levetiracetam	ng/L	<3.52	<3.52	<3.52	<3.52	<3.52	<3.52
Lincomycin	ng/L	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Losartan	ng/L	10.30	5.4	3.4	1.3	4.8	1.8
Mesalazine	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Metformin	ng/L	57	1300	20	400	23	230
Metoprolol	ng/L	4.0	11	2.2	4.2	1.9	4.5
Mometasone furoate	ng/L	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3
Naproxen	ng/L	3.08	1.41	9.65	5.15	16	5.28
Nebivolol	ng/L	0.36	0.22	0.43	<0.052	0.38	0.43
Norethisterone	ng/L	0.26	<0.080	0.36	1.20	0.53	<0.080
Ofloxacin	ng/L	35	<10	<10	<10	15	<10
Oxazepam	ng/L	N/A	3.70	N/A	2.20	N/A	2.70
Oxycodone	ng/L	N/A	<0.042	N/A	0.18	N/A	<0.042
Primidone	ng/L	<1.37	<1.37	1.6	1.4	<1.37	<1.37
Progesterone	ng/L	0.20	<0.086	0.11	<0.086	0.11	<0.086
Quetiapine	ng/L	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
Ramipril	ng/L	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72
Sertraline	ng/L	<0.04	8.8	<0.04	1.8	<0.04	2.8
Simvastatin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sotalol	ng/L	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89
Sulfadiazine	ng/L	<17	<17	<17	<17	<17	<17
Telmisartan	ng/L	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4
Temazepam	ng/L	N/A	<0.36	N/A	<0.36	N/A	0.58
Testosterone	ng/L	<0.080	<0.080	0.10	<0.080	0.13	<0.080
Tetracycline/Doxycycline	ng/L	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7	23	<5.7
Tiamulin	ng/L	0.39	0.33	0.41	0.25	0.41	<0.079
Toltrazuril	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8
Tramadol	ng/L	1.6	5.4	3.2	5.0	1.3	4.1
Trimethoprim	ng/L	<0.37	<0.37	<0.37	0.38	<0.37	<0.37
Tylosin	ng/L	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7
Valsartan	ng/L	<6.4	<6.4	<6.4	<6.4	<6.4	<6.4
Warfarin	ng/L	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87
Venlafaxine	ng/L	0.89	4.9	0.79	3.4	0.50	2.0
Xylometazoline	ng/L	1.7	<0.054	1.9	<0.054	1.6	<0.054
Sum concentration	ng/L	399	1527	176	625	196	545
Number of detected / analysed APIs		26/54	21/58	24/54	26/58	27/54	22/58

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Finland (1/4)	Site code		FI1	FI1	FI1	FI2	FI2	FI2
	Surface water type		River	River	River	River	River	River
	Date	dd.mm.yy	12.12.17	6.6.18	21.11.18	12.12.17	6.6.18	21.11.18
	N coordinates	WGS84	60.59269			60.56589		
	E coordinates	WGS84	24.87521			24.88894		
API	**API group**	**Unit**	**Vantaa1**			**Vantaa2**		
Amlodipine	antihypertensives	ng/L	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7
Atenolol	other cardiovascular m.	ng/L	<12	<12	<12	<12	19	<12
Atorvastatin	metabolic disease m.	ng/L	<15	245	100	44	<15	1500
Bezafibrate	metabolic disease m.	ng/L	<0.83	1.2	1.7	<0.83	1.5	2.7
Bisoprolol	other cardiovascular m.	ng/L	3.2	14	<0.52	7.2	70	<0.52
Caffeine	Other	ng/L	22	190	<0.75	19	110	<0.75
Candesartan	antihypertensives	ng/L	<0.68	12	<0.68	<0.68	17	<0.68
Carbamazepine	Antiepileptics	ng/L	1.3	59	20	2.7	130	28
Carprofen	veterinary m.	ng/L	3.8	6.5	<0.77	<0.77	2.6	<0.77
Cetirizine	asthma and allergy m.	ng/L	2.7	200	7.4	6.3	630	8.0
Ciprofloxacin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/L	1.0	11	5.2	2.3	59	23
Clarithromycin	Antibiotics	ng/L	3.2	27	51	5.4	100	58
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	N/A	7.2	8.5	N/A	13	23
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	16	130	200	34	640	450
Dipyridamole	other cardiovascular m.	ng/L	<1.1	<1.1	<1.1	4.7	4.4	6.9
Emamectin	veterinary m.	ng/L	0.14	0.10	0.45	0.12	0.10	0.40
Enalapril	antihypertensives	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8
Eprosartan	antihypertensives	ng/L	2.6	0.45	2.8	4.6	2.3	4.3
Erythromycin	Antibiotics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Estrone (E1)	Hormones	ng/L	<0.70	6.7	8.3	<0.70	<0.70	6.7
Fenbendazole	veterinary m.	ng/L	<0.07	0.12	0.15	<0.07	0.33	<0.07
Fexofenadine	asthma and allergy m.	ng/L	1.4	180	5.9	3.4	320	5.7
Fluconazole	Antibiotics	ng/L	1.2	33	6.6	2.9	44	46
Fluticasone	asthma and allergy m.	ng/L	<0.06	0.23	0.13	<0.06	0.41	0.24
Gabapentin	Antiepileptics	ng/L	100	<0.88	850	190	<0.88	1600
Gemfibrozil	metabolic disease m.	ng/L	14	260	<1.5	13	210	<1.5
Irbesartan	antihypertensives	ng/L	<0.06	0.57	<0.06	<0.06	1.4	0.11
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.81	<0.72	6.9	1.3	7.8	15
Levetiracetam	Antiepileptics	ng/L	<3.52	9.4	<3.52	<3.52	24	9.4
Lincomycin	Antibiotics	ng/L	<0.10	0.20	0.31	<0.10	0.57	0.44
Losartan	antihypertensives	ng/L	6.0	120	<0.14	16	200	<0.14
Mesalazine	gastrointestinal disease m.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Metformin	metabolic disease m.	ng/L	51	180	160	62	280	630
Metoprolol	other cardiovascular m.	ng/L	4.3	88	34	7.5	200	67
Mometasone furoate	asthma and allergy m.	ng/L	<1.3	1.5	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	4.1	<0.57	12	1.7	94	34
Nebivolol	other cardiovascular m.	ng/L	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
Norethisterone	Hormones	ng/L	<0.080	1.4	1.1	<0.080	0.83	0.65
Ofloxacin	Antibiotics	ng/L	13	<10	<10	14	<10	<10
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	N/A	72	110	N/A	250	290
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	N/A	2.2	0.98	N/A	10	3.3
Primidone	Antiepileptics	ng/L	<1.37	1.6	<1.37	<1.37	1.5	<1.37
Progesterone	Hormones	ng/L	0.09	<0.086	<0.086	0.16	0.11	<0.086
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.15	0.25	<0.15	<0.15	1.1	<0.15
Ramipril	antihypertensives	ng/L	<0.72	1.6	0.83	<0.72	3.5	2.4
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/L	<0.04	0.27	1.1	0.14	2.9	2.4
Simvastatin	metabolic disease m.	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sotalol	other cardiovascular m.	ng/L	<0.89	6.7	1.5	<0.89	17	4.6
Sulfadiazine	Antibiotics	ng/L	<17	<17	<17	<17	<17	<17
Telmisartan	antihypertensives	ng/L	5.4	220	7.4	17	610	22
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	N/A	30	55	N/A	100	180
Testosterone	Hormones	ng/L	0.11	0.37	<0.08	0.13	0.34	<0.08
Tetracycline / Doxycycline	Antibiotics	ng/L	<5.7	<5.7	20	<5.7	<5.7	20
Tiamulin	veterinary m.	ng/L	0.39	<0.079	0.11	0.39	<0.079	<0.079
Toltrazuril	veterinary m.	ng/L	<4.8	<4.8	5.1	<4.8	<4.8	<4.8
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	1.9	65	28	4.5	220	46
Trimethoprim	Antibiotics	ng/L	1.2	32	9.7	2.9	83	34
Tylosin	veterinary m.	ng/L	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7
Valsartan	antihypertensives	ng/L	19	45	38	68	120	170
Warfarin	other cardiovascular m.	ng/L	<0.87	1.3	<0.87	<0.87	2.6	<0.87
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/L	1.8	54	22	4.7	210	67
Xylometazoline	asthma and allergy m.	ng/L	1.6	0.53	0.31	1.7	1.7	0.32
Sum concentration		ng/L	284	2319	1783	542	4816	5361
Number of detected / analysed APIs			30/54	45/58	38/58	32/54	47/58	38/58

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Finland (2/4)		FI3	FI3	FI3	FI4	FI5	FI5	FI5
Surface water type		River	River	River	Tributary	River	River	River
Date	dd.mm.yy	12.12.17	6.6.18	21.11.18	21.11.18	12.12.17	6.6.18	21.11.18
N coordinates	WGS84	60.43332			60.36534	60.23736		
E coordinates	WGS84	24.85264			24.78238	024.98510		
API	**unit**	**Vantaa3**			**Luhtaj.**	**Vantaa4**		
Amlodipine	ng/L	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7
Atenolol	ng/L	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12
Atorvastatin	ng/L	35	500	920	210	42	<15	140
Bezafibrate	ng/L	<0.83	0.97	2.7	1.6	<0.83	<0.83	1.1
Bisoprolol	ng/L	7.9	40	<0.52	<0.52	2.5	10	<0.52
Caffeine	ng/L	80	78	1.7	1.2	42	86	1.8
Candesartan	ng/L	<0.68	17	<0.68	1.4	<0.68	<0.68	<0.68
Carbamazepine	ng/L	2.6	96	32	19	1.4	22	8.8
Carprofen	ng/L	<0.77	6.1	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77
Cetirizine	ng/L	6.4	330	11	3.5	2.5	100	1.9
Ciprofloxacin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Citalopram	ng/L	2.0	25	19	17	0.6	2.8	3.0
Clarithromycin	ng/L	5.5	68	95	36	1.9	4.2	16
Codeine	ng/L	N/A	9.8	18	21	N/A	1.8	5.5
Diclofenac	ng/L	34	380	390	470	17	53	130
Dipyridamole	ng/L	1.7	1.4	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Emamectin	ng/L	0.12	0.10	0.42	0.39	0.12	<0.09	0.45
Enalapril	ng/L	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8
Eprosartan	ng/L	4.5	0.82	4.8	1.1	1.6	0.25	0.94
Erythromycin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Estrone (E1)	ng/L	<0.70	6.9	10	6.0	<0.70	<0.70	5.9
Fenbendazole	ng/L	<0.07	0.18	<0.07	0.07	<0.07	<0.07	0.08
Fexofenadine	ng/L	3.9	220	8.7	0.95	1.3	70	2.4
Fluconazole	ng/L	<0.05	50	12	15	0.9	7.9	<0.05
Fluticasone	ng/L	<0.06	0.23	0.21	0.16	<0.06	<0.06	0.13
Gabapentin	ng/L	170	<0.88	1800	320	88	780	410
Gemfibrozil	ng/L	12	230	7.20	8.60	9.30	29	<1.5
Irbesartan	ng/L	<0.06	0.92	0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
Ketoprofen	ng/L	1.3	1.9	11	4.3	<0.72	<0.72	2.4
Levetiracetam	ng/L	<3.52	12	26	9.1	<3.52	4.6	<3.52
Lincomycin	ng/L	<0.10	0.33	0.34	0.35	<0.10	<0.10	0.32
Losartan	ng/L	17	120	<0.14	<0.14	7.3	11	<0.14
Mesalazine	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Metformin	ng/L	62	210	1300	260	39	350	340
Metoprolol	ng/L	6.8	110	68	44	3.0	15	17
Mometasone furoate	ng/L	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3
Naproxen	ng/L	2.3	56	30	21	31	6.4	14
Nebivolol	ng/L	0.3	0.4	0.3	<0.05	0.4	1.3	0.3
Norethisterone	ng/L	<0.080	1.2	0.88	0.62	<0.080	<0.080	0.71
Ofloxacin	ng/L	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Oxazepam	ng/L	N/A	191	210	250	N/A	38	87
Oxycodone	ng/L	N/A	5.5	2.7	2.4	N/A	0.59	1.2
Primidone	ng/L	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37	<1.37
Progesterone	ng/L	0.12	0.09	<0.086	<0.086	<0.086	<0.086	<0.086
Quetiapine	ng/L	<0.15	0.22	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
Ramipril	ng/L	<0.72	1.9	2.5	<0.72	<0.72	0.74	<0.72
Sertraline	ng/L	0.06	0.55	1.7	8.6	<0.04	3.4	1.7
Simvastatin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sotalol	ng/L	<0.89	12	7.9	10.0	<0.89	4.8	1.7
Sulfadiazine	ng/L	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17
Telmisartan	ng/L	19	440	11	1.8	4.3	61	<1.4
Temazepam	ng/L	N/A	68	160	200	N/A	16	49
Testosterone	ng/L	<0.080	0.78	<0.08	<0.08	<0.080	<0.080	<0.08
Tetracycline/Doxycycline	ng/L	<5.7	<5.7	<5.7	20	<5.7	<5.7	20
Tiamulin	ng/L	0.36	0.09	<0.079	<0.079	0.36	<0.079	0.15
Toltrazuril	ng/L	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8	<4.8
Tramadol	ng/L	4.5	140	68	60	2.1	24	11
Trimethoprim	ng/L	2.5	41	26	19.0	1.0	9.1	5.4
Tylosin	ng/L	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7
Valsartan	ng/L	55	73	110	110	23	66	35
Warfarin	ng/L	<0.87	2.0	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87
Venlafaxine	ng/L	4.4	120	68	54	2.0	20	17
Xylometazoline	ng/L	1.7	1.1	0.50	<0.05	1.6	1.6	<0.05
Sum concentration	ng/L	543	3671	5438	2208	326	1801	1333
Detected / Analysed APIs		29/54	48/58	38/58	37/58	26/54	31/58	34/58

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Finland (3/4)	Site code		FI6	FI6	FI6	FI7	FI7
	Surface water type		Estuary	Estuary	Estuary	Estuary	Estuary
	Date	dd.mm.yy	6.3.18	6.6.18	21.11.18	6.3.18	4.6.18
	N coordinates	WGS84	60.21357			60.19587	
	E coordinates	WGS84	24.98403			24.99376	
API	**API group**	**unit**	**Matins**			**Vanhank.**	
Amlodipine	antihypertensives	ng/L	0.1	<0.003	<7.7	0.08	7.0
Atenolol	other cardiovascular m.	ng/L	<8.0	<8.0	<12	<8.0	<8.0
Atorvastatin	metabolic disease m.	ng/L	N/A	N/A	<15	N/A	N/A
Bezafibrate	metabolic disease m.	ng/L	0.54	<0.40	<0.83	0.51	<0.40
Bisoprolol	other cardiovascular m.	ng/L	5.1	5.3	<0.52	4.5	1.6
Caffeine	Other	ng/L	14	22	1.2	11	18
Candesartan	antihypertensives	ng/L	1.5	<0.22	<0.68	<0.22	<0.22
Carbamazepine	antiepileptics	ng/L	4.7	11	2.4	4.3	6.3
Carprofen	veterinary m.	ng/L	<0.58	<0.58	<0.77	0.79	<0.58
Cetirizine	asthma and allergy m.	ng/L	7.4	22	5.1	8.3	10
Ciprofloxacin	Antibiotics	ng/L	<35	<35	N/A	<35	<35
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/L	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9
Clarithromycin	antibiotics	ng/L	1.7	1.5	7.3	1.6	1.0
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	1.9	0.91	0.87	1.6	0.47
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	20	30	19	22	11
Dipyridamole	other cardiovascular m.	ng/L	<0.67	<0.67	<1.1	<0.67	<0.67
Emamectin	veterinary m.	ng/L	<0.02	0.18	0.48	<0.02	0.73
Enalapril	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	<2.8	N/A	N/A
Eprosartan	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	0.24	N/A	N/A
Erythromycin	antibiotics	ng/L	9.0	<0.92	N/A	8.4	<0.92
Estrone (E1)	hormones	ng/L	0.37	<0.17	4.6	0.29	<0.17
Fenbendazole	veterinary m.	ng/L	<0.03	0.06	0.20	<0.03	0.16
Fexofenadine	asthma and allergy m.	ng/L	N/A	N/A	2.20	N/A	N/A
Fluconazole	antibiotics	ng/L	2.0	3.2	<0.05	2.0	2.3
Fluticasone	asthma and allergy m.	ng/L	0.03	0.03	0.10	0.03	<0.002
Gabapentin	antiepileptics	ng/L	N/A	N/A	82	N/A	N/A
Gemfibrozil	metabolic disease m.	ng/L	<0.02	<0.02	<1.5	2.1	7.2
Irbesartan	antihypertensives	ng/L	0.04	0.04	0.08	0.04	0.06
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	1.3	<0.38	<0.72	0.95	<0.38
Levetiracetam	antiepileptics	ng/L	<5.43	<5.43	<3.52	<5.43	6.1
Lincomycin	antibiotics	ng/L	0.04	<0.04	0.37	<0.04	0.12
Losartan	antihypertensives	ng/L	7.7	0.72	<0.14	7.4	0.06
Mesalazine	gastrointestinal disease m.	ng/L	3.7	190	N/A	1.8	110
Metformin	metabolic disease m.	ng/L	30	25	120	26	16
Metoprolol	other cardiovascular m.	ng/L	6.0	5.3	3.0	5.4	2.3
Mometasone furoate	asthma and allergy m.	ng/L	<0.29	<0.29	<1.3	<0.29	<0.29
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	5.3	<0.47	<0.57	5.1	0.7
Nebivolol	other cardiovascular m.	ng/L	0.0	0.2	0.4	0.0	1.5
Norethisterone	hormones	ng/L	0.19	0.27	0.45	<0.04	0.32
Ofloxacin	antibiotics	ng/L	<4.2	<4.2	<10	<4.2	<4.2
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	10	17	12	9.4	11
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	0.35	0.5	0.37	0.3	0.25
Primidone	antiepileptics	ng/L	<0.71	<0.71	<1.37	<0.71	<0.71
Progesterone	hormones	ng/L	<0.03	<0.03	<0.086	0.03	0.24
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/L	0.09	0.03	0.16	0.08	0.11
Ramipril	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	<0.72	N/A	N/A
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/L	0.09	<0.03	0.31	0.08	5.8
Simvastatin	metabolic disease m.	ng/L	0.04	<0.02	N/A	<0.02	<0.02
Sotalol	other cardiovascular m.	ng/L	2.3	3.4	<0.89	3.1	1.3
Sulfadiazine	antibiotics	ng/L	N/A	N/A	<17	N/A	N/A
Telmisartan	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	1.8	N/A	N/A
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	4.2	9.1	9.7	4.4	5.6
Testosterone	hormones	ng/L	0.06	<0.05	0.33	0.06	0.35
Tetracycline / Doxycycline	antibiotics	ng/L	<3.17	4.9	20	<3.17	11
Tiamulin	veterinary m.	ng/L	<0.01	<0.01	0.28	<0.01	<0.01
Toltrazuril	veterinary m.	ng/L	<3.60	<3.60	<4.8	<3.60	<3.60
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	5.7	11	5.4	5.5	4.9
Trimethoprim	antibiotics	ng/L	2.0	3.8	0.9	2.0	2.0
Tylosin	veterinary m.	ng/L	2.2	<1.9	<3.7	3.5	<1.9
Valsartan	antihypertensives	ng/L	N/A	N/A	6.7	N/A	N/A
Warfarin	other cardiovascular m.	ng/L	<0.58	<0.58	<0.87	<0.58	<0.58
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/L	5.3	9.6	3.5	4.8	3.9
Xylometazoline	asthma and allergy m.	ng/L	<0.19	<0.19	<0.05	<0.19	<0.19
Sum concentration		ng/L	155	378	312	148	244
Number of detected / analysed APIs			36/53	28/53	33/58	35/53	34/53

N/A: not analysed; Concentration lower than quantification limit (LOQ) are marked as "<" and LOQ

Finland (4/4)		FI-BSE1	FI-BSE2	FI-BSE2	FI-BSE2	FI-BSE2	FI-BSE2	FI-BSE2
Surface water type &		Sea	Sea	Sea	Sea	Sea	Sea	Sea
sampling depth		9-m	1-m	13-m	25-m	1-m	13-m	25-m
Date	dd.mm.yy	4.6.18	5.3.18	5.3.18	5.3.18	4.6.18	4.6.18	4.6.18
N cordinates	WGS84 DD	60.08613	60.09652					
E cordinates	WGS84 DD	24.91319	24.89046					
			Katajaluoto			**Katajaluoto**		
API	**unit**	**WWTP pipe**	**surface**	**middle**	**bottom**	**surface**	**middle**	**Bottom**
Amlodipine	ng/L	<0.003	0.17	0.04	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
Atenolol	ng/L	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0	<8.0
Atorvastatin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Bezafibrate	ng/L	0.54	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40
Bisoprolol	ng/L	4.3	1.2	0.46	0.26	0.42	<0.21	<0.21
Caffeine	ng/L	3.2	1.8	5.4	13	21	6.1	4.8
Candesartan	ng/L	3.0	1.4	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22
Carbamazepine	ng/L	2.8	0.64	0.6	2.6	0.87	0.96	0.89
Carprofen	ng/L	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58
Cetirizine	ng/L	13	1.5	0.6	0.23	0.41	0.2	0.27
Ciprofloxacin	ng/L	<35	<35	<35	<35	<35	<35	<35
Citalopram	ng/L	1.70	0.39	0.26	0.21	0.19	0.05	0.05
Clarithromycin	ng/L	1.20	0.59	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33
Codeine	ng/L	1.08	0.55	0.25	0.23	0.22	0.04	0.05
Diclofenac	ng/L	35	6.3	2.6	3.0	3.0	<0.34	0.43
Dipyridamole	ng/L	35	2.3	<0.67	<0.67	<0.67	<0.67	<0.67
Emamectin	ng/L	0.45	<0.02	<0.02	0.23	0.4	0.32	<0.02
Enalapril	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Eprosartan	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Erythromycin	ng/L	<0.92	7.80	20	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92
Estrone (E1)	ng/L	0.51	0.6	1.0	<0.17	0.32	<0.17	0.43
Fenbendazole	ng/L	0.06	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
Fexofenadine	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Fluconazole	ng/L	1.4	0.35	0.26	1.2	0.61	0.40	0.31
Fluticasone	ng/L	0.05	0.02	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
Gabapentin	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Gemfibrozil	ng/L	0.61	<0.02	40	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
Irbesartan	ng/L	0.27	<0.02	<0.02	0.04	0.02	<0.02	<0.02
Ketoprofen	ng/L	<0.38	<0.38	<0.38	<0.38	<0.38	<0.38	<0.38
Levetiracetam	ng/L	6.5	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43
Lincomycin	ng/L	<0.04	<0.04	0.05	0.13	<0.04	<0.04	<0.04
Losartan	ng/L	3.8	3.4	<0.02	0.12	0.3	0.15	0.13
Mesalazine	ng/L	<0.82	0.82	<0.82	58	<0.82	<0.82	29
Metformin	ng/L	16	3.4	13	<0.12	18	<0.12	<0.12
Metoprolol	ng/L	2.2	0.45	0.46	0.41	<0.35	<0.35	<0.35
Mometasone furoate	ng/L	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29
Naproxen	ng/L	0.52	0.62	0.63	2.0	2.9	<0.47	1.7
Nebivolol	ng/L	0.28	0.02	0.02	0.75	0.29	0.22	0.19
Norethisterone	ng/L	0.35	0.39	0.21	<0.04	<0.04	0.11	<0.04
Ofloxacin	ng/L	<4.2	<4.2	<4.2	<4.2	<4.2	<4.2	<4.2
Oxazepam	ng/L	8.0	0.94	0.45	0.8	1.0	0.23	0.33
Oxycodone	ng/L	0.25	<0.03	<0.03	0.18	0.04	0.05	<0.03
Primidone	ng/L	<0.71	<0.71	<0.71	0.74	<0.71	<0.71	<0.71
Progesterone	ng/L	<0.03	0.03	0.03	0.09	<0.03	0.03	<0.03
Quetiapine	ng/L	0.14	0.39	0.06	0.17	0.01	<0.01	<0.01
Ramipril	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sertraline	ng/L	0.56	0.03	<0.03	5.1	0.58	<0.03	<0.03
Simvastatin	ng/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14	<0.02
Sotalol	ng/L	1.7	<0.68	<0.68	0.71	<0.68	<0.68	<0.68
Sulfadiazine	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Telmisartan	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Temazepam	ng/L	3.2	0.48	<0.34	0.61	0.66	<0.34	<0.34
Testosterone	ng/L	<0.05	0.05	0.06	<0.05	<0.05	0.06	<0.05
Tetracycline / Doxycycline	ng/L	5.2	<3.17	<3.17	11	5.2	<3.17	4.9
Tiamulin	ng/L	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Toltrazuril	ng/L	<3.60	<3.60	4.4	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60
Tramadol	ng/L	2.9	0.31	0.24	0.64	0.69	0.15	0.12
Trimethoprim	ng/L	1.5	0.28	0.26	0.34	0.26	<0.17	<0.17
Tylosin	ng/L	<1.9	<1.9	<1.9	<1.9	<1.9	<1.9	<1.9
Valsartan	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Warfarin	ng/L	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58
Venlafaxine	ng/L	4.8	0.6	0.35	0.59	1.2	0.15	0.14
Xylometazoline	ng/L	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19
Sum concentration	ng/L	162	38	92	103	59	9	44
Detected / Analysed APIs		35/53	31/53	26/53	28/53	24/53	17/53	16/53

Annex 4. APIs in river and estuary sediments

Country			Sweden	Sweden	Latvia	Latvia	Estonia	Estonia
Date (day/month/year)			19-12-2017	11-6-2018	5-12-2017	23-5-2018	13-12-2017	6-6-2018
Coordinate X			58.628369	58.628369	57,0429	57,04395	58,389707	58,355054
Coordinate Y			16.307817	16.307817	23,9681	23,96913	24,496484	24,42677
Coordinate system			WGS84	WGS84	WGS84	WGS84	L-Est 97	L-Est 97
Dry matter content			21%	13%	64%	67%	45%	53%
API	**API group**	**Unit**	**SE Bråviken**	**SE Bråviken**	**LV Riga coast**	**LV Riga coast**	**EE Pärnu river**	**EE Pärnu bay**
Atenolol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050
Amlodipine	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.062	<0.062	0,65	<0.062	0,24	<0.062
Bezafibrate	metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.076	0,20	<0.076	<0.076	<0.076	<0.076
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	0,16	0,069	0,039	0,011	0,18	<0.011
Caffeine	other	µg/kg d.w.	3,4	2,4	0,73	2,4	11	2,4
Carbamazepine	antiepileptics	µg/kg d.w.	0,18	<0.099	<0.099	0,12	0,21	<0.099
Cetirizine	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	0,52	0,13	0,048	<0.014	0,17	<0.014
Ciprofloxacin	antibiotics	µg/kg d.w.	7,1	<1.9	12	14	34	<1.9
Citalopram	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	3,7	1,6	<0.093	0,10	0,59	<0.093
Clarithromycin	antibiotics	µg/kg d.w.	0,19	<0.085	<0.085	0,27	1,7	<0.085
Codeine	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	1,2	0,10
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	1,2	0,24	0,23	<0.22	0,34	<0.22
Emamectin	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<0.24	<0.24	0,31	<0.24	0,47	<0.24
Enalapril	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047	0,55	<0.047
Eprosartan	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047
Erythromycin	antibiotics	µg/kg d.w.	<16	<16	<16	<16	<16	<16
Estriol (E3)	hormones	µg/kg d.w.	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Estrone (E1)	hormones	µg/kg d.w.	<0.51	<0.51	3,8	1,8	<0.51	<0.51
Fenbendazole	veterinary medicines	µg/kg d.w.	1,8	0,42	<0.012	0,43	0,29	<0.012
Fexofenadine	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	1,5	0,50	0,043	<0.017	0,19	<0.017
Florfenicol	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<0.010	0,25	0,029	<0.010	0,10	0,040
Fluconazole	antibiotics	µg/kg d.w.	0,12	<0.0041	0,032	<0.0041	0,088	<0.0041
Fluticasone	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60
Gemfibrozil	metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.18	<0.18	<0.18	<0.18	<0.18	<0.18
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	µg/kg d.w.	<10	<10	<10	22	<10	41
Irbesartan	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.013	N/A	<0.013	N/A	0,082	N/A
Ivermectin	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<6.2	<6.2	<6.2	<6.2	<6.2	<6.2
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	0,6	<0.059	<0.059	0,40	0,61	0,35
Levetiracetam	antiepileptics	µg/kg d.w.	<0.47	<0.47	<0.47	7,6	<0.47	<0.47
Lincomycin	antibiotics	µg/kg d.w.	<0.0058	<0.0058	0,020	<0.0058	0,77	<0.0058
Metformin	metabolic disease medications	µg/kg d.w.	6,8	25	8,4	8,6	60	5,8
Metoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	1,2	1,7	0,10	<0.050	0,84	<0.050
Mometasone	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75
Naproxen	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.52	2,5	<0.52	<0.52	1,5	<0.52
Nebivolol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	0,37	0,15	<0.099	0,15	0,37	<0.099
Norethisterone	hormones	µg/kg d.w.	<0.12	0,46	<0.12	N/A	0,71	N/A
Norfloxacin	antibiotics	µg/kg d.w.	7,8	15	8,9	20	17	<1.5
Ofloxacin	antibiotics	µg/kg d.w.	0,73	<0.60	<0.60	<0.60	16	<0.60
Olanzepine	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Oxazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	1,2	0,41	0,066	0,039	0,19	0,10
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.065	<0.065	<0.065	<0.065	0,31	<0.065
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	61	84	<0.25	3,9	22	<0.25
Primidone	antiepileptics	µg/kg d.w.	<0.057	<0.057	<0.057	<0.057	<0.057	<0.057
Progesterone	hormones	µg/kg d.w.	1,6	5,2	<0.092	0,17	8,8	0,39
Quetiapine	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<0.0084	<0.0084	0,041	<0.0084	0,14	<0.0084
Ramipril	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.052	<0.052	<0.052	<0.052	<0.052	<0.052
Risperidone	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	1,3	0,17	0,73	0,27	0,73	0,27
Sertraline	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0,30	0,83	0,37	0,044	1,7	<0.038
Simvastatin	metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11	0,57	<0.11
Sotalol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11
Sulfamethoxazole	antibiotics	µg/kg d.w.	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12
Telmisartan	antihypertensives	µg/kg d.w.	1,1	N/A	<0.14	1,3	1,2	<0.14
Temazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<0.087	<0.087	<0.087	<0.087	0,11	<0.087
Testosterone	hormones	µg/kg d.w.	1,1	0,60	<0.20	<0.20	0,61	<0.20
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	µg/kg d.w.	5,0	<1.6	<1.6	2,0	<1.6	3,4
Tiamulin	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<0.044	<0.044	<0.044	<0.044	<0.044	<0.044
Toltrazuril	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<4.6	<4.6	<4.6	<4.6	<4.6	<4.6
Tramadol	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	5,0	1,5	1,1	0,64	1,5	0,93
Trimethoprim	antibiotics	µg/kg d.w.	0,22	0,19	<0.050	0,095	0,36	0,086
Tylosin	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2
Valsartan	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.092	0,17	<0.092	<0.092	1,4	<0.092
Warfarin	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.0059	<0.0059	<0.0059	<0.0059	<0.0059	<0.0059
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0,33	0,32	0,069	<0.044	0,39	<0.044
Xylometazoline	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.046	<0.046	<0.046	75	<0.046	48
	Number of analysed API		65	63	65	63	65	63
	Number of APIs above LOQ		28	24	21	24	41	13
	Detection rate (%)		43	38	32	38	63	21
	Sum concentration (µg/kg d.w.)		115	145	37	161	188	103

Annex 5. API concentrations in WWTP influents

Country			Estonia	Estonia	Estonia	Estonia	Estonia	Estonia
Date			06-12-2017	06-12-2017	12-12-2017	05-06-2018	05-06-2018	07-06-2018
Year			2017	2017	2017	2018	2018	2018
Month			12	12	12	6	6	6
Date			6	6	12	5	5	7
Name			Türi	Paide	Pärnu	Paide	Türi	Pärnu
Comments			24-h	24-h	24-h	24-h	24-h	24-h
Info								
API	**API group**	**Unit**						
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<13718	<13718	<13718	<13718	<13718	<13718
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<396	<396	<396	450	<396	<396
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<211	<211	<211	<211	<211	<211
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	<27	<27	<27	<27	<27	53
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<30	<30	<30	<30	<30	57
Caffeine	other	ng/l	249	385	253	8805	10830	3935
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<772	<772	<772	<772	<772	<772
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	<17	<17	<17	2067	2464	1428
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<14	<14	<14	<14	31	<14
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	38	58	29	126	74	91
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	529	1859	562	888	327	339
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	N/A	2090	1608	1579
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	5407	7279	4421	8811	15730	2778
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<185	<185	<185	581	590	1796
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<29	<29	<29	<29	<29	<29
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<167	<167	<167	<167	<167	<167
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	<10	<10	<10	<10	<10	162
Erythromycin	antibiotics	ng/l	<39	<39	<39	19040	9157	1463
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol	hormones	ng/l	<12	<12	<12	54	71	80
Estrone (E1)	hormones	ng/l	27	<26	296	41	59	1224
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<36	<36	<36	<36	<36	<36
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<64	<64	<64	<64	<64	<64
Fluconazole	antibiotics	ng/l	<20	44	48	<20	<20	57
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<415	<415	<415	<415	<415	607
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	1667	2845	2733	5158	7954	8633
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<165	<165	<165	611	<165	<165
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	2655	2152	2278	10121	21007	11860
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<2272	<2272	2331	N/A	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<53	<53	<53	<53	<53	<53
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	446	491	205	2119	1927	1127
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	1074	797	734	3772	3234	3508
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18	<18
Losartan	antihypertensives	ng/l	<508	<508	<508	<508	1062	<508
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	5562	5050	4360	13052	13685	<282
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	14832	26315	16703	108975	99787	93169
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	791	791	571	1585	2730	1814
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<828	<828	<828	<828	<828	<828
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	2679	2089	1341	5508	11789	7082
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<974	<974	<974	1452	1452	1542
Norethisterone	hormones	ng/l	<24	<24	<24	187	80	93
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	13299	13365	13409	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	<417	<417	<417	<417	<417	<417
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<5.9	<5.9	<5.9	<5.9	<5.9	<5.9
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	N/A	36	67	73
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	N/A	<263	<263	<263
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	98860	335776	145893	7573	8479	4411
Primidone	antiepileptics	ng/l	<35	<35	<35	<35	<35	<35
Progesterone	hormones	ng/l	<31	<31	<31	<31	33	<31
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<473	<473	<473	<473	687	<473
Ramipril	antihypertensives	ng/l	<32	<32	<32	<32	<32	<32
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<804	<804	<804	<804	<804	<804
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	<20	<20	<20	45	31	49
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.4	<1.4	<1.4	98	5	<1.4
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	70	142	124	143	151	215
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<590	<590	<590	<590	<590	<590
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	130	296	100	376	228	386
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	<49	54	<49	6851	12021	189
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	N/A	30	39	30
Testosterone	hormones	ng/l	<81	<81	<81	<81	<81	<81
Tetracycline/Doxycycl	antibiotics	ng/l	260	298	404	<239	<239	<239
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<38	<38	<38	<38	<38	<38
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	<77	<77	<77	462	444	406
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	123	197	103	323	158	237
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<316	<316	<316	<316	<316	<316
Valsartan	antihypertensives	ng/l	<295	743	580	465	544	1383
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<13	<13	<13	<13	14	14
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	<20	48	43	199	189	343
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<51	<51	<51	<51	<51	<51
	Number of analysed API		71	71	71	74	74	74
	Number of APIs above LOQ		20	23	24	35	38	37
	Detection rate (%)		28	32	34	47	51	50

Country			Finland	Finland	Finland	Finland	Finland	Finland
Date			15-15-2017	29-8-2018	21-11-2018	12-12-2017	06-06-2018	21-11-2018
Year			2017	2018	2018	2017	2018	2018
Month			12	8	11	12	6	11
Date			15	29	21	12	6	21
Name			Viikki	Viikki	Viikki	Kalteva	Kalteva	Kalteva
Comments			24-h	24-h	24-h	24-h	24-h	24-h
Info								
API	**API group**	**Unit**						
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<13718	<13718	<13718	<13718	<13718	162899
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<396	<396	<396	<396	<396	<396
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<211	<211	<211	<211	<211	<211
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	32	105	62	30	<27	44
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	301	<30	<30	697	665	<30
Caffeine	other	ng/l	938	9545	<17	1085	N/A	62
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<772	<772	<772	<772	<772	<772
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	<17	222	104	<17	439	169
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	23	<14	18	<14	26	<14
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	273	<2.2	318	295	429	647
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	100	<31	70	290	52	<31
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	<42	2005	N/A	4177	4496
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	2796	2428	3613	4398	4165	5226
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<185	<185	1144	<185	4976	4657
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<29	<29	<29	<29	<29	<29
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<167	<167	<167	<167	<167	195
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	215	<10	292	341	286	368
Erythromycin	antibiotics	ng/l	<39	<39	305	<39	<39	110
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol	hormones	ng/l	<12	250	<12	<12	<12	21
Estrone (E1)	hormones	ng/l	<26	59	<26	54	52	<26
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<36	<36	<36	<36	<36	<36
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<64	<64	<64	<64	<64	<64
Fluconazole	antibiotics	ng/l	142	94	201	167	229	289
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<415	<415	<415	<415	<415	<415
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	9517	36968	10107	11246	68351	19072
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<165	<165	<165	<165	232	<165
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	2624	1856	<7.5	3269	5834	4151
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	3971	N/A	N/A	7995	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<53	<53	<53	<53	<53	<53
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	154	251	186	261	335	310
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	4298	8363	9124	7308	11112	12938
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18	<18
Losartan	antihypertensives	ng/l	<508	1335	<508	<508	1873	<508
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	6828	14124	1317	5269	7576	2584
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	46589	103739	107115	43350	343234	169888
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	212	<14	238	474	<14	455
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<828	<828	<828	<828	<828	<828
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	2024	1724	3185	3302	6878	4509
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<974	<974	<974	<974	<974	<974
Norethisterone	hormones	ng/l	<24	<24	332	<24	1942	343
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	<12437	<12437	<12437	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	973	597	<417	431	711	510
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<5.9	<5.9	<5.9	<5.9	2218	<5.9
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	827	1508	N/A	1395	3113
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	<263	<263	N/A	<263	<263
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	736802	4674	8248	395653	983013	12349
Primidone	antiepileptics	ng/l	<35	<35	<35	<35	<35	<35
Progesterone	hormones	ng/l	<31	<31	<31	<31	<31	<31
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<473	<473	<473	<473	<473	<473
Ramipril	antihypertensives	ng/l	<32	<32	<32	<32	<32	51
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<804	<804	<804	<804	<804	<804
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	143	<20	82	85	928	295
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.4	7	<1.5	4	33	<1.7
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	39	<15	21	82	66	16
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<590	<590	<591	<590	<590	<593
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	63	73	87	<42	208	187
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	<49	<49	1364	<49	9824	1953
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	603	1213	N/A	616	2356
Testosterone	hormones	ng/l	<81	<81	<81	<81	<81	<81
Tetracycline/Doxycycl	antibiotics	ng/l	2463	<239	806	2479	577	801
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<38	<38	<38	<38	<38	<38
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	<77	397	204	<77	908	670
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	337	1393	382	563	598	659
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<316	<316	<316	<316	<316	<316
Valsartan	antihypertensives	ng/l	2054	5485	3800	4480	5264	7784
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<13	26	<13	<13	21	<13
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	472	1014	630	640	1036	1107
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<51	<51	<51	<51	<51	<51
	Number of analysed API		71	74	74	71	73	74
	Number of APIs above LOQ		28	27	32	28	38	36
	Detection rate (%)		39	36	43	39	52	49

Country			Germany	Germany	Germany	Germany	Germany
Date			19-2-2018	07-02-2018	09-02-2018	19-03-2018	01-06-2018
Year			2018	2018	2018	2018	2018
Month			2	2	2	3	6
Date			19	7	9	19	1
Name			Wismar	Neubrandenburg	Greifswald	Rostock	Wismar
Comments			grap sample				
Info					Sample melted during delivery		Sample melted during delivery
API	**API group**	**Unit**					
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<13718	<13718	<13718	N/A	<13718
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<396	<396	<396	<396	430
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	583	<211	<211	239	491
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	1445	930	<27	1215	782
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	1097	1750	86	1055	1225
Caffeine	other	ng/l	N/A	N/A	N/A	4590	15938
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<772	<772	<772	<772	<772
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	1113	3513	559	875	1370
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<14	84	<14	20	50
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	469	658	437	237	479
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	297	529	65	180	62
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	668	766	225	359	624
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	6432	15909	637	6913	6142
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<185	<185	<185	<185	1076
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<29	<29	<29	<29	<29
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<167	236	<167	<167	<167
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	723	997	13	706	601
Erythromycin	antibiotics	ng/l	1273	3121	446	307	13541
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol	hormones	ng/l	<12	<12	<12	15	76
Estrone (E1)	hormones	ng/l	81	85	<26	75	<26
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<36	36	<36	<36	<36
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<64	<64	<64	<64	<64
Fluconazole	antibiotics	ng/l	186	183	72	133	115
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<415	<415	<415	<415	<415
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	46217	95419	12307	10220	17182
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<165	<165	<165	<165	428
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	6966	<7.5	2580	7365	6624
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	1065	2962	1313	1505	2918
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	58	104	19	114	164
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	16536	24511	3889	20820	20256
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18
Losartan	antihypertensives	ng/l	<508	<508	<508	569	664
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	6488	7507	2547	6514	15475
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	480308	480308	55777	197864	182214
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<14	<14	<14	1656	4021
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<828	<828	<828	<828	<828
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	1634	1197	482	750	1067
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<974	<974	<974	N/A	1448
Norethisterone	hormones	ng/l	581	865	2847	370	92
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	<12437	<12437	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	985	1217	693	702	<417
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	2075	2079	2065	2361	<5.9
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	38	45	41	34	29
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	<263	<263	<263	<263	<263
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	615723	834395	442074	N/A	1109
Primidone	antiepileptics	ng/l	317	751	<35	343	361
Progesterone	hormones	ng/l	<31	46	<31	<31	<31
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<473	<473	<473	<473	<473
Ramipril	antihypertensives	ng/l	123	168	<32	146	103
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<804	<804	<804	<804	<804
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	351	<20	652	61	124
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	61	61	4	<1.4	60
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	23	39	<15	125	20
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<590	<590	<590	<590	<590
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	160	368	43	149	706
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	2831	9457	12745	2471	1650
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	27	76	<17	20	<17
Testosterone	hormones	ng/l	<81	198	115	<81	85
Tetracycline/Doxycycl	antibiotics	ng/l	<239	<239	<239	<239	<239
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<38	<38	<38	<38	<38
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	781	759	297	550	606
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	180	200	179	462	756
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<316	<316	<316	<316	<316
Valsartan	antihypertensives	ng/l	10325	53753	1177	23391	7768
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<13	<13	<13	<13	<13
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	760	1110	293	823	766
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<51	<51	<51	<51	<51
	Number of analysed API		73	73	73	71	74
	Number of APIs above LOQ		38	40	32	40	44
	Detection rate (%)		52	55	44	56	59

Country			Germany	Germany	Germany	Germany	Germany
Date			27-11-2018	03-12-2018	19-06-2018	26-06-2018	21-06-2018
Year			2018	2018	2018	2018	2018
Month			11	12	6	6	6
Date			27	3	19	26	21
Name			Rostock	Greifswald	Neubrandenburg	Greifswald	Rostock
Comments							
Info					Sample melted during delivery		Sample melted during delivery
API	**API group**	**Unit**					
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<13718	77402.7	<13718	<13718	<13718
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<396	<396	<396	<396	452
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<211	<211	<211	<211	298
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	464	301	567	468	1227
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<30	<30	1809	1617	1114
Caffeine	other	ng/l	1899	5200	23530	21066	19918
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<772	<772	<772	<772	<772
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	217	797	3377	2325	1315
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<14	<14	<14	<14	39
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	269	254	810	461	526
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	46	214	213	434	156
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	430	564	473	495	485
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	5868	12159	6481	6011	4934
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<185	<185	1367	643	944
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<29	<29	<29	<29	<29
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<167	<167	<167	<167	<167
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	136	73	483	256	650
Erythromycin	antibiotics	ng/l	265	965	11144	12913	11257
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol	hormones	ng/l	16	<12	<12	36	59
Estrone (E1)	hormones	ng/l	<26	70	50	101	83
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<36	<36	<36	<36	<36
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<64	<64	<64	<64	<64
Fluconazole	antibiotics	ng/l	93	234	78	194	81
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<415	<415	<415	<415	<415
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	12809	21155	23216	20782	13173
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<165	<165	334	368	779
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	4389	1110	10986	15335	10306
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	514	1079	4671	2456	2062
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	53	60	106	80	154
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	12149	25651	23420	26997	22099
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18
Losartan	antihypertensives	ng/l	<508	<508	835	815	657
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	2565	3845	18353	16527	16885
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	160885	199891	162964	117291	143330
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	1013	1519	3311	2262	2668
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<828	<828	<828	<828	<828
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	444	1382	1538	2230	1225
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<974	<974	1447	1450	1464
Norethisterone	hormones	ng/l	<24	<24	117	60	47
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	<12437	<12437	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	503	639	3783	2116	1992
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<5.9	<5.9	<5.9	<5.9	<5.9
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	40	176	48	66	33
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	<263	<263	<263	<263	<263
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	2044	2734	1710	3044	1257
Primidone	antiepileptics	ng/l	73	146	607	385	326
Progesterone	hormones	ng/l	<31	<31	<31	58	<31
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<473	<473	<473	<473	<473
Ramipril	antihypertensives	ng/l	54	144	122	118	73
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<804	<804	<804	<804	<804
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	92	545	178	336	<20
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.8	<1.9	92	60	93
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	<15	<15	<15	54	106
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<594	<595	<590	<590	<590
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	51	159	402	126	403
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	309	968	1925	914	716
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	53	137	60	38	24
Testosterone	hormones	ng/l	<81	<81	82	194	143
Tetracycline/Doxycycl	antibiotics	ng/l	<239	284	<239	<239	<239
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<38	<38	<38	<38	<38
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	136	369	607	964	601
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	160	442	153	430	383
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<316	<316	<316	<316	<316
Valsartan	antihypertensives	ng/l	10706	16487	30072	16507	19368
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<13	<13	<13	<13	<13
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	501	776	1470	1314	1131
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<51	<51	61	56	<51
	Number of analysed API		74	74	74	74	74
	Number of APIs above LOQ		34	35	43	46	46
	Detection rate (%)		46	47	58	62	62

Country			Latvia	Latvia	Latvia	Latvia	Latvia	Latvia
Date			01-12-2017	27-11-2017	07-12-2017	21-05-2018	21-05-2018	29-05-2018
Year			2017	2017	2017	2018	2018	2018
Month			12	11	12	5	5	5
Date			1	27	7	21	21	29
Name			WWTP 3	WWTP 1	WWTP 2	WWTP 3	WWTP 1	WWTP 2
Comments								
Info								
API	**API group**	**Unit**						
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<13718	21752	<13718	150363	<13718	<13718
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<396	<396	<396	<396	<396	<396
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<211	<211	<211	<211	<211	<211
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	<27	<27	<27	<27	<27	<27
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	289	417	316	420	493	386
Caffeine	other	ng/l	<17	340	721	101	3772	2538
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<772	<772	<772	<772	<772	<772
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	<17	<17	<17	492	1357	635
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<14	25	<14	<14	<14	<14
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	48	25	47	38	29	37
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	521	693	878	936	845	507
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	N/A	106	139	129
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	6092	3977	5346	4261	4103	4081
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<185	<185	<185	<185	<185	<185
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<29	<29	<29	<29	<29	<29
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<167	<167	<167	<167	<167	<167
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Erythromycin	antibiotics	ng/l	<39	<39	<39	283	436	351
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol	hormones	ng/l	<12	<12	<12	132	204	163
Estrone (E1)	hormones	ng/l	36	<26	30	<26	92	101
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<36	<36	<36	<36	<36	<36
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<64	<64	<64	<64	<64	<64
Fluconazole	antibiotics	ng/l	127	55	223	60	73	136
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<415	<415	<415	<415	<415	<415
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	6888	10008	11215	7491	12582	7488
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<165	<165	<165	<165	<165	<165
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	2396	2622	1811	2998	9997	4074
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	2587	3964	3256	N/A	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<53	<53	<53	<53	<53	<53
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	387	290	483	403	680	414
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	<217	661	1687	1919	1804	2117
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18	<18
Losartan	antihypertensives	ng/l	<508	<508	<508	<508	<508	<508
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	2816	6266	6830	3664	5961	6439
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	21924	29873	30167	92101	121479	49814
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	556	431	583	421	404	388
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<828	<828	<828	<828	<828	<828
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	1093	1301	1151	1010	1405	1020
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<974	<974	<974	<974	<974	<974
Norethisterone	hormones	ng/l	<24	<24	<24	463	688	637
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	13360	13439	13312	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	1470	<417	<417	1000	<417	<417
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<5.9	<5.9	<5.9	2371	2374	2385
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	N/A	74	104	81
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	N/A	<263	<263	<263
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	272165	271908	396604	3249	<77	<77
Primidone	antiepileptics	ng/l	<35	<35	<35	<35	<35	<35
Progesterone	hormones	ng/l	70	45	<31	<31	71	<31
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<473	<473	<473	<473	<473	<473
Ramipril	antihypertensives	ng/l	<32	<32	<32	<32	<32	<32
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<804	<804	<804	<804	<804	<804
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	28	<20	26	<20	<20	<20
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	78	109	137	109	204	80
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<590	<590	<590	<590	<590	<590
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	418	501	944	238	107	270
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	52	<49	51	2888	3126	923
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	N/A	<17	19	<17
Testosterone	hormones	ng/l	<81	<81	<81	<81	<81	<81
Tetracycline/Doxycycl	antibiotics	ng/l	1064	349	411	<239	<239	<239
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<38	<38	<38	<38	<38	<38
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	<77	<77	<77	367	245	288
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	661	457	562	378	269	266
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<316	<316	<316	<316	<316	<316
Valsartan	antihypertensives	ng/l	522	646	1149	716	807	934
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<13	<13	<13	<13	<13	<13
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	<20	30	50	<20	46	52
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<51	<51	<51	<51	<51	<51
	Number of analysed API		71	71	71	74	74	74
	Number of APIs above LOQ		26	26	27	30	32	30
	Detection rate (%)		37	37	38	41	43	41

Country			Poland	Poland	Sweden	Sweden	Sweden	Sweden	Sweden	Sweden
Date			29-11-2017	18-07-2018	12-2017	12-2017	12-2017	11-06-2018	15-06-2018	07-06-2018
Year			2017	2018	2017	2017	2017	2018	2018	2018
Month			11	7	12	12	12	6	6	6
Date			29	18	18	18	18	11	15	7
Name			Błonie	Błonie WWTP	Motala	Linköping	Norrköping	Motala	Linköping	Norrköping
Comments										
Info			Sample melted during delivery							
API	**API group**	**Unit**								
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<13718	<13719	<13718	<13718	<13718	<13718	<13718	<13718
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<396	<396	<396	<396	<396	<396	<396	<396
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<211	<211	2563	1223	1848	636	<211	259
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	<27	<27	91	213	261	N/A	N/A	N/A
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	242	450	56	46	90	<30	62	72
Caffeine	other	ng/l	597	1601	N/A	N/A	N/A	4345	1682	3739
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<772	<772	<772	<772	<772	<772	<772	<772
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	26	1573	577	1188	473	617	322	389
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<14	<14	53	<14	<14	29	<14	<14
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218	<3218
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136	<3136
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	80	58	273	280	290	<2.2	<2.2	<2.2
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	719	340	37	41	<31	<31	<31	48
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	105	1520	1004	1059	1682	667	782
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	9718	4486	3217	2542	2969	3362	1736	2704
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<185	<185	780	277	871	229	<185	<185
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<29	<29	<29	<29	<29	<29	<29	<29
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<167	<167	188	235	237	<167	<167	<167
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	<10	27	15	57	21	<10	<10	<10
Erythromycin	antibiotics	ng/l	<39	255	<39	<39	<39	491	789	1545
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol	hormones	ng/l	<12	<12	<12	<12	<12	121	150	<12
Estrone (E1)	hormones	ng/l	<26	121	<26	58	<26	4255	11186	11804
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<36	<36	<36	<36	<36	<36	<36	<36
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255	<4255
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<64	<64	<64	<64	<64	N/A	N/A	N/A
Fluconazole	antibiotics	ng/l	436	436	82	209	84	N/A	N/A	N/A
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<415	<415	<415	<415	<415	<415	<415	<415
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	3314	1608	26937	21217	28656	N/A	N/A	N/A
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<165	<165	219	254	<165	<165	<165	<165
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	2084	5549	7835	16789	6216	6120	1134	1232
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<2272	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<53	<53	85	165	110	64	116	111
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	2803	2134	508	475	495	N/A	N/A	N/A
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	16657	6292	11322	6370	5228	N/A	N/A	N/A
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<18	22	<18	<18	<18	N/A	N/A	N/A
Losartan	antihypertensives	ng/l	<508	650	2169	1595	1600	3616	2274	2502
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	12313	8508	6314	2963	5505	775	<282	<282
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	65213	119869	148042	95447	130323	103601	24508	64613
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	792	469	<14	<14	15	N/A	N/A	N/A
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<828	<828	<828	<828	<828	<828	<828	<828
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	2688	2080	7570	6088	6322	N/A	N/A	N/A
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<974	<974	<974	<974	<974	<974	<974	<974
Norethisterone	hormones	ng/l	<24	479	1176	1727	1286	169	<24	<24
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	<12437	<12437	<12437	<12437	<12437	N/A	N/A	N/A
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	1178	<417	521	543	543	N/A	N/A	N/A
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<5.9	2418	2101	2102	2125	8	10	24
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	<23	542	329	440	624	219	438
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	<263	<263	<263	<263	<263	<263	<263
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	178721	5803	955686	1039957	1007060	7252	7025	6836
Primidone	antiepileptics	ng/l	<35	<35	59	<35	<35	N/A	N/A	N/A
Progesterone	hormones	ng/l	<31	88	<31	32	33	<31	<31	<31
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<473	<473	<473	<473	<473	<473	<473	<473
Ramipril	antihypertensives	ng/l	<32	72	<32	<32	<32	N/A	N/A	N/A
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<804	<804	<804	<804	<804	<804	<804	<804
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	70	<20	384	520	377	N/A	N/A	N/A
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.4	<1.4	3	<1.4	48	<1.4	<1.4	<1.4
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	48	271	88	64	52	<15	<15	<15
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<590	<590	<590	<590	<590	<590	<590	<590
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	61	120	<42	279	90	N/A	N/A	N/A
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	143	3667	115	131	77	<49	<49	<49
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	<17	<17	<17	20	19	<17	<17
Testosterone	hormones	ng/l	<81	<81	<81	93	92	<81	<81	<81
Tetracycline/Doxycycl	antibiotics	ng/l	581	700	473	1208	564	245	475	296
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<38	<38	<38	<38	<38	<38	<38	<38
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992	<8992
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	<77	806	1356	764	1029	1389	535	858
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	205	115	180	220	140	N/A	N/A	N/A
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<316	<316	<316	<316	<316	<316	<316	<316
Valsartan	antihypertensives	ng/l	1238	7602	345	591	511	446	332	469
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<13	<13	16	<13	<13	14	<13	<13
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	327	182	605	407	748	N/A	N/A	N/A
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<51	<51	<51	<51	<51	<51	<51	<51

Annex 6. API concentrations in WWTP effluents

Country			Estonia	Estonia	Estonia	Estonia	Estonia	Estonia
Year			2017	2017	2017	2018	2018	2018
Month			12	12	12	6	6	6
Date			6	12	6	5	5	7
Name			Paide	Pärnu	Türi	Paide	Türi	Pärnu
Comments			24-h	24-h	24-h	24-h	24-h	24-h
Info								
API	**API group**	**Unit**						
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<123	<123	<123	<123	<123	<123
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<113	<113	<113	<113	<113	<113
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<106	<106	<106	<106	<106	<106
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	<13	<13	<13	<13	<13	<13
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<15	19.34412	<15	<15	24	33
Caffeine	other	ng/l	<871	<871	<871	<871	<871	<871
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	895	666	877	2501	1095	368
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<1204	<1204	<1204	<1204	<1204	<1204
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<1568	<1568	<1568	<1568	<1568	<1568
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	72	42	70	104	57	21
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	2208	405	526	618	376	63
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	N/A	287	62	16
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	5419	7902	6116	38175	12592	5961
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<87	<87	<87	<87	<87	<87
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	39	<11	<11
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<83	<83	<83	<83	<83	<83
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	<5.2	<5.2	<5.2	<5.2	<5.2	7.3
Erythromycin	antibiotics	ng/l	3500	908	1748	5740	90	151
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol (E3)	hormones	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estrone (E1)	hormones	ng/l	<13	<13	<13	<13	<13	<13
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<32	<32	<32	<32	<32	<32
Fluconazole	antibiotics	ng/l	28	68	<9.6	16	112	<9.6
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<147	<147	<147	<147	<147	<147
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	1203	3128	1068	0	4461	3156
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<100	<100	<100	<100	<100	<100
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	1391	1039	2670	2096	4444	2019
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	4854	4211	9461	<1136	<1136	<1136
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<70	<70	<70	<70	<70	<70
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	18	366	49	125	356	299
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	<108	570	<108	171	165	<108
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<9.8	<9.8	<9.8	<9.8	<9.8	27
Losartan	antihypertensives	ng/l	<254	<254	<254	270	<254	<254
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	<63	85	<63	892	<63	<63
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	217	<7.5	604	<7.5	<7.5	<7.5
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	2433	3536	2609	7170	7265	3939
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<27	<27	<27	<27	<27	<27
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<5.4	283	23	840	458	65
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<16	<16	<16	34	<16	<16
Norethisterone	hormones	ng/l	<9.5	<9.5	<9.5	<9.5	95	<9.5
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	13351	13309	13317	<12437	18787	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	<208	<208	<208	<208	<208	<208
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<0.96	<0.96	<0.96	19	382	386
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	N/A	72	59	61
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	N/A	<115	<115	<115
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	812	2501	612	<77	<77	3476
Primidone	antiepileptics	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18	<18
Progesterone	hormones	ng/l	<12	<12	<12	<12	<12	<12
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<116	<116	<116	<116	<116	<116
Ramipril	antihypertensives	ng/l	<16	<16	<16	32	64	22
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	<10	<10	<10	16	<10	26
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	123	238	151	184	195	177
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<295	<295	<295	<295	<295	<295
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	<8.9	<8.9	225	<8.9	<8.9	<8.9
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	1753	813	2159	2158	4031	2178
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	N/A	55	38	<8.3
Testosterone	hormones	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18	<18
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/l	155	132	131	550	<119	135
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<19	<19	<19	<19	<19	<19
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8952	<8952	<8952	<8952	<8952	<8952
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	175	205	182	472	306	235
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	188	51	82	156	131	<11
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<102	<102	124	<102	<102	139
Valsartan	antihypertensives	ng/l	<147	322	<147	343	362	481
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<6.3	<6.3	<6.3	15	6.3	11
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	42	70	23	213	172	128
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<26	<26	<26	27	<26	<26
	Number of analysed API		71	71	71	75	75	75
	Number of APIs above LOQ		20	24	22	31	27	27
	Detection rate (%)		28	34	31	41	36	36

Country			Finland	Finland	Finland	Finland	Finland	Finland
Year			2017	2018	2018	2017	2018	2018
Month			12	8	11	12	6	11
Date			15	29	21	12	6	21
Name			Viikki	Viikki	Viikki	Kalteva	Kalteva	Kalteva
Comments			24-h	24-h	24-h	24-h	24-h	24-h
Info								
API	**API group**	**Unit**						
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<123	244	159	<123	<123	<123
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<113	<113	<113	<113	<113	<113
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<106	<106	<106	<106	<106	<106
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	35	39	32	20	<13	13
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	344	<15	<15	642	1063	<15
Caffeine	other	ng/l	<871	<871	<871	<871	<871	<871
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	150	227	173	221	387	282
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<1204	<1204	<1204	<1204	1263	<1204
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<1568	<1568	<1568	<1568	<1568	<1568
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	245	<1.1	249	234	250	242
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	116	<16	94	282	181	94
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	<11	656	N/A	94	217
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	2255	2204	3903	3106	6834	3418
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	806	<87	681	<87	<87	160
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<83	<83	<83	<83	<83	<83
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	<5.2	<5.2	<5.2	<5.2	29	<5.2
Erythromycin	antibiotics	ng/l	1113	<8.5	233	1284	3869	154
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	N/A	<8441	<8441	N/A
Estriol (E3)	hormones	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estrone (E1)	hormones	ng/l	14	<13	55	36	<13	33
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<32	<32	<32	<32	<32	<32
Fluconazole	antibiotics	ng/l	105	128	201	100	67	184
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<147	<147	<147	<147	<147	<147
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	4428	<911	7138	7667	N/A	6957
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<100	<100	<100	<100	<100	<100
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	1242	13852	<106	2355	2114	1188
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	17721	30406	N/A	<1136	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<70	<70	<70	<70	<70	<70
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	133	213	205	80	<11	108
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	533	152	<108	162	<108	<108
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<9.8	<9.8	<9.8	<9.8	<9.8	<9.8
Losartan	antihypertensives	ng/l	680	1080	<254	655	585	<254
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	334	109	<63	172	932	<63
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	<7.5	21	<7.5	2639	<7.5	<7.5
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	748	794	1074	1504	1309	1492
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<27	<27	<27	<27	<27	<27
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	573	379	374	154	178	140
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<16	<16	<16	<16	<16	<16
Norethisterone	hormones	ng/l	<9.5	<9.5	<9.5	<9.5	<9.5	<9.5
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	13271	<12437	<12437	13406	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	<208	<208	<208	<208	<208	<208
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<0.96	<0.96	<0.96	<0.96	14	<0.96
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	602	1720	N/A	868	2711
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	<115	<115	N/A	<115	<115
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	N/A	<763	<763	N/A
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	1251	<77	254	5366	<77	246
Primidone	antiepileptics	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18	<18
Progesterone	hormones	ng/l	<12	<12	<12	<12	<12	<12
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<116	<116	<116	<116	<116	<116
Ramipril	antihypertensives	ng/l	<16	<16	37	22	20	49
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	12	<10	30	12	31	20
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.5	<1.5	3	<1.5	<1.5	8
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	88	18	33	101	32	21
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<295	<295	<295	<295	<295	<295
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	<8.9	269	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	549	1	519	970	83	880
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	412	1072	N/A	376	1814
Testosterone	hormones	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18	<18
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/l	155	<119	<119	134	122	<119
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<19	<19	<19	<19	<19	<19
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8952	<8952	<8952	<8952	<8952	<8952
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	203	363	421	516	791	704
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	275	<11	356	396	467	471
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	156	<102	<102	247	<102	<102
Valsartan	antihypertensives	ng/l	2364	3406	3502	3632	988	1749
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<6.3	20	<6.3	8	14	<6.3
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	367	533	679	513	889	843
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<26	<26	<26	<26	<26	<26
	Number of analysed API		71	75	72	71	73	72
	Number of APIs above LOQ		30	23	27	31	28	27
	Detection rate (%)		42	31	38	44	38	38

Country			**Germany**	**Germany**	**Germany**	**Germany**
Year			2018	2018	2018	2018
Month			2	2	6	6
Date			7	9	1	19
Name			Neubrandenburg	Greifswald	Wismar	Neubrandenburg
Comments			24-h	24-h	24-h	24-h
Info				Sample melted during delivery	Sample melted during delivery	Sample melted during delivery
API	**API group**	**Unit**				
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	166	433	<123	<123
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<113	<113	<113	<113
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<106	<106	<106	<106
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	394	99	31	90
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	1428	1194	277	984
Caffeine	other	ng/l	3274	<871	<871	<871
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<11	<11	41	32
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	2112	407	1220	2231
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	10	<7.1	9	<7.1
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<1204	<1204	<1204	<1204
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<1568	<1568	<1568	<1568
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	346	195	165	348
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	615	850	35	101
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	76	99	26	17
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	26107	3712	4758	7299
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<87	<87	<87	<87
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	32	<11
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<83	<83	<83	<83
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	233	50	15	50
Erythromycin	antibiotics	ng/l	8270	6571	44	103
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol (E3)	hormones	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441
Estrone (E1)	hormones	ng/l	17	<13	<13	<13
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	15	<11
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<1572	<1572	<1572	<1572
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<32	<32	<32	<32
Fluconazole	antibiotics	ng/l	74	21	290	133
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<147	<147	<147	<147
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	N/A	N/A	<911	2107
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<100	<100	<100	<100
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	1822	2101	7632	2876
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	<1136	<1136
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<70	<70	626	1803
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	16	<11	<11	17
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	343	346	<108	234
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<9.8	<9.8	15	<9.8
Losartan	antihypertensives	ng/l	382	291	<254	<254
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	943	903	<63	<63
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	<7.5	<7.5	<7.5	<7.5
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	4279	1611	2628	4524
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<27	<27	<27	<27
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	436	124	41	218
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<16	<16	<16	<16
Norethisterone	hormones	ng/l	<9.5	<9.5	17	<9.5
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	<12437	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	<208	739	<208	<208
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	13	13	432	383
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	31	14	31	39
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	<115	<115	<115	<115
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	<77	1928	<77	<77
Primidone	antiepileptics	ng/l	931	106	446	874
Progesterone	hormones	ng/l	<12	<12	12	<12
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<116	<116	<116	<116
Ramipril	antihypertensives	ng/l	171	32	49	223
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<10	<10	12	<10
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	13	39	18	10
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	22	14	75	26
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<295	<295	<295	<295
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	710	65	1756	4480
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	54	10	23	57
Testosterone	hormones	ng/l	<18	<18	<18	<18
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/l	<119	133	<119	<119
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<19	<19	<19	<19
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8952	<8952	<8952	<8952
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	772	320	588	680
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	182	134	69	107
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<102	<102	173	324
Valsartan	antihypertensives	ng/l	21426	4582	242	3689
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<6.3	<6.3	<6.3	<6.3
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	893	418	610	851
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	99	52	61	55
	Number of analysed API		73	73	75	75
	Number of APIs above LOQ		34	33	36	32
	Detection rate (%)		47	45	48	43

Country			**Germany**	**Germany**	**Germany**	**Germany**
Year			2018	2018	2018	2018
Month			6	6	11	12
Date			26	21	27	3
Name			Greifswald	Rostock	Rostock	Greifswald
Comments			24-h	24-h	24-h	24-h
Info				Sample melted during delivery		
API	**API group**	**Unit**				
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<123	<123	138	206
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<113	<113	<113	<113
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<106	<106	<106	<106
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	72	365	265	65
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	1128	950	<15	42
Caffeine	other	ng/l	<871	<871	<871	<871
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<11	<11	<11	<11
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	1891	823	1009	902
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<1204	<1204	<1204	<1204
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<1568	<1568	<1568	<1568
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	207	227	221	94
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	239	225	86	409
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	17	50	62	124
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	7485	3786	6773	7011
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<87	<87	<87	<87
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<83	<83	<83	<83
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	5	173	<5.2	<5.2
Erythromycin	antibiotics	ng/l	152	129	272	426
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	N/A	N/A
Estriol (E3)	hormones	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441
Estrone (E1)	hormones	ng/l	<13	<13	22	47
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<1572	<1572	<1572	<1572
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<32	<32	<32	<32
Fluconazole	antibiotics	ng/l	512	95	145	131
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<147	<147	<147	<147
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	2038	<911	1002	1858
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<100	<100	<100	<100
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	8992	18760	246	1562
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<1136	<1136	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	1481	919	1222	858
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	29	28	34	28
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	<108	<108	<108	<108
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<9.8	<9.8	<9.8	<9.8
Losartan	antihypertensives	ng/l	<254	<254	<254	<254
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	<63	<63	<63	<63
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	<7.5	<7.5	<7.5	<7.5
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	4895	2628	3980	3782
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<27	<27	<27	<27
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	97	60	65	46
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<16	<16	<16	<16
Norethisterone	hormones	ng/l	<9.5	<9.5	<9.5	<9.5
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	<12437	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	<208	<208	<208	<208
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	387	385	<0.96	<0.96
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	54	22	69	118
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	<115	<115	<115	<115
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	N/A	N/A
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	<77	<77	382	486
Primidone	antiepileptics	ng/l	490	302	207	143
Progesterone	hormones	ng/l	<12	<12	<12	<12
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<116	<116	<116	<116
Ramipril	antihypertensives	ng/l	286	89	91	112
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<10	<10	<10	<10
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	15	<10	<10	19
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	113	71	44	15
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<295	<295	<295	<295
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	2692	1417	638	790
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	33	14	92	91
Testosterone	hormones	ng/l	<18	<18	<18	<18
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/l	<119	<119	<119	<119
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<19	<19	<19	<19
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8952	<8952	<8952	<8952
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	881	399	644	699
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	194	153	70	171
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	353	210	<102	<102
Valsartan	antihypertensives	ng/l	842	5781	2217	2351
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<6.3	<6.3	<6.3	<6.3
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	874	623	955	557
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	47	48	49	52
	Number of analysed API		75	75	72	72
	Number of APIs above LOQ		30	28	28	30
	Detection rate (%)		40	37	39	42

Country			**Latvia**	**Latvia**	**Latvia**	**Latvia**	**Latvia**	**Latvia**	**Poland**	**Poland**
Year			2017	2017	2017	2018	2018	2018	2017	2018
Month			11	12	12	5	5	5	11	7
Date			27	8	1	21	21	30	29	18
Name			WWTP 1	WWTP 2	WWTP 3	WWTP 3	WWTP 1	WWTP 2	Błonie	Błonie
Comments										
Info									Sample melted during delivery	
API	**API group**	**Unit**								
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<123	<123	7332	<123	<123	<123	189	<123
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<113	<113	N/A	<113	<113	<113	<113	<113
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<106	<106	<106	<106	<106	<106	<106	<106
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	17075	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	<13	<13	N/A	<13	<13	<13	<13	<13
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	196	333.54	<15	298	372	331	366	94
Caffeine	other	ng/l	<871	<871	32227	<871	<871	<871	<871	<871
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	835	499	390	<7.7	1137	671	2014	1692
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	8
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<1204	<1204	<1204	<1204	<1204	<1204	<1204	<1204
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<1568	<1568	N/A	<1568	<1568	<1568	<1568	<1568
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	21	27	20	23	22	23	39	51
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	377	874	210	288	198	231	885	121
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	129	<11	52	68	39	<11
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	4884	5038	5000	2254	3402	3819	16229	3083
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<87	<87	<87	<87	<87	<87	<87	<87
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<83	<83	N/A	<83	<83	<83	<83	<83
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	<5.2	<5.2	N/A	<5.2	<5.2	<5.2	<5.2	<5.2
Erythromycin	antibiotics	ng/l	2534	3784	439	<8.5	171	253	6185	117
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol (E3)	hormones	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estrone (E1)	hormones	ng/l	<13	<13	10565	<13	<13	<13	<13	<13
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572	1776
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<32	<32	N/A	<32	<32	<32	<32	<32
Fluconazole	antibiotics	ng/l	90	137	71	<9.6	49	157	152	327
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<147	<147	<147	<147	<147	<147	<147	<147
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	1993	8575	7294	<911	1641	<911	N/A	5823
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	1473	3279	4821	7211	4070	3044	3788	7021
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	17966	44305	N/A	<1136	<1136	<1136	N/A	<1136
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<70	<70	<70	<70	<70	<70	<70	<70
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	215	333	N/A	72	260	294	115	14
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	<108	<108	N/A	<108	<108	<108	154	<108
Lincomycin	antibiotics	ng/l	39	33	<9.8	<9.8	33	63	14	33
Losartan	antihypertensives	ng/l	<254	<254	<254	<254	<254	<254	366	<254
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	131	181	70	<63	<63	<63	891	<63
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	1045	1384	<7.5	<7.5	<7.5	<7.5	<7.5	<7.5
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	1318	2118	N/A	1099	1229	1610	1257	808
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<27	<27	<27	<27	<27	<27	<27	<27
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	31	51	N/A	46	59	147	116	5.0
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<16	<16	<16	<16	<16	<16	<16	<16
Norethisterone	hormones	ng/l	<9.5	<9.5	<9.5	112	<9.5	<9.5	<9.5	<9.5
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	13383	13541	<12437	<12437	<12437	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	553	<208	N/A	295	<208	<208	<208	<208
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<0.96	<0.96	1.3	387	390	390	13	400
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	60	1.3	79	88	25	19
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	<115	<115	<115	<115	<115	<115
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	1690	2763	1373	1148	<77	<77	<77	<77
Primidone	antiepileptics	ng/l	19	<18	N/A	<18	23	<18	43	<18
Progesterone	hormones	ng/l	<12	<12	29	29	<12	<12	<12	<12
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<116	<116	<116	<116	<116	<116	<116	<116
Ramipril	antihypertensives	ng/l	<16	<16	N/A	<16	21	20	43	<16
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	20	<10	N/A	<10	<10	<10	10	<10
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	134	237	18	74	217	241	174	128
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<295	<295	<295	<295	<295	<295	<295	<295
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	944	750	597	105	2399	1813	1963	4695
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	<8.3	<8.3	14	13	24	15
Testosterone	hormones	ng/l	<18	<18	<18	32	<18	<18	<18	<18
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/l	284	166	<119	<119	<119	<119	127	<119
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<19	<19	<19	<19	<19	<19	<19	<19
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8952	<8952	<LOQ	<8952	<8952	<8952	<8952	<8952
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	206	289	229	<38	217	329	993	671
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	300	272	N/A	261	240	72	192	58
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	141	198	126	<102	144	183	<102	130
Valsartan	antihypertensives	ng/l	<147	272	381	<147	297	356	332	106
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<6.3	<6.3	8	<6.3	<6.3	12	<6.3	<6.3
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	34	43	N/A	<10	37	47	266	169
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<26	31	<26	<26	<26	<26	<26	<26
	Number of analysed API		71	71	58	75	75	75	73	75
	Number of APIs above LOQ		28	28	23	18	26	25	30	25
	Detection rate (%)		39	39	40	24	35	33	41	33

Country			**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**
Year			2017	2017	2017	2018	2018	2018
Month			12	12	12	6	6	6
Date			18	18	18	11	15	7
Name			Motala	Linköping	Norrköping	Motala	Linköping	Norrköping
Comments								
Info								
API	**API group**	**Unit**						
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/l	<123	160	<123	153.1622	<123	<123
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<113	<113	<113	N/A	N/A	N/A
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	492	487	541	<106	109	<106
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<10405	<10405	15976	<10405	<10405	<10405
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	84	144	104	N/A	N/A	N/A
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	123	106	138	<15	<15	<15
Caffeine	other	ng/l	<871	1599	<871	<871	2829	2956
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<11	<11	22	<11	<11	<11
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	343	384	342	521	454	533
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1	<7.1
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	<1204	<1204	<1204	<1204	<1204	<1204
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<1568	<1568	<1568	N/A	N/A	N/A
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	169	149	250	111	90	179
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	95	96	64	<16	35	48
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	529	372	N/A	496	207	192
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	4173	2221	2494	3263	1395	3019
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<87	<87	<87	<87	<87	<87
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Enalapril	antihypertensives	ng/l	<83	<83	<83	N/A	N/A	N/A
Eprosartan	antihypertensives	ng/l	33	48	<5.2	N/A	N/A	N/A
Erythromycin	antibiotics	ng/l	4514	4195	1649	334	385	644
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estriol (E3)	hormones	ng/l	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441	<8441
Estrone (E1)	hormones	ng/l	<13	<13	<13	<13	<13	<13
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<11	<11	<11	<11	<11	<11
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/l	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572	<1572
Florfenicol	veterinary medicines	ng/l	<32	<32	<32	N/A	N/A	N/A
Fluconazole	antibiotics	ng/l	28	34	99	134	76	100
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<147	<147	<147	<147	<147	<147
Gabapentin	antiepileptics	ng/l	N/A	N/A	7027	13594	4765	12025
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	<100	<100	<100	<100	<100	<100
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/l	1470	1672	5877	5611	9697	5054
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	3673	N/A	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<70	<70	73	74	<70	104
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	107	125	337	N/A	N/A	N/A
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	1223	563	250	N/A	N/A	N/A
Lincomycin	antibiotics	ng/l	31	<9.8	<9.8	<9.8	<9.8	23
Losartan	antihypertensives	ng/l	3305	2353	2560	4160	2101	2649
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	928	940	198	<63	79	78
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	<7.5	<7.5	<7.5	<7.5	<7.5	<7.5
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	3373	3061	5877	N/A	N/A	N/A
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/l	<27	<27	<27	<27	<27	<27
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	1187	1310	950	N/A	N/A	N/A
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<16	<16	<16	<16	<16	<16
Norethisterone	hormones	ng/l	<9.5	<9.5	<9.5	<9.5	13	10
Norfloxacin	antibiotics	ng/l	<12437	<12437	13297	<12437	<12437	<12437
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	<208	<208	<208	N/A	N/A	N/A
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/l	13	13	<0.96	1.3	1.2	1.2
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	419	214	N/A	583	210	540
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	<115	<115	N/A	<115	<115	<115
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/l	<763	<763	<763	<763	<763	<763
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/l	<77	729	859	3385	1164	1777
Primidone	antiepileptics	ng/l	75	57	31	N/A	N/A	N/A
Progesterone	hormones	ng/l	<12	<12	<12	<12	<12	<12
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<116	<116	<116	<116	<116	<116
Ramipril	antihypertensives	ng/l	<16	<16	<16	N/A	N/A	N/A
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/l	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	151	33	52	N/A	N/A	N/A
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	48	33	47	11	10	<7.7
Sulfadiazine	antibiotics	ng/l	<295	<295	<295	<295	<295	<295
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/l	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9	<8.9
Telmisartan	antihypertensives	ng/l	<11	<11	17	17	<11	<11
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	11	12	N/A	18	9.0	30
Testosterone	hormones	ng/l	<18	<18	<18	<18	<18	<18
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/l	<119	<119	145	<119	<119	<119
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<19	<19	<19	<19	<19	<19
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<8952	<8952	<8952	<LOQ	<LOQ	<8952
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	1308	745	924	1506	520	1220
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	146	174	96	N/A	N/A	N/A
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<102	<102	160	131	<102	159
Valsartan	antihypertensives	ng/l	476	616	559	484	276	733
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	12	10	<6.3	10	<6.3	9
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	517	313	517	N/A	N/A	N/A
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	39	34	39	<26	<26	<26
	Number of analysed API		73	73	71	58	58	58
	Number of APIs above LOQ		31	33	34	21	21	23
	Detection rate (%)		42	45	48	36	36	40

Annex 7. Average efficiency of API treatment according to wastewater influent and effluent data (%)

API	API group	Estonia			Finland		Germany			Latvia			Poland	Sweden			Average
		Paide	Pärnu	Türi	Kalteva	Viikki	Greifswald	Neubrandenburg	Rostock	WWTP 1	WWTP 2	WWTP 3	Błonie WWTP	Linköping	Motala	Norrköping	
Atenolol	other cardiovascular medicines													60	82	71	71
Allopurinol	metabolic disease medications				100		100			99		100					100
Bezafibrate	metabolic disease medications					63	82	58	43					33	8	60	49
Bisoprolol	other cardiovascular medicines				-26	-14	30	18		39	4	62	79			-54	17
Caffeine	other	90		92		91	90										91
Carbamazepine	antiepileptics	-21	74	56	-27	-35	3	40	-364	16	-6	98	-8	13	28	-5	-6
Carprofen	veterinary medicines							88							87		87
Citalopram	psycopharmaceuticals	-3	14	-29	42	16	59	47	18	20	40	49	12	47	38	14	26
Clarithromycin	antibiotics	6	55	-7	3	-16	-23	-16		61	27	64	64				22
Codeine	NSAIDs and analgesics	86	99	96	96	67	87	90	86	63	47	90	90	66	68	75	80
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	-154	-97	3	0	7	9	-64	-15	-3	6	33	31	16	-13	2	-14
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	85	95	85	97	41	86								89	90	84
Eprosartan	antihypertensives		96		96	98	95	77	96				81	16			82
Erythromycin	antibiotics	70	90	99	-40	24	77	-165	-2	61	28	97	54	51	32	58	37
Estrone (E1)	hormones		97				60	80		86	87		89	100	100	100	89
Fluconazole	antibiotics		83		49	-3	-60	59	-56	-15	12	64	25	84	66	-18	22
Gabapentin	antiepileptics	100	63	44	48	60	91		92	84	56	41				75	68
Gemfibrozil	metabolic disease medications	84															84
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	57	69	39	54	-297	0		94	52	-28	-121	-27	-333	45	-152	-39
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics				86												86
Irbesartan	antihypertensives						30	98	-138								-3
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	95	-2	85	77	6	59	85		44	30	82	99	74	79	32	60
Levetiracetam	antiepileptics	91	60	92	99	95	100	99	99	89	94	94	98	91	89	95	92
Losartan	antihypertensives				69	19								-20	-34	-33	0
Mesalazine	gastrointestinal disease medicatio	96	98	99	94	97	99	87	98	98	98	98	99	68	89	96	95
Metformin	metabolic disease medications	100	100	98	98	100	100	100	100	98	98	100	100	100	100	100	99
Metoprolol	other cardiovascular medicines	-280	-318	-198	-222	-302	-133		-293	-205	-289	-161	-72				-224
Naproxen	NSAIDs and analgesics	92	89	98	97	79	96	64	85	97	91	95	100	78	84	85	89
Nebivolol	other cardiovascular medicines	98	99	99			99										99
Norethisterone	hormones	95	90	-18	98	97	84	99		99	99	76	98	99	97	99	87
Ofloxacin	antibiotics						90	83									87
Olanzepine	psycopharmaceuticals				99			99		84	84	84	83	94	92	97	90
Oxazepam	psycopharmaceuticals		16	13	25	7	26			24	-8	98		20	15	-23	21
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	99	60	99	99	98	90	100	81	99	99	82	99	92	77	87	91
Primidone	antiepileptics						-13	-24									-18
Progesterone	hormones									83		59	86				75
Ramipril	antihypertensives						-60	-1									-31
Quetiapine	psycopharmaceuticals			83													83
Sertraline	psycopharmaceuticals				92	77	96		89					94	61	86	85
Simvastatin	metabolic disease medications	98			95		98	98								97	97
Sotalol	other cardiovascular medicines	-8	-37	-72	14	-127	-108	44		-15	-136	55	53	49	45	10	-18
Sulfamethoxazole	antibiotics	97	94	11	95	-31	94	98	82	95	98	97	93	97		90	80
Telmisartan	antihypertensives	69	-1049	66	77	62	-88	92	-107	23	-96	96	-28	92	90	79	-38
Temazepam	psycopharmaceuticals				31	22	34	29	-74								8
Testosterone	hormones						91	91						80		80	85
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics				90	89						89	83	90			88
Tramadol	NSAIDs and analgesics	-2	42	31	4	-49	-40	-2		11	-14	90	17	3	-2	-16	7
Trimethoprim	antibiotics	28	73	25	27	41	58	9	56	23	62	31	50	21	19	31	37
Valsartan	antihypertensives	80	65		59	10	90	60	79	63	69		99				67
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	-7	63	9	19	21	31	20	-91		11		7	23	15	31	12

Annex 8. APIs in WWTP sludge samples

Country			**Estonia**	**Estonia**	**Estonia**	**Estonia**	**Estonia**	**Estonia**	**Finland**	**Finland**	**Finland**
Date (dd-mm-yyyy)			06-12-2017	12-12-2017	06-12-2017	05-06-2018	05-06-2018	07-06-2018	15-12-2017	29-08-2018	06-06-2018
WWTP			Paide	Pärnu	Türi	Türi	Paide	Pärnu	Viikki	Viikki	Kalteva
Sludge type			dewatered	dewatered	dewatered	dewatered	dewatered	dewatered	treated, ready for transport from WWTP	treated, ready for transport from WWTP	treated sludge
Dry matter content		%	18	22	15	59	37	26	29	18	2.5
API	**API group**	**Unit**									
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg dw	0.62	2.2	0.45	<0.099	<0.099	0.47	8.6	25	38
Caffeine	other	µg/kg dw	75	77	60	5.3	23	160	29	68	150
Carbamazepine	antiepileptics	µg/kg dw	93	89	130	17	180	63	26	46	37
Citalopram	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	61	55	45	8.8	30	52	130	510	150
Codeine	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	<3.7	27	23	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	8.4	43
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	210	120	440	30	2.3	700	61	110	340
Enalapril	antihypertensives	µg/kg dw	<0.39	1.4	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39
Fluconazole	antibiotics	µg/kg dw	0.49	0.31	0.15	0.22	0.21	0.93	0.81	2.1	6.2
Gabapentin	antiepileptics	µg/kg dw	2.3	51	<0.32	<0.32	<0.32	<0.32	<0.32	<0.32	<0.32
Irbesartan	antihypertensives	µg/kg dw	0.21	1.0	0.13	<0.085	<0.085	0.73	1.5	2.7	0.58
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	0.95	<0.17	1.2	0.73	<0.17	9.4	2.6	<0.17	2.3
Levetiracetam	antiepileptics	µg/kg dw	11	13	<0.16	<0.16	3.2	<0.16	<0.16	10	31
Lincomycin	antibiotics	µg/kg dw	<0.042	0.24	<0.042	<0.042	<0.042	0.11	<0.042	0.28	0.18
Metformin	metabolic disease medications	µg/kg dw	300	120	170	9.0	8.5	510	55	57	200
Metoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg dw	44	150	67	16	110	190	30	65	42
Naproxen	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	6.0	3.7	17	<1.5	<1.5	16	<1.5	2.6	42
Ofloxacin	antibiotics	µg/kg dw	2.4	3.1	<1.8	8.1	2.8	<1.8	35	89	8600
Olanzapine	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	5.0	7.6	<4.4	<4.4	<4.4	7.2	10	26	4.8
Oxazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	23	25	4.6	3.1	<0.027	21	21	140	91
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	<0.26	16	1.4	<0.26	2.3	100	0.89	1.4	1.0
Primidone	antiepileptics	µg/kg dw	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	2.4	4.4
Ramipril	antihypertensives	µg/kg dw	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46
Risperidone	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	1.7	3.2	<0.078	3.9	<0.078	6.0	4.6	<0.078	N/A
Sertraline	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	120	100	130	29	99	920	280	720	330
Telmisartan	antihypertensives	µg/kg dw	8700	7100	3500	1900	4800	<1.4	450	1000	1100
Temazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	21	12	17	3.3	9.2	23	88	310	260
Toltrazuril	veterinary medicines	µg/kg dw	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17
Tramadol	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	38	18	22	7.2	10	<0.047	6.2	23	44
Trimethoprim	antibiotics	µg/kg dw	2.4	41	1.1	<0.16	<0.16	<0.16	14	0.26	<0.16
Tylosin	veterinary medicines	µg/kg dw	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	4.7	2.7	1.9	1.9	5.5	13	58	53	41
	Number of analysed API		31	31	31	31	31	31	31	31	30
	Number of APIs above LOQ		23	26	20	16	15	19	21	24	24
	Detection rate (%)		74	84	65	52	48	61	68	77	80

Country			**Germany**	**Germany**	**Germany**	**Germany**	**Germany**	**Latvia**	**Latvia**	**Latvia**	**Latvia**
Date (dd-mm-yyyy)			26-06-2018	21-06-2018	09-02-2018	27-11-2018	03-12-2018	21-11-2017	07-12-2017	21-05-2018	12-06-2018
WWTP			Greifswald	Rostock	Greifswald	Rostock	Greifswald	WWTP 1	WWTP 2	WWTP 1	WWTP 2
Sludge type			Dewatered and digested.	Dewatered and digested.	Dewatered and digested.	Dewatered and digested.	Dewatered and digested.	No info	No info	No info	No info
Info			Sample melted during delivery	Sample melted during delivery	Sample melted during delivery	-	-	-	-	-	-
Dry matter content		%	20	26	22	23	20	19	24	19	28
API	**API group**	**Unit**									
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg dw	70	27	48	123	82	6.8	21	15	5.3
Caffeine	other	µg/kg dw	53	12	16	2.2	0.59	110	31	97	15
Carbamazepine	antiepileptics	µg/kg dw	280	41	240	30	16	55	43	76	58
Citalopram	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	140	49	170	340	450	24	34	27	55
Codeine	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	<3.7	<3.7	<3.7	18	<3.7	<3.7	12	<3.7	3.8
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	250	270	240	630	190	300	150	220	140
Enalapril	antihypertensives	µg/kg dw	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39
Fluconazole	antibiotics	µg/kg dw	1.9	0.48	1.6	0.86	0.30	1.3	1.2	0.84	1.1
Gabapentin	antiepileptics	µg/kg dw	<0.32	0.92	<0.32	<0.32	<0.32	43	36	<0.32	<0.32
Irbesartan	antihypertensives	µg/kg dw	40	36	51	N/A	N/A	4.0	2.7	2.3	0.76
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	<0.17	26	4.0	3.5	<0.17	3.4	<0.17	4.0	1.9
Levetiracetam	antiepileptics	µg/kg dw	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16
Lincomycin	antibiotics	µg/kg dw	2.2	<0.042	0.52	0.17	<0.042	0.32	1.7	0.26	1.5
Metformin	metabolic disease medications	µg/kg dw	200	22	26	17	19	366	34	380	27
Metoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg dw	150	200	150	300	360	38	130	44	110
Naproxen	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	5.6	<1.5	<1.5	<1.5	11	5.0	<1.5	4.6	<1.5
Ofloxacin	antibiotics	µg/kg dw	180	32	<1.8	<1.8	38	<1.8	14	9.9	9.5
Olanzapine	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	<4.4	<4.4	14	<4.4	<4.4	6.1	4.9	14	9.9
Oxazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	21	2.9	3.3	22	13	68	17	26	4.2
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	0.5	8.4	0.73	32	21	35	5.4	17	1.9
Primidone	antiepileptics	µg/kg dw	<0.39	3.0	2.0	1.1	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39
Ramipril	antihypertensives	µg/kg dw	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46
Risperidone	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	6.6	0.37	3.2	4.6	3.8	0.59	3.4	2.0	1.1
Sertraline	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	290	250	510	270	1100	15	71	34	66
Telmisartan	antihypertensives	µg/kg dw	1600	580	<1.4	N/A	N/A	1900	1100	<1.4	<1.4
Temazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	6.3	1.9	7.5	62	36	23	11	11	23
Toltrazuril	veterinary medicines	µg/kg dw	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17
Tramadol	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	19	21.9	12	8.2	<0.047	51	11	17	4.9
Trimethoprim	antibiotics	µg/kg dw	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	0.59	0.39	<0.16	<0.16
Tylosin	veterinary medicines	µg/kg dw	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	86	130	54	98	75	9.3	7.8	3.8	5.7
	Number of analysed API		31	31	31	29	29	31	31	31	31
	Number of APIs above LOQ		20	21	20	19	16	23	23	21	21
	Detection rate (%)		65	68	65	66	55	74	74	68	68

Country			**Poland**	**Poland**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**	**Sweden**
Date (dd-mm-yyyy)			17-11-2017	18-07-2018	12-2017	12-2017	12-2017	12-2017	06-2018	15-06-2018	15-06-2018	06-2018
WWTP			Błonie	Błonie	Motala	Linköping	Linköping	Norrköping	Motala	Linköping	Linköping	Norrköping
Sludge type			Fermentation tank	Fermentation tank	Dewatered	Dewatered	Dewatered and digested	Dewatered	Dewatered	Dewatered	Dewatered and digested	Dewatered
Info			Melted during delivery	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dry matter content		%	1.6	2.3	25	29	2.6	26	40	24	3.1	24
API	**API group**	**Unit**										
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg dw	69	53	1.3	0.60	3.6	8.2	4.0	1.2	7.1	8.0
Caffeine	other	µg/kg dw	39	60	22	29	52	5.1	17	8.2	13	8.2
Carbamazepine	antiepileptics	µg/kg dw	600	350	93	44	370	110	52	38	49	130
Citalopram	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	63	76	250	31	120	390	400	67	46	350
Codeine	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	4.8	4.0	<3.7	<3.7	<3.7	<3.7	18	<3.7	14	20
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	860	960	100	74	280	35	110	65	130	150
Enalapril	antihypertensives	µg/kg dw	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	0.45
Fluconazole	antibiotics	µg/kg dw	34	24	0.64	<0.016	<0.016	0.27	1.3	<0.016	5.0	1.1
Gabapentin	antiepileptics	µg/kg dw	<0.32	<0.32	<0.32	<0.32	<0.32	25	<0.32	<0.32	<0.32	<0.32
Irbesartan	antihypertensives	µg/kg dw	0.63	0.42	2.0	N/A	8.2	12	13	N/A	18	12
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	79	49	<0.17	0.66	16	0.8	<0.17	<0.17	8.7	<0.17
Levetiracetam	antiepileptics	µg/kg dw	<0.16	<0.16	<0.16	8.1	7.7	1.8	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16
Lincomycin	antibiotics	µg/kg dw	0.75	0.43	0.28	0.52	0.97	0.36	1.3	0.44	<0.042	0.55
Metformin	metabolic disease medications	µg/kg dw	97	31	71	21	83	20	22	8.6	100	41
Metoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg dw	160	130	270	230	410	380	85	240	300	330
Naproxen	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	12	5.0	7.6	1.6	8.4	2.4	4.3	4.3	6.9	4.8
Ofloxacin	antibiotics	µg/kg dw	45	42	<1.8	<1.8	34	3	<1.8	<1.8	35	18
Olanzapine	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	<4.4	176	15	<4.4	5.2	<4.4	15	<4.4	<4.4	10
Oxazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	20	7.0	6.4	4.6	24	110	88	7.1	33	110
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	8.6	5.9	1.3	<0.26	<0.26	<0.26	2.8	<0.26	7.7	1.0
Primidone	antiepileptics	µg/kg dw	1.6	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	3.9	5.1	<0.39	4.1
Ramipril	antihypertensives	µg/kg dw	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46
Risperidone	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	8.4	4.3	<0.078	1.2	4.3	1.9	3.7	1.8	6.7	2.7
Sertraline	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	270	370	1200	1400	1400	1200	45	1300	790	1300
Telmisartan	antihypertensives	µg/kg dw	3700	<1.4	30	10	17	52	52	<1.4	5	68
Temazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	38	11	4.1	1.8	7.3	<0.77	5.9	1.0	2.9	8.0
Toltrazuril	veterinary medicines	µg/kg dw	<17	31	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17	<17
Tramadol	NSAIDs and analgesics	µg/kg dw	71	54	4.6	3.0	29	25	37	6.9	58	38
Trimethoprim	antibiotics	µg/kg dw	0.35	<0.16	0.17	<0.16	0.34	<0.16	0.76	3.1	0.32	30
Tylosin	veterinary medicines	µg/kg dw	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53	<53
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	µg/kg dw	11	26	140	33	47	21	58	17	30	58
	Number of analysed API		31	31	31	30	31	31	31	30	31	31
	Number of APIs above LOQ		24	23	20	18	22	21	23	17	22	25
	Detection rate (%)		77	74	65	60	71	68	74	57	71	81

Annex 9. Partitioning of APIs at WWTPs.

Symbology in graphs:

▲ = At least – the amount (%) partitioning in effluent or sludge, or transformed during the treatment is likely more than the point in the graph. For example, if the concentration in influent was above LOQ, but effluent < LOQ, the amount of API transformed during the treatment process could more than the calculated value (i.e. influent concentration minus effluent LOQ);

◆ = Less than – the amount (%) partitioning in effluent or sludge, or transformed during the treatment is likely less than the point in the graph. For example, if the concentration in influent was < LOQ, but the concentration in effluent > LOQ, the amount of API transformed during the treatment process could less than the calculated value (i.e. influent LOQ minus effluent concentration);

● = Exact value – calculation based on of detected concentrations.

Gabapentin
% from incomming load
100
50
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Irbesartan
% from incomming load
100
50
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Ketoprofen
% from incomming load
100
50
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Levetiracetam
% from incomming load
100
50
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Lincomycin
% from incomming load
0,8
0,6
0,4
0,2
0
1
2
3
2 - in sludge
at least

Metformin
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent; 2 - in sludge; 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Metoprolol
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Naproxen
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Olanzapine
% from incomming load
100
50
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Oxazepam
% from incomming load
150
100
50
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Ofloxacin
% of incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Oxycodone
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
1
2
3
2 - in sludge
at least

Primidone
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Ramipril
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
less than
at least

Risperidone
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
less than
at least

Sertraline
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Telmisartan
% from incomming
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Temazepam
% from incomming
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Tramadol
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact values
less than
at least

Trimethoprim
% from incomming load
150
100
50
0
0
1
2
3
1 - in effluent, 2 - in sludge, 3 - lost during treatment
exact value
less than
at least

Tylosin
% from incomming load
100
80
60
40
20
0
0
1
2
1 - in effluent
at least

Annex 10. API concentrations at landfill WWTP

Country			Finland	Finland	Finland	Finland	Finland	Finland
Year			2018	2018	2018	2018	2018	2018
Month			3	6	11	3	6	11
Date			6	6	21	6	6	21
Comments			grab sample	grab sample	grab sample	24-h	24-h	24-h

API	API group	Unit	Influent			Effluent		
Allopurinol	metabolic disease medications	ng/L	<14000	<14000	<14000	<120	<120	<120
Amlodipine	antihypertensives	ng/L	<400	<400	<400	<110	<110	<110
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/L	<210	<210	<210	<110	<110	<110
Atorvastatin	metabolic disease medications	ng/L	<10000	<10000	<10000	<10000	<10000	<10000
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/L	<27	<27	<27	<13	<13	<13
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/L	<30	<30	<30	<15	<15	31
Caffeine	other	ng/L	21	N/A	<17	<870	8800	<870
Candesartan	antihypertensives	ng/L	<770	<770	<770	<11	<11	<11
Carbamazepine	antiepileptics	ng/L	250	230	43	200	215	65
Carprofen	veterinary medicines	ng/L	<14	<14	<14	<7.1	<7.1	93
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/L	<3200	<3200	<3200	<1200	<1200	<1200
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/L	<3100	<3100	<3100	<1600	<1600	<1600
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/L	<2.2	9.1	5.9	2.0	3.6	<1.1
Clarithromycin	antibiotics	ng/L	<31	<31	<31	<16	<16	<16
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/L	<42	<42	<42	<11	<11	<11
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/L	140	252	300	415	230	167
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/L	571	<185	<185	<87	<87	<87
Emamectin	veterinary medicines	ng/L	<29	<29	<29	<11	17	<11
Enalapril	antihypertensives	ng/L	<167	<167	<167	<83	<83	<83
Eprosartan	antihypertensives	ng/L	20	30	<10	<5.2	<5.2	<5.2
Erythromycin	antibiotics	ng/L	2493	<39	<39	1833	1598	<8.5
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	ng/L	<8400	<8400	<8400	<8400	<8400	N/A
Estriol (E3)	hormones	ng/L	84	<12	<12	<8400	<8400	<8400
Estrone (E1)	hormones	ng/L	57	<26	<26	<13	<13	653
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/L	<36	<36	<36	<11	<11	<11
Fexofenadine	asthma and allergy medications	ng/L	<4300	<4300	<4300	<1600	<1600	<1600
Florfenicol	veterinary medicines	ng/L	<64	<64	<64	<32	<32	<32
Fluconazole	antibiotics	ng/L	40	77	49	22	29	27
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/L	<415	<415	<415	<150	<150	<150
Gabapentin	antiepileptics	ng/L	1860	6960	1253	N/A	N/A	<910
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/L	302	353	<165	<100	<100	<100
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	ng/L	23000	79000	<7.5	4400	3300	<100
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	ng/L	<53	<53	<53	<70	<70	<70
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/L	1700	1400	540	13	<11	<11
Levetiracetam	antiepileptics	ng/L	970	760	480	<110	<110	<110
Lincomycin	antibiotics	ng/L	<18	<18	<18	13	<9.8	<9.8
Losartan	antihypertensives	ng/L	<510	<510	<510	<250	<250	<250
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/L	<280	3300	680	950	920	<63

API	API group	Unit	Influent			Effluent		
Metformin	metabolic disease medications	ng/L	930	2600	<250	<7.5	<7.5	<7.5
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/L	29	<14	17	43	<29	<29
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	ng/L	<830	<830	<830	<27	<27	<27
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/L	83	230	150	<5.4	<5.4	16
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/L	1400	<970	<970	<16	<16	<16
Norethisterone	hormones	ng/L	<24	<24	<24	<9.5	<9.5	<9.5
Norfloxacin	antibiotics	ng/L	<12000	<12000	<12000	<12000	<12000	<12000
Ofloxacin	antibiotics	ng/L	<420	<420	<420	<210	<210	<210
Olanzapine	psycopharmaceuticals	ng/L	<5.9	2100	<5.9	13	15	<0.96
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	<23	<23	<23	4.3	<11	<11
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/L	<260	<260	<260	<115	<115	<115
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	ng/L	<760	<760	<760	<760	<760	N/A
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	ng/L	<77	74000	<77	<77	<77	<77
Primidone	antiepileptics	ng/L	66	81	<35	69	73	19
Progesterone	hormones	ng/L	<31	<31	<31	<12	<12	<12
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/L	<470	<470	<470	<120	<120	<120
Ramipril	antihypertensives	ng/L	<32	<32	<32	<16	<16	<16
Risperidone	psycopharmaceuticals	ng/L	<800	<800	<800	<10	<10	<10
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/L	<20	<20	<20	<10	<10	<10
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/L	<1.4	<1.4	<1.6	<1.5	<1.5	<1.5
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/L	<15	<15	<15	<7.7	<7.7	<7.7
Sulfadiazine	antibiotics	ng/L	<590	<590	<590	<295	<295	<295
Sulfamethoxazole	antibiotics	ng/L	<42	<42	<42	<8.9	<8.9	<8.9
Telmisartan	antihypertensives	ng/L	<49	77	<49	<11	<11	<11
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/L	<17	<17	<17	<8.3	<8.3	<8.3
Testosterone	hormones	ng/L	<81	<81	<81	<18	<18	<18
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	ng/L	<240	<240	<240	<120	<120	<120
Tiamulin	veterinary medicines	ng/L	<38	<38	<38	<19	<19	<19
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/L	<9000	<9000	<9000	<9000	<9000	<9000
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/L	<77	84	<77	71	64	<38
Trimethoprim	antibiotics	ng/L	<22	<22	<22	<11	<11	<11
Tylosin	veterinary medicines	ng/L	<320	<320	<320	<100	<100	<100
Valsartan	antihypertensives	ng/L	<300	<300	<300	<150	<150	<150
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/L	23	<13	<13	<6.3	<6.3	<6.3
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/L	<20	<20	<20	<10	6.5	<10
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/L	<51	<51	<51	<26	<26	<26
	Number of analysed APIs		74	73	74	73	73	72
	Number of APIs above LOQ		20	18	10	14	13	8
	Detection rate (%)		27	25	14	19	18	11

Annex 11. Concentration of APIs in wastewater effluents of hospitals

Country			Estonia	Estonia	Germany	Germany	Sweden	Sweden
Date (day/month/year)			12-12-2017	7-6-2018	19-2-2018	1-6-2018	15-6-2018	8-6-2018
API	**API group**	**Unit**	**Pärnu hospital**	**Pärnu hospital**	**Wismar hospital**	**Wismar hospital**	**Linköping hospital**	**Norrköping hospital**
Allopurinol	metabolic disease medications	µg/l	22	<14	<14	18	<14	<14
Amlodipine	antihypertensives	µg/l	<0,40	0,41	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40
Atenolol	other cardiovascular medicines	µg/l	<0,21	<0,21	<0,21	<0,21	0,22	0,25
Atorvastatin	metabolic disease medications	µg/l	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Bezafibrate	metabolic disease medications	µg/l	<0,027	<0,027	0,071	0,163	N/A	N/A
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	µg/l	0,038	0,052	0,82	0,064	0,078	0,146
Caffeine	other	µg/l	0,97	27	N/A	11	12	29
Candesartan	antihypertensives	µg/l	<0,77	<0,77	<0,77	<0,77	<0,77	<0,77
Carbamazepine	antiepileptics	µg/l	0,038	0,31	0,25	0,067	2,3	0,61
Carprofen	veterinary medicines	µg/l	<0,014	<0,014	0,026	0,042	<0,014	<0,014
Cetirizine	asthma and allergy medications	µg/l	<3,2	<3,2	<3,2	<3,2	<3,2	<3,2
Ciprofloxacin	antibiotics	µg/l	<3,1	14	<3,1	<3,1	<3,1	<3,1
Citalopram+escitalopram (SUM)	psycopharmaceuticals	µg/l	0,24	0,16	0,72	0,18	<0,0022	<0,0022
Clarithromycin	antibiotics	µg/l	3,5	0,21	0,34	0,31	<0,031	<0,031
Codeine	NSAIDs and analgesics	µg/l	N/A	14	0,16	<0,042	0,79	2,4
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	µg/l	9,6	3,2	0,63	0,25	0,71	1,7
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	µg/l	<0,19	0,52	<0,19	0,53	<0,19	<0,19
Emamectin	veterinary medicines	µg/l	<0,029	<0,029	<0,029	<0,029	<0,029	<0,029
Enalapril	antihypertensives	µg/l	<0,17	<0,17	<0,17	<0,17	<0,17	<0,17
Eprosartan	antihypertensives	µg/l	<0,010	<0,010	0,17	<0,010	<0,010	<0,010
Erythromycin	antibiotics	µg/l	<0,039	7,4	0,51	5,3	1,4	5,4
Esomeprazole	gastrointestinal disease medications	µg/l	<8,4	<8,4	<8,4	<8,4	<8,4	<8,4
Estriol	hormones	µg/l	<0,012	0,055	<0,012	0,029	0,248	0,266
Estrone (E1)	hormones	µg/l	0,054	0,088	0,081	<0,026	<0,026	9,1
Fenbendazole	veterinary medicines	µg/l	<0,036	<0,036	<0,036	<0,036	<0,036	<0,036
Fexofenadien	asthma and allergy medications	µg/l	<4,3	<4,3	<4,3	<4,3	<4,3	<4,3
Florfenicol	veterinary medicines	µg/l	<0,064	<0,064	<0,064	<0,064	N/A	N/A
Fluconazole	antibiotics	µg/l	3,2	1,8	<0,02	<0,02	N/A	N/A
Fluticasone	asthma and allergy medications	µg/l	<0,42	<0,42	<0,42	<0,42	<0,42	<0,42
Gabapentin	antiepileptics	µg/l	103	44	2,1	<0,91	N/A	N/A
Gemfibrozil	metabolic disease medications	µg/l	<0,17	1,3	<0,17	<0,17	<0,17	<0,17
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	µg/l	2,8	16	8,3	13	1,9	2,6
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	µg/l	2,8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Irbesartan	antihypertensives	µg/l	<0,053	<0,053	<0,053	<0,053	<0,053	<0,053
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	µg/l	4,4	4,5	<0,018	<0,018	N/A	N/A
Levetiracetam	antiepileptics	µg/l	0,85	<0,22	22	<0,22	N/A	N/A
Lincomycin	antibiotics	µg/l	0,065	0,13	<0,018	<0,018	N/A	N/A
Losartan	antihypertensives	µg/l	<0,51	<0,51	0,94	<0,51	1,4	1,6
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	µg/l	6,1	14	11	13	0,66	2,5
Metformin	metabolic disease medications	µg/l	124	167	314	3,8	62	158
Metoprolol	other cardiovascular medicines	µg/l	2,0	2,7	<0,014	0,73	N/A	N/A
Mometasone furoate	asthma and allergy medications	µg/l	<0,83	<0,83	<0,83	<0,83	<0,83	<0,83
Naproxen	NSAIDs and analgesics	µg/l	6,3	54	1,0	<0,011	N/A	N/A
Nebivolol	other cardiovascular medicines	µg/l	<0,97	1,4	<0,97	1,5	<0,97	<0,97
Norethisterone	hormones	µg/l	<0,024	0,10	0,41	0,055	<0,024	<0,024
Norfloxacin	antibiotics	µg/l	13	<12	<12	<12	N/A	N/A
Ofloxacin	antibiotics	µg/l	<0,42	<0,42	1,2	1,8	N/A	N/A

Country			Estonia	Estonia	Germany	Germany	Sweden	Sweden
Date (day/month/year)			12-12-2017	7-6-2018	19-2-2018	1-6-2018	15-6-2018	8-6-2018
API	**API group**	**Unit**	**Pärnu hospital**	**Pärnu hospital**	**Wismar hospital**	**Wismar hospital**	**Linköping hospital**	**Norrköping hospital**
Olanzepine	psycopharmaceuticals	µg/l	<0,0059	1,8	2,0	<0,0059	0,012	0,014
Oxazepam	psycopharmaceuticals	µg/l	N/A	0,24	0,053	<0,023	0,81	3,7
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	µg/l	N/A	<0,263	0,58	0,40	0,34	0,56
Pantoprazole	gastrointestinal disease medications	µg/l	<0,76	<0,76	<0,76	<0,76	<0,76	<0,76
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	µg/l	908	<0,077	601	<0,077	6,8	4,6
Primidone	antiepileptics	µg/l	<0,035	<0,035	<0,035	<0,035	N/A	N/A
Progesterone	hormones	µg/l	<0,031	<0,031	<0,031	<0,031	<0,031	<0,031
Quetiapine	psycopharmaceuticals	µg/l	<0,47	3,3	<0,47	<0,47	<0,47	<0,47
Ramipril	antihypertensives	µg/l	0,049	0,069	0,11	0,037	N/A	N/A
Risperidone	psycopharmaceuticals	µg/l	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80
Sertraline	psycopharmaceuticals	µg/l	0,10	0,11	0,52	0,13	N/A	N/A
Simvastatin	metabolic disease medications	µg/l	<0,0014	<0,0014	0,0086	0,028	<0,0014	<0,0014
Sotalol	other cardiovascular medicines	µg/l	0,12	0,87	<0,015	<0,015	<0,015	<0,015
Sulfadiazine	antibiotics	µg/l	<0,59	<0,59	<0,59	<0,59	<0,59	<0,59
Sulfamethoxazole	antibiotics	µg/l	2,3	11	0,31	2,5	N/A	N/A
Telmisartan	antihypertensives	µg/l	0,32	7,8	2,8	<0,049	0,30	<0,049
Temazepam	psycopharmaceuticals	µg/l	N/A	0,17	<0,017	<0,017	<0,017	0,14
Testosterone	hormones	µg/l	<0,081	0,16	<0,081	<0,081	<0,081	<0,081
Tetracycline+doxycycline (SUM)	antibiotics	µg/l	0,35	<0,24	<0,24	<0,24	0,84	0,28
Tiamulin	veterinary medicines	µg/l	<0,038	<0,038	<0,038	<0,038	<0,038	<0,038
Toltrazuril	veterinary medicines	µg/l	<9,0	<9,0	<9,0	<9,0	<9,0	<9,0
Tramadol	NSAIDs and analgesics	µg/l	<0,077	3,6	<0,077	<0,077	0,35	1,0
Trimethoprim	antibiotics	µg/l	2,7	11	0,49	2,4	N/A	N/A
Tylosin	veterinary medicines	µg/l	<0,32	<0,32	<0,32	<0,32	<0,32	<0,32
Valsartan	antihypertensives	µg/l	<0,30	<0,30	2,1	0,62	<0,30	0,78
Warfarin	other cardiovascular medicines	µg/l	0,018	0,034	<0,013	<0,013	<0,013	0,021
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	µg/l	0,48	0,33	0,37	0,077	N/A	N/A
Xylometazoline	asthma and allergy medications	µg/l	<0,051	<0,051	0,41	<0,051	<0,051	<0,051
	Number of analysed API		71	74	73	74	57	57
	Number of APIs above LOQ		30	39	33	28	19	22
	Detection rate (%)		42	53	45	38	33	39
	Sum concentration (µg/l)		915	40	610	6	9	11

Annex 12. API load from hospitals and comparison with total load to WWTPs

The tables show the load of APIs (g/day) in hospital effluents and in the connected wastewater treatment plant, and the % of APIs from hospital effluents compared to total load of APIs in WWTP influents. APIs below LOQ in both hospital effluents and WWTP influents are excluded. * indicates that it was not possible to calculate the % of APIs from hospitals because the API was below LOQ in either hospital effluents or WWTP influents.

		February 2018			June 2018		
API	Group of API	Wismar hospital (g/day)	Wismar WWTP infl. (g/day)	% from Wismar hospital	Wismar hospital (g/day)	Wismar WWTP infl. (g/day)	% from Wismar hospital
Clarithromycin	antibiotics	0,029	2,9	0,97	0,023	0,64	3,6
Erythromycin		0,043	13	0,34	0,40	139	0,28
Ofloxacin		0,099	9,8	1,0	0,14	<LOQ	*
Sulfamethoxazole		0,026	1,6	1,7	0,19	7,3	2,6
Trimethoprim		0,041	1,8	2,3	0,18	7,8	2,3
Carbamazepine	antiepileptics	0,022	11	0,20	0,0050	14	0,036
Gabapentin		0,17	458	0,038	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Levetiracetam		1,8	164	1,1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Eprosartan	antihyper-tensives	0,014	7,2	0,20	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Hydrochlorothiazide		0,70	69	1,0	0,96	68	1,4
Losartan		0,080	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Ramipril		0,0092	1,2	0,75	0,0028	1,1	0,26
Telmisartan		0,24	28	0,84	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Valsartan		0,18	102	0,18	0,047	80	0,06
Xylometazoline	asthma and allergy med.	0,035	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Caffeine	caffeine	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,83	164	0,51
Estriol	hormones	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,0022	0,78	0,28
Estrone (E1)		0,0069	0,80	0,86	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Norethisterone		0,035	5,8	0,60	0,0042	0,95	0,44
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	0,93	64	1,4	0,95	159	0,60
Allopurinol	metabolic disease med.	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,3	<LOQ	*
Bezafibrate		0,0060	14	0,042	0,012	8,1	0,15
Metformin		27	4756	0,56	0,28	1876	0,015
Simvastatin		0,00073	0,60	0,12	0,0021	0,62	0,34
Codeine	NSAIDs and analgesics	0,013	6,6	0,20	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Diclofenac		0,054	64	0,084	0,019	63	0,029
Naproxen		0,086	16	0,53	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Oxycodone		0,049	<LOQ	*	0,030	<LOQ	*
Paracetamol		51	6097	0,83	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Bisoprolol	other cardiovascular med.	0,070	11	0,64	0,0048	13	0,038
Dipyridamole		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,040	11	0,36
Metoprolol		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,055	41	0,13
Nebivolol		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	15	0,74
Citalopram+escitalopram (SUM)	psyco-pharmaceuticals	0,061	4,6	1,3	0,013	4,9	0,27
Olanzepine		0,17	21	0,84	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Oxazepam		0,0045	0,38	1,2	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Sertraline		0,044	3,5	1,3	0,010	1,3	0,77
Venlafaxine		0,031	7,5	0,41	0,0058	7,9	0,07
Carprofen	veterinary medicines	0,0022	<LOQ	*	0,0031	0,52	0,60
		Sum of APIs (g/day)	Sum of APIs (g/day)	% APIs from hospital	Sum of APIs (g/day)	Sum of APIs (g/day)	% APIs from hospital
		82	11 941	0,69	6	2 686	0,21
		Hospital effluent (m3/day)	Influent WWTP (m3/day)	% water flow from hospital	Hospital effluent (m3/day)	Influent WWTP (m3/day)	% water flow from hospital
		84,6	9 902	0,85	75,2	10 297	0,73

		December 2017			June 2018		
API	Group of API	Pärnu hospital (g/day)	Pärnu WWTP infl. (g/day)	% from Pärnu hospital	Pärnu hospital (g/day)	Pärnu WWTP infl. (g/day)	% from Pärnu hospital
Ciprofloxacin	antibiotics	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,1	<LOQ	*
Clarithromycin		0,29	22	1,3	0,017	3,6	0,47
Erythromycin		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,61	16	3,9
Fluconazole		0,27	1,9	14	0,15	0,62	24
Lincomycin		0,0054	<LOQ	*	0,011	<LOQ	*
Norfloxacin		1,1	528	0,21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Sulfamethoxazole		0,19	4,0	4,8	0,89	4,2	21
Tetracycline+doxycycline (SUM)		0,029	16	0,18	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Trimethoprim		0,22	4,1	5,4	0,90	2,6	35
Carbamazepine	antiepileptics	0,0032	<LOQ	*	0,025	15	0,17
Gabapentin		8,6	108	8,0	3,7	93	4,0
Levetiracetam		0,07	29	0,24	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Amlodipine	antihyper-tensives	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,034	<LOQ	*
Hydrochlorothiazide		0,23	90	0,26	1,3	128	1,1
Ramipril		0,0041	<LOQ	*	0,0058	<LOQ	*
Telmisartan		0,026	<LOQ	*	0,65	2,0	32
Caffeine	caffeine	0,080	10,0	0,81	2,2	42	5,3
Estriol	hormones	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,0046	0,87	0,53
Estrone (E1)		0,0045	12	0,039	0,0073	13	0,055
Norethisterone		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,0085	1,0	0,86
Testosterone		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,013	<LOQ	*
Mesalazine	gastrointestinal disease med.	0,51	172	0,29	1,2	<LOQ	*
Allopurinol	metabolic disease med.	1,8	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Gemfibrozil		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	<LOQ	*
Metformin		10	658	1,6	14	1002	1,4
Codeine	NSAIDs and analgesics	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,2	17	7,1
Diclofenac		0,80	174	0,46	0,27	30	0,90
Naproxen		0,52	53	1,0	4,5	76	5,9
Ibuprofen		0,23	92	0,25	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Ketoprofen		0,36	8,1	4,5	0,37	12	3,1
Paracetamol		75	5745	1,3	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Tramadol		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,30	4,4	6,8
Bisoprolol	other cardiovascular med.	0,0031	<LOQ	*	0,0043	0,62	0,70
Dipyridamole		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,043	19	0,22
Metoprolol		0,17	22	0,74	0,22	20	1,1
Nebivolol		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	17	0,72
Sotalol		0,010	4,9	0,21	0,072	2,3	3,1
Warfarin		0,0015	<LOQ	*	0,0029	0,15	1,9
citalopram+escitalopram (SUM)	psyco-pharmaceuticals	0,20	1,1	18	0,013	1,0	1,3
Olanzepine		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,15	<LOQ	*
Oxazepam		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,020	0,78	2,5
Quetiapine		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,27	<LOQ	*
Sertraline		0,0087	<LOQ	*	0,0091	0,53	1,7
Temazepam		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,014	0,32	4,3
Venlafaxine		0,040	1,7	2,4	0,027	3,7	0,74
		Sum of APIs (g/day)	Sum of APIs (g/day)	% APIs from hospital	Sum of APIs (g/day)	Sum of APIs (g/day)	% APIs from hospital
		101	7 754	1,3	34	1 529	2,3
		Hospital effluent (m3/day)	Influent WWTP (m3/day)	% water flow from hospital	Hospital effluent (m3/day)	Influent WWTP (m3/day)	% water flow from hospital
		83	39 375	0,21	83	10 759	0,77

Annex 13. APIs in wastewater effluents of a pharmaceutical manufacturer

		June 2018			June 2018		
API	Group of API	Linköping hospital (g/day)	Linköping WWTP infl. (g/day)	% from Linköping hospital	Norrköping hospital (g/day)	Norrköping WWTP infl. (g/day)	% from Norrköping hospital
Erythromycin	antibiotics	0,80	32	2,5	1,1	60	1,8
Tetracycline+doxycycline (SUM)		0,49	19	2,6	0,054	11	0,47
Hydrochlorothiazide	antihyper-tensives	1,1	45	2,4	0,50	48	1,1
Losartan		0,82	91	0,90	0,31	97	0,32
Telmisartan		0,17	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Valsartan		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,15	18	0,84
Carbamazepine	antiepileptics	1,3	13	10	0,12	15	0,79
Caffeine	caffeine	6,6	67	9,9	5,7	144	3,9
Mesalazine	gastrointestinal disease med.	0,38	<LOQ	*	0,48	<LOQ	*
Estriol	hormones	0,14	6,0	2,4	0,052	<LOQ	*
Estrone (E1)		<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,8	456	0,39
Atenolol	metabolic disease	0,13	<LOQ	*	0,050	10	0,50
Metformin	med.	36	981	3,7	31	2497	1,2
Codeine	NSAIDs and	0,45	27	1,7	0,47	30	1,6
Diclofenac	analgesics	0,41	70	0,59	0,33	105	0,32
Oxycodone		0,20	<LOQ	*	0,11	<LOQ	*
Paracetamol		3,9	281	1,4	0,90	264	0,34
Tramadol		0,20	21	0,95	0,20	33	0,61
Bisoprolol	other	0,045	2,5	1,8	0,028	2,8	1,0
Warfarin	cardiovascular	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,0042	<LOQ	<LOQ
Olanzepine	psyco-	0,0068	0,40	1,7	0,0027	0,94	0,28
Oxazepam	pharmaceuticals	0,47	8,8	5,3	0,72	17	4,2
Temazepam		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,028	<LOQ	*
		Sum of APIs (g/day)	Sum of APIs (g/day)	% APIs from hospital	Sum of APIs (g/day)	Sum of APIs (g/day)	% APIs from hospital
		54	1 665	3,2	44	3 809	1,1
		Hospital effluent (m3/day)	Influent WWTP (m3/day)	% water flow from hospital	Hospital effluent (m3/day)	Influent WWTP (m3/day)	% water flow from hospital
		577	40 043	1,4	195	38 650	0,50

Country			**Latvia**	**Latvia**
Date (day/month/year)			7.12.2017	28.5.2018
API	API group	Unit		
Allopurinol	metabolic disease medications	µg/L	<0.12	4.8
Amlodipine	antihypertensives	µg/L	<0.11	N/A
Atenolol	other cardiovascular medicines	µg/L	<0.11	<0.11
Atorvastatin	metabolic disease medications	µg/L	<10.4	<10.4
Bezafibrate	metabolic disease medications	µg/L	<0.013	N/A
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	µg/L	<0.015	<0.015
Caffeine	other	µg/L	<0.87	8.8
Candesartan	antihypertensives	µg/L	<0.011	<0.011
Carbamazepine	antiepileptics	µg/L	<0.008	<0.008
Carprofen	veterinary medicines	µg/L	<0.007	<0.007
Cetirizine	asthma and allergy medications	µg/L	<1.2	<1.2
Ciprofloxacin	antibiotics	µg/L	<1.6	N/A
Citalopram	psychopharmaceuticals	µg/L	0.022	<0.001
Clarithromycin	antibiotics	µg/L	<0.016	0.018
Codeine	NSAIDs and analgesics	µg/L	<0.011	<0.011
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	µg/L	0.042	0.022
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	µg/L	<0.087	<0.087
Emamectin	veterinary medicines	µg/L	<0.011	<0.011
Enalapril	antihypertensives	µg/L	<0.083	N/A

Eprosartan	antihypertensives	µg/L	<0.005	N/A
Erythromycin	antibiotics	µg/L	<0.009	<0.009
Esomeprazole	gastrointestinal disease	µg/L	<8.4	<8.4
Estriol (E3)	hormones	µg/L	<8.4	<8.4
Estrone (E1)	hormones	µg/L	0.031	5.5
Fenbendazole	veterinary medicines	µg/L	<0.011	<0.011
Fexofenadine	asthma and allergy medications	µg/L	<1.6	<1.6
Florfenicol	veterinary medicines	µg/L	<0.032	N/A
Fluconazole	antibiotics	µg/L	<0.01	<0.01
Fluticasone	asthma and allergy medications	µg/L	<0.14	<0.14
Gabapentin	antiepileptics	µg/L	<0.91	<0.91
Gemfibrozil	metabolic disease medications	µg/L	<0.10	<0.10
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	µg/L	6.9	1.2
Ibuprofen	NSAIDs and analgesics	µg/L	<1.1	N/A
Irbesartan	antihypertensives	µg/L	<0.07	<0.07
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	µg/L	0.86	N/A
Levetiracetam	antiepileptics	µg/L	<0.11	N/A
Lincomycin	antibiotics	µg/L	<0.01	<0.01
Losartan	antihypertensives	µg/L	<0.25	<0.25
Mesalazine	gastrointestinal disease	µg/L	<0.063	<0.063
Metformin	metabolic disease medications	µg/L	<0.008	<0.008
Mometasone furotate	asthma and allergy medications	µg/L	<0.027	<0.027
Naproxen	NSAIDs and analgesics	µg/L	0.069	N/A
Nebivolol	other cardiovascular medicines	µg/L	<0.016	<0.016
Norethisterone	hormones	µg/L	0.018	<0.01
Norfloxacin	antibiotics	µg/L	<12	<12
Ofloxacin	antibiotics	µg/L	<0.21	N/A
Olanzepine	psychopharmaceuticals	µg/L	0.39	<0.001
Oxazepam	psychopharmaceuticals	µg/L	<0.011	0.004
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	µg/L	<0.12	<0.12
Pantoprazole	gastrointestinal disease	µg/L	<0.76	<0.76
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	µg/L	4.5	16
Primidone	antiepileptics	µg/L	<0.018	N/A
Progesterone	hormones	µg/L	<0.012	<0.012
Quetiapine	psychopharmaceuticals	µg/L	<0.12	<0.12
Ramipril	antihypertensives	µg/L	<0.016	N/A
Risperidone	psychopharmaceuticals	µg/L	<0.01	0.072
Sertraline	psychopharmaceuticals	µg/L	<0.01	N/A
Simvastatin	metabolic disease medications	µg/L	<0.002	<0.002
Sotalol	other cardiovascular medicines	µg/L	<0.008	<0.008
Sulfadiazine	antibiotics	µg/L	0.58	<0.30
Sulfamethoxazole	antibiotics	µg/L	<0.009	<0.009
Telmisartan	antihypertensives	µg/L	0.021	0.022
Temazepam	psychopharmaceuticals	µg/L	<0.008	<0.008
Testosterone	hormones	µg/L	0.031	<0.018
Tetracycline+doxycycline	antibiotics	µg/L	0.20	<0.12
Tiamulin	veterinary medicines	µg/L	<0.019	<0.019
Toltrazuril	veterinary medicines	µg/L	<9.0	<9.0
Tramadol	NSAIDs and analgesics	µg/L	<0.038	0.077
Trimethoprim	antibiotics	µg/L	<0.011	N/A
Tylosin	veterinary medicines	µg/L	<0.10	<0.10
Valsartan	antihypertensives	µg/L	0.59	<0.15
Venlafaxine	psychopharmaceuticals	µg/L	0.25	N/A
Warfarin	other cardiovascular medicines	µg/L	2.0	0.068
Xylometazoline	asthma and allergy medications	µg/L	0.028	<0.026
	Number of analysed APIs		74	58
	Number of APIs above LOQ		17	12
	Detection rate (%)		23	21

Annex 14. APIs in surface water at fishfarms

Country			Estonia	Estonia	Finland	Finland	Finland	Finland	Finland
			Roosna-Alliku fish farm, effluent	Roosna-Alliku fish farm, effluent	CWP2 - 1	CWP3 - 1	CPW2 - 4.5	CWP1 - 5.3 A	CWP1- 1 A
Sampling			06/12/2017	06/06/2018	21/08/2018	22/08/2018	23/08/2018	24/08/2018	25/08/2018
Coordinate X					60.2674	60.2676	60.2674	60.2676	60.2676
Coordinate Y					21.4112	21.4185	21.4113	21.4093	21.4093
Coordinate system			L-Est 97	L-Est 97	WGS84	WGS84	WGS84	WGS84	WGS84
API	**API group**	**Unit**							
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<0.003	1.57	1.57	1.49	1.37	1.79	<0.003
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<8.00	<8.00	<8.00	<8.00	<8.00	<8.00	<8.00
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21
Caffeine	other	ng/l	6.04	4.31	2.83	3.40	1.46	0.57	0.75
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	1.29	<0.22
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	0.63	1.15	0.82	0.80	0.91	2.34	2.52
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	0.38	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.24	0.17
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<34.8	<34.8	<34.8	<34.8	<34.8	<34.8	<34.8
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	0.06	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.05	<0.04
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	<0.01
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	1.32	0.92	<0.34	<0.34	<0.34	<0.34	<0.34
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.67	<0.67	<0.67	<0.67	<0.67	0.67	<0.67
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	0.08	0.53	0.59	0.61	<0.02	0.29	0.30
Erythromycin	antibiotics	ng/l	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92
Estrone (E1)	hormones	ng/l	1.10	9.82	1.49	1.08	2.07	<0.17	<0.17
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.29	0.16
Fluconazole	antibiotics	ng/l	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	0.25
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.14	0.10
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	0.58	<0.02	6.62	<0.02	8.55	2.74	2.62
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14	0.04
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.38	<0.38	<0.38	<0.39	<0.38	<0.38	<0.38
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
Losartan	antihypertensives	ng/l	0.02	<0.02	0.17	0.18	0.19	0.16	0.13
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	59.76	71.40	35.80	28.57	32.72	<0.82	<0.82
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	1.98	N/A	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.35	<0.36	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35
Mometasone	asthma and allergy medications	ng/l	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.47	0.14	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	0.22	1.52	1.71	1.40	0.75	0.83	0.18
Norethisterone	hormones	ng/l	8.12	<0.04	0.39	<0.04	<0.04	0.33	<0.04
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	<4.16	<4.16	<4.16	<4.16	<4.16	<4.16	<4.16
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	0.19	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.68	<0.03
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	0.04	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.24	<0.03
Primidone	antiepileptics	ng/l	1.17	<0.71	0.32	0.26	0.29	<0.71	<0.71
Progesterone	hormones	ng/l	0.04	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.17	<0.03
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.12	0.08
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	2.83	0.21
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	<0.34	<0.34	<0.34	<0.34	<0.34	0.72	0.57
Testosterone	hormones	ng/l	0.13	3.48	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Tetracycline/Doxycy	antibiotics	ng/l	4.95	<3.17	5.58	5.45	3.26	3.67	<3.17
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	<0.01	<0.01	0.19	0.15	<0.01	0.30	0.13
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.46	0.40
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	<0.17	<0.17	1.42	1.54	1.69	2.07	1.97
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<1.91	<1.91	<1.91	<1.91	<1.91	<1.91	<1.91
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	0.10	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.35	<0.35
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19
	Number of analysed API		54	54	54	54	54	54	54
	Number of APIs above LOQ		22	10	14	12	11	26	17
	Detection rate (%)		41	19	26	22	20	48	31
	Sum concentration (ng/l)		87.14	94.84	59.49	44.93	53.26	23.18	10.58

Country			Finland	Finland	Finland	Finland	Finland	Finland	Finland
			CWP3 -5.7 A	CWP3 - 1 B	CWP1 - 1 B	CWP2 -1 B	CWP1 - 5.2 B	CWP3 - 6.4 B	CWP2 - 4.1 B
Sampling			26/08/2018	18/09/2018	18/09/2018	18/09/2018	18/09/2018	18/09/2018	18/09/2018
Coordinate X			60.2667	60.2677	60.2678	60.2677	60.2678	60.2677	60.2677
Coordinate Y			21.4184	21.4113	21.4094	21.4182	21.4094	21.4182	21.4132
Coordinate system			WGS84	WGS84	WGS84	WGS84	WGS84	WGS84	WGS84
API	**API group**	**Unit**							
Amlodipine	antihypertensives	ng/l	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
Atenolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<8.00	<8.00	<8.00	<8.00	<8.00	<8.00	<8.00
Bezafibrate	metabolic disease medications	ng/l	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40	<0.40
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21
Caffeine	other	ng/l	0.57	1.87	0.53	0.58	0.44	0.76	0.62
Candesartan	antihypertensives	ng/l	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22
Carbamazepine	antiepileptics	ng/l	2.19	2.11	1.72	1.90	1.78	1.82	1.67
Carprofen	veterinary medicines	ng/l	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58
Cetirizine	asthma and allergy medications	ng/l	0.19	0.16	0.15	0.14	0.14	0.15	0.11
Ciprofloxacin	antibiotics	ng/l	<34.8	<34.8	<34.8	<34.8	<34.8	<34.8	<34.8
Citalopram	psycopharmaceuticals	ng/l	0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
Clarithromycin	antibiotics	ng/l	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33	<0.33
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.09	<0.01	0.07
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.34	<0.34	<0.34	<0.34	<0.34	<0.34	<0.34
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.67	<0.67	<0.67	<0.67	<0.67	<0.67	<0.67
Emamectin	veterinary medicines	ng/l	0.32	0.19	0.17	0.15	0.17	0.16	0.14
Erythromycin	antibiotics	ng/l	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92	<0.92
Estrone (E1)	hormones	ng/l	<0.17	<0.17	<0.17	<0.17	<0.17	<0.17	<0.17
Fenbendazole	veterinary medicines	ng/l	0.13	<0.03	0.08	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
Fluconazole	antibiotics	ng/l	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
Fluticasone	asthma and allergy medications	ng/l	0.08	<0.002	0.09	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
Gemfibrozil	metabolic disease medications	ng/l	3.94	<0.02	3.37	2.52	3.02	3.35	3.84
Irbesartan	antihypertensives	ng/l	<0.02	0.03	0.02	<0.02	0.02	0.01	<0.02
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.38	<0.38	<0.38	<0.38	<0.38	<0.38	<0.38
Levetiracetam	antiepileptics	ng/l	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43	<5.43
Lincomycin	antibiotics	ng/l	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
Losartan	antihypertensives	ng/l	0.11	0.07	0.10	<0.02	<0.02	0.08	<0.02
Mesalazine	gastrointestinal disease medications	ng/l	<0.82	<0.82	<0.82	<0.82	<0.82	<0.82	<0.82
Metformin	metabolic disease medications	ng/l	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12
Metoprolol	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35
Mometasone	asthma and allergy medications	ng/l	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	<0.29	0.66
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47
Nebivolol	other cardiovascular medicines	ng/l	0.19	0.09	0.06	0.09	0.07	<0.01	0.06
Norethisterone	hormones	ng/l	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
Ofloxacin	antibiotics	ng/l	<4.16	<4.16	<4.16	<4.16	<4.16	<4.16	<4.16
Oxazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	0.54	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.23
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	0.08	<0.03	<0.03	0.11	<0.03	<0.03	<0.03
Primidone	antiepileptics	ng/l	<0.71	<0.71	<0.71	<0.71	<0.71	<0.71	<0.71
Progesterone	hormones	ng/l	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
Quetiapine	psycopharmaceuticals	ng/l	0.10	0.09	0.06	0.06	0.06	0.05	0.05
Sertraline	psycopharmaceuticals	ng/l	0.17	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
Simvastatin	metabolic disease medications	ng/l	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
Sotalol	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68
Temazepam	psycopharmaceuticals	ng/l	0.51	<0.34	<0.34	<0.34	0.48	<0.34	<0.34
Testosterone	hormones	ng/l	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Tetracycline/Doxycy	antibiotics	ng/l	<3.17	<3.17	<3.17	<3.17	<3.17	<3.17	<3.17
Tiamulin	veterinary medicines	ng/l	0.13	<0.01	0.07	0.07	0.05	0.06	<0.01
Toltrazuril	veterinary medicines	ng/l	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60	<3.60
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	0.39	0.31	0.31	0.30	0.28	0.28	0.29
Trimethoprim	antibiotics	ng/l	3.73	0.31	0.30	0.26	0.26	0.27	0.24
Tylosin	veterinary medicines	ng/l	<1.91	<1.91	<1.91	<1.91	<1.91	<1.91	<1.91
Warfarin	other cardiovascular medicines	ng/l	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58	<0.58
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	ng/l	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35
Xylometazoline	asthma and allergy medications	ng/l	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19	<0.19
	Number of analysed API		54	54	54	54	54	54	54
	Number of APIs above LOQ		18	10	14	12	13	11	12
	Detection rate (%)		33	19	26	22	24	20	22
	Sum concentration (ng/l)		13.40	5.23	7.04	6.23	6.88	7.00	7.98

Annex 15. APIs in sediments at fishfarms

Country			Estonia	Finland	Finland	Finland
			Roosna-Alliku fishfarm			
Sampling			06/12/2017	17/09/2018	17/09/2018	17/09/2019
Coordinate X			59.022195	60.2676	60.2673	60.2654
Coordinate Y			25.698521	21.4084	21.4208	21.4256
Coordinate system			L-Est 97	WGS84	WGS84	WGS84
Comments			ca 5 cm top layer	2-4 top layer	~3 cm top layer	~4 cm top layer
Dry matter content		%	68.6	34.6	67.7	18.3
API	**API group**	**Unit**				
Atenolol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050
Amlodipine	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.062	<0.062	<0.062	<0.062
Bezafibrate	metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.076	<0.076	0.14	<0.076
Bisoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	0.07	<0.011	0.02	<0.011
Caffeine	other	µg/kg d.w.	2.95	40.90	<0.46	1.97
Carbamazepine	antiepileptics	µg/kg d.w.	0.18	0.39	<0.099	0.72
Cetirizine	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	0.06	<0.014	0.03	0.05
Ciprofloxacin	antibiotics	µg/kg d.w.	7.86	4.79	<1.93	7.46
Citalopram	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<0.093	0.39	<0.093	0.45
Clarithromycin	antibiotics	µg/kg d.w.	<0.085	<0.085	<0.085	<0.085
Codeine	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Dipyridamole	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.22	<0.22	<0.22	1.32
Emamectin	veterinary medicines	µg/kg d.w.	0.34	<0.24	<0.24	<0.24
Enalapril	antihypertensives	µg/kg d.w.	0.08	<0.047	<0.047	<0.047
Eprosartan	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047
Erythromycin	antibiotics	µg/kg d.w.	<16	<16	<16	<16
Estriol (E3)	hormones	µg/kg d.w.	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Estrone (E1)	hormones	µg/kg d.w.	<0.51	9.60	<0.51	1.28
Fenbendazole	veterinary medicines	µg/kg d.w.	0.04	1.02	0.44	2.64
Fexofenadine	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	0.07	0.07	0.06	0.11
Florfenicol	veterinary medicines	µg/kg d.w.	0.13	<0.010	<0.010	<0.010
Fluconazole	antibiotics	µg/kg d.w.	<0.0041	<0.0041	<0.0041	0.10
Fluticasone	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60
Gemfibrozil	metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.18	<0.18	<0.18	<0.18
Hydrochlorothiazide	antihypertensives	µg/kg d.w.	<10	113.30	17.08	38.26
Irbesartan	antihypertensives	µg/kg d.w.	0.03	<0.013	N/A	<0.013
Ivermectin	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<6.2	<6.2	<6.2	<6.2
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	0.09	0.38	0.25	<0.059
Levetiracetam	antiepileptics	µg/kg d.w.	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47
Lincomycin	antibiotics	µg/kg d.w.	0.07	0.02	<0.0058	<0.0058
Metformin	metabolic disease medications	µg/kg d.w.	37.73	2.99	3.00	11.35
Metoprolol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.050	<0.050	<0.050	0.26
Mometasone	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75
Naproxen	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.52	0.83	<0.52	<0.52
Nebivolol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	0.10	0.38	<0.099	<0.099
Norethisterone	hormones	µg/kg d.w.	<0.12	N/A	<0.12	<0.12
Norfloxacin	antibiotics	µg/kg d.w.	<1.5	<1.5	12.74	<1.5
Ofloxacin	antibiotics	µg/kg d.w.	<0.60	2.38	<0.60	<0.60
Olanzepine	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Oxazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0.23	<0.0080	0.03	0.04
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	0.08	0.36	<0.065	0.20
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	17.48	<0.25	17.41	517.89
Primidone	antiepileptics	µg/kg d.w.	<0.057	<0.057	<0.057	<0.057
Progesterone	hormones	µg/kg d.w.	0.67	0.82	0.34	1.44
Quetiapine	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0.07	<0.0084	<0.0084	<0.0084
Ramipril	antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.052	<0.052	<0.052	<0.052
Risperidone	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0.46	0.43	0.24	0.34
Sertraline	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<0.038	0.06	<0.038	0.11
Simvastatin	metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11
Sotalol	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11
Sulfamethoxazole	antibiotics	µg/kg d.w.	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12
Telmisartan	antihypertensives	µg/kg d.w.	0.36	1.57	N/A	3.29
Temazepam	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<0.087	<0.087	<0.087	<0.087
Testosterone	hormones	µg/kg d.w.	0.31	<0.20	<0.20	<0.20
Tetracycline/Doxycycline	antibiotics	µg/kg d.w.	2.65	<1.6	<1.6	3.96
Tiamulin	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<0.044	<0.044	<0.044	<0.044
Toltrazuril	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<4.6	<4.6	<4.6	<4.6
Tramadol	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	1.16	2.08	0.37	1.24
Trimethoprim	antibiotics	µg/kg d.w.	0.12	0.18	<0.050	0.08
Tylosin	veterinary medicines	µg/kg d.w.	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2
Valsartan	antihypertensives	µg/kg d.w.	0.17	<0.092	0.15	<0.092
Warfarin	other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.0059	<0.0059	<0.0059	0.027
Venlafaxine	psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0.05	<0.044	<0.044	0.13
Xylometazoline	asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.046	88.53	<0.046	<0.046
	Number of analysed API		65	65	65	65
	Number of APIs above LOQ		28	22	15	25
	Detection rate (%)		43	34	23	38
	Sum concentration (µg/kg d.w.)		73.6	271.5	52.3	594.7

Annex 16. API concentrations near pig and poultry farms

Country			Latvia	Latvia	Latvia	Latvia
Sample			Pig farm Pg	Poultry farm Py	Pig farm Pg	Poultry farm Py
		Sampling date	29.11.2017.	28.11.2017.	22.05.2018.	25.05.2018.
API name	**API's group**	**Unit**				
Amlodipine	Antihypertensives	ng/l	<7.7	<7.7	<7.7	<7.7
Atenolol	Other cardiovascular medicines	ng/l	<12	<12	<12	<12
Atorvastatin	Metabolic disease medications	ng/l	<15	<15	<15	<15
Bezafibrate	Metabolic disease medications	ng/l	<0.83	<0.83	<0.83	<0.83
Bisoprolol	Other cardiovascular medicines	ng/l	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52
Caffeine	Other	ng/l	140	94	590	2.2
Candesartan	Antihypertensives	ng/l	<0.68	<0.68	<0.68	<0.68
Carbamazepine	Antiepileptics	ng/l	0.020	0.16	<0.005	1.1
Carprofen	Veterinary medicines	ng/l	<0.77	2.2	0.86	<0.77
Cetirizine	Asthma and allergy medications	ng/l	0.13	0.15	<0.11	<0.11
Citalopram	Psycopharmaceuticals	ng/l	0.17	0.18	<0.060	<0.060
Clarithromycin	Antibiotics	ng/l	1.6	1.6	<1.0	0.45
Codeine	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	<0.070	<0.070
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	ng/l	0.89	4.9	4.9	7.7
Dipyridamole	Other cardiovascular medicines	ng/l	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Emamectin	Veterinary medicines	ng/l	0.15	0.14	<0.090	<0.090
Enalapril	Antihypertensives	ng/l	<2.8	<2.8	<2.8	<2.8
Eprosartan	Antihypertensives	ng/l	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22
Estrone (E1)	Hormones	ng/l	<0.70	<0.70	<0.70	1.3
Fenbendazole	Veterinary medicines	ng/l	0.12	<0.070	<0.070	<0.070
Fexofenadien	Asthma and allergy medications	ng/l	3.0	<0.090	3.2	<0.090
Fluconazole	Antibiotics	ng/l	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050
Fluticasone	Asthma and allergy medications	ng/l	<0.060	<0.060	<0.060	<0.060
Gabapentin	Antiepileptics	ng/l	7.3	25	<0.88	40
Gemfibrozil	Metabolic disease medications	ng/l	<1.5	3.2	<1.5	<1.5
Irbesartan	Antihypertensives	ng/l	<0.060	<0.060	<0.060	<0.060
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.72	5.1	<0.72	<0.72
Levetiracetam	Antiepileptics	ng/l	<3.5	<3.5	<3.5	<3.5
Lincomycin	Antibiotics	ng/l	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Losartan	Antihypertensives	ng/l	<0.14	0.27	<0.14	<0.14
Metformin	Metabolic disease medications	ng/l	5.6	15	<0.24	191
Metoprolol	Other cardiovascular medicines	ng/l	0.66	0.24	5.0	0.42
Mometasone furoate	Asthma and allergy medications	ng/l	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3
Naproxen	NSAIDs and analgesics	ng/l	<0.57	<0.57	<0.57	26
Nebivolol	Other cardiovascular medicines	ng/l	0.37	0.38	<0.052	<0.052
Norethisterone	Hormones	ng/l	<0.080	<0.080	<0.080	<0.080
Ofloxacin	Antibiotics	ng/l	<10	<10	<10	<10
Oxazepam	Psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	<0.033	<0.033
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	ng/l	N/A	N/A	<0.042	<0.042
Primidone	Antiepileptics	ng/l	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4
Progesterone	Hormones	ng/l	0.25	0.16	<0.086	<0.086
Quetiapine	Psycopharmaceuticals	ng/l	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
Ramipril	Antihypertensives	ng/l	<0.72	<0.72	<0.72	<0.72
Sertraline	Psycopharmaceuticals	ng/l	<0.040	<0.040	<0.040	<0.040
Sotalol	Other cardiovascular medicines	ng/l	<0.89	<0.89	<0.89	<0.89
Sulfadiazine	Antibiotics	ng/l	<17	<17	<17	<17
Telmisartan	Antihypertensives	ng/l	<1.4	<1.4	<1.4	<1.4
Temazepam	Psycopharmaceuticals	ng/l	N/A	N/A	<0.36	<0.36
Testosterone	Hormones	ng/l	<0.080	<0.080	<0.080	<0.080
Tetracycline/Doxycycline	Antibiotics	ng/l	<5.7	<5.7	<5.7	<5.7
Tiamulin	Veterinary medicines	ng/l	18	1.3	7.3	1.7
Toltrazuril	Veterinary medicines	ng/l	10	<4.8	7.6	<4.8
Tramadol	NSAIDs and analgesics	ng/l	0.040	0.070	<0.038	<0.038
Trimethoprim	Antibiotics	ng/l	<0.37	<0.37	<0.37	<0.37
Tylosin	Veterinary medicines	ng/l	23	20	<3.7	<3.7
Valsartan	Antihypertensives	ng/l	<6.4	<6.4	<6.4	<6.4
Warfarin	Other cardiovascular medicines	ng/l	<0.87	<0.87	<0.87	<0.87
Venlafaxine	Psycopharmaceuticals	ng/l	0.030	0.040	<0.030	0.47
Xylometazoline	Asthma and allergy medications	ng/l	1.6	1.7	<0.054	<0.054
	Number of analysed API		55	55	59	59
	Number of APIs above LOQ		20	20	7	11
	Detection rate (%)		36	36	12	19
	Sum concentration (ng/L)		212.6	176.9	618.9	272.6

Annex 17. API concentrations in soil

Country			Estonia		Germany	Latvia	Sweden	
Date (DD.MM.YYYY)			17/10/2018	17/10/2018	24/05/2018	12/06/2018	6.2018	6.2018
Name in diagram			*EST 1	^EST 2	*DE 1	*LV 1	*SWE 1	^SWE 2
Dry matter content		%	78	80	94	84	93	96
API	**Group of API**	**Unit**						
Amlodipine	Antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.062	<0.062	<0.062	<0.062	<0.062	<0.062
Atenolol	Other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050
Bezafibrate	Metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.076	0.18	<0.076	0.17	0.16	0.18
Bisoprolol	Other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.011	0.012	<0.011	0.049	0.012	0.012
Caffeine	Other	µg/kg d.w.	0.46	<0.46	1.0	1.1	1.3	<0.46
Carbamazepine	Antiepileptics	µg/kg d.w.	<0.099	<0.099	<0.099	<0.099	<0.099	<0.099
Cetirizine	Asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.014	0.018	<0.014	0.10	0.017	0.041
Ciprofloxacin	Antibiotics	µg/kg d.w.	<1.9	<1.9	4.7	<1.9	<1.9	<1.9
Citalopram	Psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<0.093	<0.093	<0.093	0.19	<0.093	<0.093
Clarithromycin	Antibiotics	µg/kg d.w.	<0.085	<0.085	<0.085	<0.085	<0.085	<0.085
Codeine	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77	<0.77
Diclofenac	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.10	0.43	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Dipyridamole	Other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22
Emamectin	Veterinary medicines	µg/kg d.w.	<0.24	<0.24	<0.24	<0.24	<0.24	<0.24
Enalapril	Antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047
Eprosartan	Antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047	<0.047
Erythromycin	Antibiotics	µg/kg d.w.	<16	<16	<16	<16	<16	<16
Estriol (E3)	Hormones	µg/kg d.w.	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Estrone (E1)	Hormones	µg/kg d.w.	<0.51	<0.51	16	<0.51	<0.51	<0.51
Fenbendazole	Veterinary medicines	µg/kg d.w.	1.0	0.51	0.46	1.7	0.40	0.41
Fexofenadine	Asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.017	0.065	0.018	0.18	0.021	0.045
Florfenicol	Veterinary medicines	µg/kg d.w.	0.063	0.028	<0.010	0.19	<0.010	<0.010
Fluconazole	Antibiotics	µg/kg d.w.	<0.004	<0.004	0.007	<0.004	<0.004	<0.004
Fluticasone	Asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60
Gemfibrozil	Metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.18	<0.18	<0.18	<0.18	<0.18	<0.18
Hydrochlorothiazide	Antihypertensives	µg/kg d.w.	<10	17	32	110	<10	15
Irbesartan	Antihypertensives	µg/kg d.w.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ivermectin	Veterinary medicines	µg/kg d.w.	<6.2	<6.2	<6.2	<6.2	<6.2	11
Ketoprofen	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	0.97	0.40	0.69	<0.059	0.50	0.39
Levetiracetam	Antiepileptics	µg/kg d.w.	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47	<0.47
Lincomycin	Antibiotics	µg/kg d.w.	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
Metformin	Metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.004	0.53	3.1	0.47	1.5	0.47
Metoprolol	Other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	0.094	<0.050	<0.050	0.14	0.16	<0.050
Mometasone furoate	Asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75
Naproxen	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52	<0.52
Nebivolol	Other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.099	0.14	0.11	0.41	<0.099	0.11
Norethisterone	Hormones	µg/kg d.w.	N/A	<0.12	N/A	<0.12	<0.12	<0.12
Norfloxacin	Antibiotics	µg/kg d.w.	<1.5	15	<1.5	18	14	16
Ofloxacin	Antibiotics	µg/kg d.w.	<0.60	<0.60	0.91	<0.60	<0.60	<0.60
Olanzepine	Psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
Oxazepam	Psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0.045	<0.008	0.065	0.42	<0.008	0.024
Oxycodone	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	0.26	0.066	0.067	0.45	<0.065	<0.065
Paracetamol	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	6.6	4.5	1.4	27	2.4	2.3
Primidone	Antiepileptics	µg/kg d.w.	<0.057	<0.057	<0.057	<0.057	<0.057	<0.057
Progesterone	Hormones	µg/kg d.w.	0.30	<0.092	<0.092	0.22	<0.092	<0.092
Quetiapine	Psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
Ramipril	Antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.052	<0.052	<0.052	<0.052	<0.052	<0.052
Risperidone	Psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0.079	0.18	0.21	0.40	0.088	0.096
Sertraline	Psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0.044	0.10	<0.038	<0.038	<0.038	0.044
Simvastatin	Metabolic disease medications	µg/kg d.w.	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11
Sotalol	Other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11
Sulfamethoxazole	Antibiotics	µg/kg d.w.	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12
Telmisartan	Antihypertensives	µg/kg d.w.	0.65	N/A	0.28	N/A	N/A	N/A
Temazepam	Psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	<0.087	<0.087	<0.087	0.36	0.14	0.13
Testosterone	Hormones	µg/kg d.w.	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20
Tetracycline/Doxycycli	Antibiotics	µg/kg d.w.	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6
Tiamulin	Veterinary medicines	µg/kg d.w.	<0.044	<0.044	<0.044	4.9	<0.044	<0.044
Toltrazuril	Veterinary medicines	µg/kg d.w.	<4.6	<4.6	<4.6	<4.6	<4.6	<4.6
Tramadol	NSAIDs and analgesics	µg/kg d.w.	0.92	0.34	0.80	1.5	0.31	0.34
Trimethoprim	Antibiotics	µg/kg d.w.	0.15	0.074	0.060	0.25	0.059	0.059
Tylosin	Veterinary medicines	µg/kg d.w.	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2
Valsartan	Antihypertensives	µg/kg d.w.	<0.092	<0.092	<0.092	0.21	0.17	<0.092
Venlafaxine	Psycopharmaceuticals	µg/kg d.w.	0.093	<0.044	0.080	0.20	<0.044	0.12
Warfarin	Other cardiovascular medicines	µg/kg d.w.	0.018	<0.006	<0.006	0.048	<0.006	<0.006
Xylometazoline	Asthma and allergy medications	µg/kg d.w.	2.3	<0.046	7.2	<0.046	<0.046	<0.046
	Number of analysed API		63	63	63	63	63	63
	Number of APIs above LOQ		17	18	20	24	16	19
	Detection rate (%)		27	29	32	38	25	30
	Sum concentration (µg/kg d.w.)		13.6	38.9	68.1	167.4	20.1	47.1

Annex 18. Predicted vs. measured API loads in WWTP influents

Gabapentin
Hydrochlorothiazide
Ketoprofen
Levetiracetam
Mesalazine
Metformin
measured API load [mg/inh*d]
predicted API load [mg/inh*d]
too low
similar
too high
Finland
Sweden
Germany
Latvia
Estonia

Naproxen
Norethisterone
Oxazepam
Paracetamol
Sotalol
Sulfamethoxazole
measured API load [mg/inh*d]
predicted API load [mg/inh*d]
too low
similar
too high
Finland
Sweden
Germany
Latvia
Estonia

Telmisartan
Tramadol
Trimethoprim
Venlafaxine
measured API load [mg/inh*d]
predicted API load [mg/inh*d]
too low
similar
too high
Finland
Sweden
Germany
Latvia
Estonia
0.0
1.5
3.0
0.5
1.0
0.3

Annex 19. API descriptions

NSAIDs and analgesics

Codeine

CAS number	76-57-3
ATC code	N02AA
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANALGESICS (N02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Natural opium alkaloids (N02AA), Opioids in combination with non-opioid analgesics (N02AJ)
Uses	Relief of mild to moderately severe pain.
Mechanism of action	Codeine selectively binds to mu-opioid receptors, which are involved in the transmission of pain throughout the body and central nervous system. The analgesic properties of codeine are thought to arise from its conversion to Morphine, although the exact mechanism of analgesic action is unknown at this time.
Metabolism/Excretion	Approximately 70 to 80% of the ingested dose of codeine is metabolized in the liver by conjugation, O-demethylation and N-demethylation. About 90% of the total dose of codeine is excreted by the kidneys. **Approximately 10% of the drug excreted by the kidneys is unchanged codeine.**
Molecular weight	299.37
Molecular formula	C18H21NO3
SMILES	CN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)OC)OC3C(C=C4)O
Water solubility:	0.03 M (PubMed)
Log Kow	1.19 (PubChem)
Structure	

Diclofenac

CAS number	15307-86-5
ATC code	M01AB05
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS (M01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Acetic acid derivatives and related substances (M01AB)
Uses	Used to relieve pain, swelling (inflammation), and joint stiffness caused by arthritis.
Mechanism of action	Inhibits cyclooxygenase-1 and -2, the enzymes responsible for production of prostaglandin (PG) G2 which is the precursor to other PGs.
Metabolism/Excretion	Undergoes oxidative metabolism to hydroxy metabolites as well as conjugation to glucuronic acid, sulfate, and taurine in the liver. Diclofenac is mainly eliminated via metabolism. **Little or no free unchanged diclofenac is excreted in the urine.** Approximately 65% of the dose is excreted in the urine and approximately 35% in the bile as conjugates of unchanged diclofenac plus metabolites.

Molecular weight	295.017
Molecular formula	C14H11Cl2NO2
SMILES	C1=CC=C(C(=C1)CC(=O)O)NC2=C(C=CC=C2Cl)Cl
Water solubility:	2.37 mg/L at 25 deg C (PubChem)
Log Kow	4.51 (PubChem)
Structure	

Ibuprofen

CAS number	15687-27-1
ATC code	M01AE01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS (M01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Propionic acid derivatives (M01AE)
Uses	Used to reduce fever and treat pain or inflammation caused by many conditions such as headache, toothache, back pain, arthritis, menstrual cramps, or minor injury.
Mechanism of action	Non-selective inhibitor of cyclooxygenase, which is an enzyme involved in prostaglandin (mediators of pain and fever) and thromboxane (stimulators of blood clotting) synthesis via the arachidonic acid pathway.
Metabolism/Excretion	Metabolized and biotransformed in the liver to the formation of major metabolites which are the hydroxylated and carboxylated derivatives. Excreted as metabolites or their conjugates. **Ibuprofen is almost completely metabolized, with little to no unchanged drug found in the urine.** The elimination of ibuprofen is not impaired by old age or the presence of renal impairment.
Molecular weight	206.285
Molecular formula	C13H18O2
SMILES	CC(C)CC1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)O
Water solubility:	21 mg/L (at 25 °C) (DrugBank)
Log Kow	3.97 (PubChem)
Structure	

Ketoprofen

CAS number	22071-15-4
ATC code	M01AE03
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS (M01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Propionic acid derivatives (M01AE)

Uses	Used to treat rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dysmenorrhea, and alleviate moderate pain.
Mechanism of action	Inhibition cylooxygenase-2 (COX-2), an enzyme involved in prostaglandin synthesis via the arachidonic acid pathway. This results in decreased levels of prostaglandins that mediate pain, fever and inflammation.
Metabolism/Excretion	Rapidly and extensively metabolized in the liver, primarily via conjugation to glucuronic acid. No active metabolites have been identified. In a 24 hour period, approximately 80% of an administered dose of ketoprofen is excreted in the urine, primarily as the glucuronide metabolite. **Virtually no drug is eliminated unchanged.**
Molecular weight	254.285
Molecular formula	C16H14O3
SMILES	CC(C1=CC=CC(=C1)C(=O)C2=CC=CC=C2)C(=O)O
Water solubility:	2.13e-02 g/L (PubChem)
Log Kow	3.12 (SANGSTER (1993))
Structure	

Naproxen

CAS number	22204-53-1
ATC code	M01AE02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS (M01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Propionic acid derivatives (M01AE)
Uses	Used to treat pain or inflammation caused by conditions such as arthritis, ankylosing spondylitis, tendinitis, bursitis, gout, or menstrual cramps.
Mechanism of action	Clinical effects by blocking COX-1 and COX-2 enzymes leading to decreased prostaglandin synthesis.
Metabolism/Excretion	Heavily metabolized in the liver and undergoes both Phase I and Phase II metabolism. Approximately 95% of the Naproxen from any dose is **excreted in the urine,** primarily as **Naproxen (<1%), 6-0-desmethyl Naproxen (<1%) or their conjugates (66% to 92%).**
Molecular weight	230.263
Molecular formula	C14H14O3
SMILES	CC(C1=CC2=C(C=C1)C=C(C=C2)OC)C(=O)O
Water solubility:	15.9 mg/L at 25 deg C (PubChem)
Log Kow	3.18 (PubChem)
Structure	

Oxycodone

CAS number	76-42-6
ATC code	N02AA05
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANALGESICS (N02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Natural opium alkaloids (N02AA)
Uses	Used to treat moderate to severe pain.
Mechanism of action	Binding to a receptor, inhibition of adenylyl-cyclase and hyperpolarisation of neurons, and decreased excitability.
Metabolism/Excretion	Metabolism is hepatic. Metabolized by CYP3A4 to noroxycodone and by CYP2D6 to oxymorphone. Noroxycodone is a weaker opioid agonist than the parent compound, but the presence of this active metabolite increases the potential for interactions with other drugs metabolized by the CYP3A4 pathway. Oxycodone is mainly eliminated in the urine. Approximately 72% of an oxycodone dose is excreted in the urine; 8% as oxycodone, 47% as oxidative metabolites and 18% as reduced metabolites. 97% of excreted oxycodone is unconjugated. Of the oxidative metabolites, 93% of oxymorphone is excreted in its glucuronidated form, while noroxycodone is mostly unconjugated when excreted. When oxymorphone is administered directly to a subject, only 50% of the dose is excreted in the urine. 44% of the original dose is excreted as oxymorphone-3-glucuronide with the remaining 6% excreted as unchanged oxymorphone or as reduced metabolites. **Oxycodone** and its metabolites primarily undergo urinary excretion with **less than 10% of the parent compound excreted unchanged.**
Molecular weight	315.4
Molecular formula	C18H21NO4
SMILES	CN1CCC23C4C(=O)CCC2(C1CC5=C3C(=C(C=C5)OC)O4)O
Water solubility:	166mg/mL (DrugBank)
Log Kow	0.66 (est) (PubChem)
Structure	

Paracetamol

CAS number	103-90-2
ATC code	N02BE01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANALGESICS (N02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Anilides (N02BE)
Uses	Used to treat many conditions such as headache, muscle aches, arthritis, backache, toothaches, colds, and fevers.
Mechanism of action	Categorized as an NSAID (a nonsteroidal anti-inflammatory drug) due to that fact that it inhibits the cyclooxygenase (COX) pathways, and it is

	thought to exert central actions which ultimately lead to the alleviation of pain symptoms
Metabolism/Excretion	Acetaminophen is the major metabolite of *phenacetin* and *acetanilid*. Acetaminophen is mainly metabolized in the liver by first-order kinetics and its metabolism. Metabolites are excreted through the kidneys in the urine. **Only 2-5% of the dose is excreted in an unchanged form in the urine.** As a consequence of its short elimination half-life (1-3h), 24 hours after the ingestion of a single dose of paracetamol, 98% of the dose is eliminated.
Molecular weight	151.166
Molecular formula	C8H9NO2
SMILES	CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)O
Water solubility:	14,000 mg/L at 25 deg C (PubChem)
Log Kow	0.46 (PubChem)
Structure	

Tramadol

CAS number	27203-92-5
ATC code	N02AX02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANALGESICS (N02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Other opioids (N02AX)
Uses	Used to help relieve moderate to moderately severe pain.
Mechanism of action	Tramadol is a centrally acting μ-opioid receptor agonist and SNRI. Tramadol exists as a racemic mixture consisting of two pharmacologically active enantiomers that both contribute to its analgesic property through different mechanisms.
Metabolism/Excretion	Undergoes extensive first-pass metabolism in the liver by N- and O-demethylation and conjugation. From the extensive metabolism, there have been identified at least 23 metabolites. **Approximately 30% of the dose is excreted in the urine as unchanged drug**, whereas 60% of the dose is excreted as metabolites. The remainder is excreted either as unidentified or as unextractable metabolites.
Molecular weight	263.381
Molecular formula	C16H25NO2
SMILES	CN(C)CC1CCCCC1(C2=CC(=CC=C2)OC)O
Water solubility:	1151 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	3.01 (est) (PubChem)

Structure	

Antibiotics

Ciprofloxacin

CAS number	85721-33-1
ATC code	J01MA02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Fluoroquinolones (J01MA)
Uses	An antibiotic used to treat a number of bacterial infections. This includes bone and joint infections, intra abdominal infections, certain type of infectious diarrhea, respiratory tract infections, skin infections, typhoid fever, and urinary tract infections, among others.
Mechanism of action	Ciprofloxacin acts on bacterial topoisomerase II (DNA gyrase) and topoisomerase IV. Ciprofloxacin's targeting of the alpha subunits of DNA gyrase prevents it from supercoiling the bacterial DNA which prevents DNA replication.
Metabolism/Excretion	Ciprofloxacin is primarily metabolized in liver by CYP1A2. Converted into metabolites oxociprofloxacin and sulociprofloxacin and 2 minor metabolites desethylene ciprofloxacin and formylciprofloxacin. **Approximately 40 to 50% of an orally administered dose is excreted in the urine as unchanged drug.**
Molecular weight	331.347
Molecular formula	C17H18FN3O3
SMILES	C1CC1N2C=C(C(=O)C3=CC(=C(C=C32)N4CCNCC4)F)C(=O)O
Water solubility:	30,000 mg/L at 20 deg C (PubChem)
Log Kow	0.28 (non-ionized) (PubChem)
Structure	

Clarithromycin

CAS number	81103-11-9
ATC code	J01FA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level,	Macrolides (J01FA)

chemical substance)	
Uses	Used to treat many different types of bacterial infections affecting the skin and respiratory system.
Mechanism of action	Prevents bacteria from multiplying by acting as a protein synthesis inhibitor. It binds to 23S rRNA, a component of the 50S subunit of the bacterial ribosome, thus inhibiting the translation of peptides.
Metabolism/ Excretion	Partially hepatic metabolism via CYP3A4. Clarithromycin is converted to 14-OH clarithromycin (active metabolite); undergoes extensive first-pass metabolism. **Excreted primarily in the urine (20% to 40% as unchanged drug;** additional 10% to 15% as metabolite); feces (29% to 40% mostly as metabolites).
Molecular weight	748
Molecular formula	C38H69NO13
SMILES	CCC1C(C(C(C(=O)C(CC(C(C(C(C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(C(CC(O3)C)N(C)C)O)(C)OC)C)C)O)(C)O
Water solubility:	1.693 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	3.16 (PubChem)
Structure	

Doxycycline

CAS number	564-25-0
ATC code	J01AA02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Tetracyclines (J01AA)
Uses	Used to treat many different bacterial infections, such as acne, urinary tract infections, intestinal infections, respiratory infections, eye infections, gonorrhea, chlamydia, syphilis, periodontitis (gum disease), and others.
Mechanism of action	Inhibits translation by binding to the 16S rRNA portion of the ribosome, preventing binding of tRNA to the RNA-30S bacterial ribosomal subunit, which is necessary for the delivery of amino acids for protein synthesis. As a result, the initiation of protein synthesis by polyribosome formation is blocked. This stops the replication of bacteria and produces a bacteriostatic effect.
Metabolism/Excretion	Metabolized in the liver and gastrointestinal tract and concentrated in bile. **Mainly eliminated via urine and feces as active and unchanged drug.** Between 40% and 60% of an administered dose can be accounted for in the urine by 92 hours, and approximately 30% can be accounted for in the feces.
Molecular weight	444.44

Molecular formula	C22H24N2O8
SMILES	CC1C2C(C3C(C(=O)C(=C(C3(C(=O)C2=C(C4=C1C=CC=C4O)O)O)O)C(=O)N)N(C)C)O
Water solubility:	50 mg/mL (DrugBank)
Log Kow	0.63 (PubChem)
Structure	

Erythromycin

CAS number	114-07-8
ATC code	J01FA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Macrolides (J01FA)
Uses	Used to treat certain infections caused by bacteria, such as infections of the respiratory tract (bronchitis, pneumonia, Legionnaires' disease, pertussis); diphtheria; sexually transmitted diseases, including syphilis; and ear, intestine, gynecological, urinary tract, and skin infections. Also used to prevent recurrent rheumatic fever.
Mechanism of action	Erythromycin acts by inhibition of protein synthesis by binding to the 23S ribosomal RNA molecule in the 50S subunit of ribosomes in susceptible bacterial organisms. It stops bacterial protein synthesis by inhibiting the transpeptidation/translocation step of protein synthesis and by inhibiting the assembly of the 50S ribosomal subunit.
Metabolism/ Excretion	Hepatic first-pass metabolism. Erythromycin concentrates in the liver and is then excreted in the bile. **Under 5% of the orally administered dose of erythromycin is found excreted in the urine.** A high percentage of absorbed erythromycin is not accounted for, but is likely metabolized.
Molecular weight	733.937
Molecular formula	C37H67NO13
SMILES	CCC1C(C(C(C(=O)C(CC(C(C(C(C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(C(CC(O3)C)N(C)C)O)(C)O)C)C)O)(C)O
Water solubility:	4.2 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	3.06 (PubChem)

Structure	

Fluconazole

CAS number	86386-73-4
ATC code	J02AC01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE (J02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Triazole derivatives (J02AC)
Uses	Used to prevent and treat a variety of fungal and yeast infections.
Mechanism of action	Fluconazole is a very selective inhibitor of fungal cytochrome P450 dependent enzyme *lanosterol 14-α-demethylase*. This enzyme normally works to convert *lanosterol* to *ergosterol*, which is necessary for fungal cell wall synthesis.
Metabolism/Excretion	Fluconazole is metabolized minimally in the liver. Fluconazole is cleared primarily by renal excretion, with **approximately 80% of the administered dose measured in the urine as unchanged drug.** About 11% of the dose is excreted in the urine as metabolites.
Molecular weight	306.277
Molecular formula	C13H12F2N6O
SMILES	OC(CN1C=NC=N1)(CN1C=NC=N1)C1=C(F)C=C(F)C=C1
Water solubility:	4,363 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	0.25 at 25 deg C (est) (PubChem)
Structure	

Lincomycin

CAS number	154-21-2
ATC code	J01FF02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Lincosamides (J01FF)
Uses	Used in the treatment of staphylococcal, streptococcal, and Bacteroides fragilis infections.
Mechanism of action	Lincomycin inhibits protein synthesis in susceptible bacteria by binding to the 50 S subunits of bacterial ribosomes and preventing peptide bond formation upon transcription. It is usually considered bacteriostatic, but may be bactericidal in high concentrations or when used against highly susceptible organisms.

Metabolism/Excretion	Presumed hepatic, however metabolites have not been fully characterized. **Urinary excretion after this dose ranges from 1.8 to 24.8 percent (mean: 17.3 percent).** Biliary excretion is also an important route of excretion.
Molecular weight	406.538
Molecular formula	C18H34N2O6S
SMILES	CCCC1CC(N(C1)C)C(=O)NC(C2C(C(C(C(O2)SC)O)O)O)C(C)O
Water solubility:	927 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	0.20 (PubChem)
Structure	

Norfloxacin

CAS number	70458-96-7
ATC code	J01MA06
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Fluoroquinolones (J01MA)
Uses	Used to treat different bacterial infections of the prostate or urinary tract (bladder and kidneys). Norfloxacin is also used to treat gonorrhea.
Mechanism of action	Inhibits bacterial DNA gyrase. Norfloxacin is a broad-spectrum antibiotic agent that is shown to be effective against various Gram-positive and Gram-negative bacterial species.
Metabolism/Excretion	Metabolism in the liver and kidney. Norfloxacin is eliminated mainly through renal excretion. In the first 24 hours, 33 to 48% is recovered in the urine as norfloxacin. Six active metabolites of norfloxacin (5 to 8%) of lesser antimicrobial potency are also recovered in the urine. **The parent compound accounts for over 70% of total excretion.**
Molecular weight	319.336
Molecular formula	C16H18FN3O3
SMILES	CCN1C=C(C(=O)C2=CC(=C(C=C21)N3CCNCC3)F)C(=O)O
Water solubility:	0.28 mg/mL at 25 deg C. Solubility in water is pH dependent, increasing sharply at pH<5 or pH >10 (PubChem)
Log Kow	0.46 (PubChem)
Structure	

Ofloxacin

CAS number	82419-36-1
ATC code	J01MA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)

ATC name (4th level, chemical substance)	Fluoroquinolones (J01MA)
Uses	Used to treat bacterial infections of the skin, lungs, prostate, or urinary tract (bladder and kidneys). Ofloxacin is also used to treat pelvic inflammatory disease and Chlamydia and/or gonorrhea.
Mechanism of action	Inhibits the supercoiling activity of bacterial DNA gyrase, halting DNA replication.
Metabolism/Excretion	Hepatic. Ofloxacin is mainly eliminated by renal excretion, where **between 65% and 80% of an administered oral dose of ofloxacin is excreted unchanged via urine** within 48 hours of dosing. About 4-8% of an ofloxacin dose is excreted in the feces and the drug is minimally subject to biliary excretion.
Molecular weight	361.373
Molecular formula	C18H20FN3O4
SMILES	CC1COC2=C3N1C=C(C(=O)C3=CC(=C2N4CCN(CC4)C)F)C(=O)O
Water solubility:	1.08X10+4 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	-0.39 (PubChem)
Structure	

Sulfadiazine

CAS number	68-35-9
ATC code	J01EC02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Intermediate-acting sulfonamides (J01EC)
Uses	Short-acting sulfonamides used in combination with pyrimethamine to treat toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome and in newborns with congenital infections.
Mechanism of action	Sulfadiazine is a competitive inhibitor of the bacterial enzyme dihydropteroate synthetase. This enzyme is needed for the proper processing of para-aminobenzoic acid (PABA) which is essential for folic acid synthesis. The inhibited reaction is necessary in these organisms for the synthesis of folic acid.
Metabolism/Excretion	Metabolized partially in the liver. **Both unchanged drug and metabolites are excreted primarily in urine** by glomerular filtration and, to a lesser extent, renal tubular secretion; some drug appears in breast milk. Urine solubility of unchanged drug increases as urine pH increases.
Molecular weight	250.276
Molecular formula	C10H10N4O2S
SMILES	C1=CN=C(N=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N
Water solubility:	77 mg/L (at 25 °C) (PubChem)
Log Kow	-0.09 (PubChem)

Structure	

Sulfamethoxazole

CAS number	723-46-6
ATC code	J01EC01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Intermediate-acting sulfonamides (J01EC)
Uses	Used to treat a wide variety of bacterial infections (such as middle ear, urine, respiratory, and intestinal infections). It is also used to prevent and treat a certain type of pneumonia (pneumocystis-type).
Mechanism of action	Bacteriostatic antibacterial agent that interferes with folic acid synthesis in susceptible bacteria. Its broad spectrum of activity has been limited by the development of resistance.
Metabolism/Excretion	The metabolism of sulfamethoxazole occurs predominately by N4-acetylation, although the glucuronide conjugate has been identified. **About 20% of the sulfamethoxazole in the urine is unchanged drug**, about 15 to 20% is the N-glucuronide conjugate, and about 50 to 70% is the acetylated metabolite. Sulfamethoxazole is also excreted in human milk.
Molecular weight	253.276
Molecular formula	C10H11N3O3S
SMILES	CC1=CC(=NO1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N
Water solubility:	610 mg/L at 37 deg C (PubChem)
Log Kow	0.89 (PubChem)
Structure	

Tetracycline

CAS number	60-54-8
ATC code	J01AA07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Tetracyclines (J01AA)
Uses	Used to treat a wide variety of infections, including acne.
Mechanism of action	Exerts a bacteriostatic effect on bacteria by binding reversible to the bacterial 30S ribosomal subunit and blocking incoming aminoacyl tRNA from binding to the ribosome acceptor site. It also binds to some extent to

	the bacterial 50S ribosomal subunit and may alter the cytoplasmic membrane causing intracellular components to leak from bacterial cells.
Metabolism/Excretion	Metabolism is negligible. 40-55% of tetracycline is excreted from the body primarily by the kidney, the less part is excreted by the liver followed by reabsorption from the gastrointestinal tract. **About 60% is excreted unchanged in the urine during 24 h.**
Molecular weight	444.44
Molecular formula	C22H24N2O8
SMILES	CC1(C2CC3C(C(=O)C(=C(C3(C(=O)C2=C(C4=C1C=CC=C4O)O)O)O)C(=O)N)N(C)C)O
Water solubility:	231 mg/l at 25 deg C (PubChem)
Log Kow	-1.37 (PubChem)
Structure	

Trimethoprim

CAS number	738-70-5
ATC code	J01EA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. Derivatives (J01EE)
Uses	Eliminates bacteria that cause urinary tract infections. It is used in combination with other drugs to treat certain types of pneumonia. It also is used to treat traveler's diarrhea.
Mechanism of action	Inhibits dihydrofolate reductase. This inhibition prevents the conversion of dihydrofolic acid (DHF) to tetrahydrofolic acid (THF) in the thymidine synthesis pathway.
Metabolism/Excretion	Hepatic metabolism to oxide and hydroxylated metabolites. 10 to 20% of trimethoprim is metabolized, primarily in the liver; **approximately 60% to 80% of an administered dose of trimethoprim is excreted unchanged in the urine** via tubular secretion within 24 hours. The remainder of the drug is excreted by the kidney in one of four oxide or hydroxyl derivatives. The urinary metabolites are bacteriologically inactive.
Molecular weight	290.323
Molecular formula	C14H18N4O3
SMILES	COC1=CC(=CC(=C1OC)OC)CC2=CN=C(N=C2N)N
Water solubility:	400 mg/L (at 25 °C) (PubChem)
Log Kow	0.91 (PubChem)
Structure	

Hormones

17-α-ethinyl estradiol (EE2)

CAS number	57-63-6
ATC code	G03CA01 (ethinylestradiol)
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM (G03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Natural and semisynthetic estrogens, plain (G03CA)
Uses	Used widely in birth control pills in combination with progestins.
Mechanism of action	Estrogens increase the hepatic synthesis of sex hormone binding globulin (SHBG), thyroid-binding globulin (TBG), and other serum proteins and suppress follicle-stimulating hormone (FSH) from the anterior pituitary. This cascade is initiated by initially binding to the estrogen receptors. The combination of an estrogen with a progestin suppresses the hypothalamic-pituitary system, decreasing the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH).
Metabolism/Excretion	Hepatic. Route of elimination not availible. The majority of estrogen elimination occurs through the kidneys in the form of sulfate or glucuronide conjugates.
Molecular weight	296.41
Molecular formula	C20H24O2
SMILES	CC12CCC3C(C1CCC2(C#C)O)CCC4=C3C=CC(=C4)O
Water solubility:	11.3 mg/L at 27 °C (DrugBank)
Log Kow	3.67 (DrugBank)
Structure	

17-β-estradiol (E2)

CAS number	50-28-2
ATC code	G03CA03 (estradiol)
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM (G03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Natural and semisynthetic estrogens, plain (G03CA)
Uses	Used in hormone therapy products for managing conditions associated with reduced estrogen production such as menopausal and peri-menopausal symptoms as well as hypoestrogenism. It is also used in transgender hormone therapy, as a component of oral contraceptive pills for preventing pregnancy (most commonly as Ethinylestradiol, a synthetic form of estradiol), and is sometimes used for the palliative treatment of some hormone-sensitive cancers like breast and prostate cancer.
Mechanism of action	When the estrogen receptor has bound its ligand it can enter the nucleus of the target cell, and regulate gene transcription which leads to formation of messenger RNA. The mRNA interacts with ribosomes to produce specific proteins that express the effect of estradiol upon the target cell. Estrogens increase the hepatic synthesis of sex hormone

	binding globulin (SHBG), thyroid-binding globulin (TBG), and other serum proteins and suppress follicle-stimulating hormone (FSH) from the anterior pituitary.
Metabolism/Excretion	Exogenous estrogens are metabolized using the same mechanism as endogenous estrogens. Estrogens are partially metabolized by CYP450. Estradiol, estrone and estriol are excreted in the urine along with glucuronide and sulfate conjugates.
Molecular weight	272.38
Molecular formula	C18H24O2
SMILES	CC12CCC3C(C1CCC2O)CCC4=C3C=CC(=C4)O
Water solubility:	3.90 mg/L at 27 °C (DrugBank)
Log Kow	4.01 (DrugBank)
Structure	

α-Estradiol

CAS number	57-91-0
ATC code	G03CA03 (estradiol)
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM (G03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Natural and semisynthetic estrogens, plain (G03CA)
Uses	Used as a medication, primarily in hormone therapy for menopausal symptoms as well as transgender hormone replacement therapy.
Mechanism of action	Estrogen mediates its effects across the body through potent agonism of the Estrogen Receptor (ER), which is located in various tissues including in the breasts, uterus, ovaries, skin, prostate, bone, fat, and brain. Estradiol binds to both subtypes of the Estrogen Receptor. When the estrogen receptor has bound its ligand it can enter the nucleus of the target cell, and regulate gene transcription which leads to formation of messenger RNA. Estrogens increase the hepatic synthesis of sex hormone binding globulin (SHBG), thyroid-binding globulin (TBG), and other serum proteins and suppress follicle-stimulating hormone (FSH) from the anterior pituitary.
Metabolism/Excretion	Exogenous estrogens are metabolized using the same mechanism as endogenous estrogens. Estrogens are partially metabolized by CYP450. Estradiol, estrone and estriol are excreted in the urine along with glucuronide and sulfate conjugates.
Molecular weight	272.388
Molecular formula	C18H24O2
SMILES	CC12CCC3C(C1CCC2O)CCC4=C3C=CC(=C4)O
Water solubility:	3.6 mg/L (at 27 °C) (PubChem)
Log Kow	4.01 (PubChem)

Structure	

Estriol (E3)

CAS number	50-27-1
ATC code	G03CA04
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM (G03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Natural and semisynthetic estrogens, plain (G03CA)
Uses	Used for the treatment of post-menopausal hot flashes.
Mechanism of action	When the estrogen receptor has bound its ligand it can enter the nucleus of the target cell, and regulate gene transcription which leads to formation of messenger RNA. The mRNA interacts with ribosomes to produce specific proteins that express the effect of estriol upon the target cell. Estrogens increase the hepatic synthesis of sex hormone binding globulin (SHBG), thyroid-binding globulin (TBG), and other serum proteins and suppress follicle-stimulating hormone (FSH) from the anterior pituitary.
Metabolism/Excretion	In the liver, it is non-specifically metabolized by CYP1A2, CYP3A4, and CYP2C9 via 2-hydroxylation into 2-hydroxyestradiol, and by CYP2C9, CYP2C19, and CYP2C8 via 17β-hydroxy dehydrogenation into estrone, with various other CYP450 enzymes and metabolic transformations also being involved. Estriol is excreted more than 95% in urine.
Molecular weight	288.173
Molecular formula	C18H24O3
SMILES	CC12CCC3C(C1CC(C2O)O)CCC4=C3C=CC(=C4)O
Water solubility:	27.34 mg/L at 25 °C (est) (DrugBank)
Log Kow	2.45 (DrugBank)
Structure	

Estrone (E1)

CAS number	53-16-7
ATC code	G03CA07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM (G03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Natural and semisynthetic estrogens, plain (G03CA)

Uses	Used as an estrogen in the treatment of symptoms of low estrogen levels such as hot flashes and vaginal atrophy in postmenopausal or ovariectomized women.
Mechanism of action	Estrogens increase the hepatic synthesis of sex hormone binding globulin (SHBG), thyroid-binding globulin (TBG), and other serum proteins and suppress follicle-stimulating hormone (FSH) release from the anterior pituitary.
Metabolism/Excretion	Estrone is conjugated into estrogen conjugates such as estrone sulfate and estrone glucuronide by sulfotransferases and glucuronidases, and can also be hydroxylated by cytochrome P450 enzymes into catechol estrogens such as 2-hydroxyestrone and 4-hydroxyestrone or into estriol. Excreted in urine in the form of estrogen conjugates such as estrone sulfate.
Molecular weight	270.372
Molecular formula	C18H22O2
SMILES	CC12CCC3C(C1CCC2=O)CCC4=C3C=CC(=C4)O
Water solubility:	0.003 g/100 mL at 25 °C (PubChem)
Log Kow	3.13 (PubChem)
Structure	

Norethisterone

CAS number	68-22-4
ATC code	G03DC02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM (G03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Estren derivatives (G03DC)
Uses	Used for the treatment of amenorrhea; abnormal uterine bleeding; endometriosis; and for the prevention of pregnancy.
Mechanism of action	Norethisterone is a progestin, or a synthetic progestogen, and hence is an agonist of the progesterone receptor, the biological target of progestogens like progesterone. It has weak androgenic and estrogenic activity, mostly at high dosages, and no other important hormonal activity.
Metabolism/Excretion	Metabolized in the liver via hydroxylation as well, mainly by CYP3A4. Approximately 60% of the administered dose is excreted as metabolites in urine and faeces.
Molecular weight	298.426
Molecular formula	C20H26O2
SMILES	CC12CCC3C(C1CCC2(C#C)O)CCC4=CC(=O)CCC34
Water solubility:	7.04 mg/L water at 25 °C (PubChem)
Log Kow	2.97 (PubChem)

Structure	

Progesterone

CAS number	57-83-0
ATC code	G03DA04
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM (G03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Pregnen-(4) derivatives (**G03DA)**
Uses	Used to cause menstrual periods in women who have not yet reached menopause but are not having periods due to a lack of progesterone in the body. It is also used to prevent overgrowth in the lining of the uterus in postmenopausal women who are receiving estrogen hormone replacement therapy.
Mechanism of action	Progesterone converts the endometrium to its secretory stage to prepare the uterus for implantation. During implantation and gestation, progesterone appears to decrease the maternal immune response to allow for the acceptance of the pregnancy. Progesterone decreases contractility of the uterine smooth muscle.
Metabolism/Excretion	Metabolism occurs mainly in the liver, though enzymes that metabolize progesterone are also expressed widely in the brain, skin, and various other extrahepatic tissues. Metabolites are excreted mainly by the kidneys. Progesterone metabolites, excreted in the bile, may undergo enterohepatic recycling or may be found excreted in the feces.
Molecular weight	314.469
Molecular formula	C21H30O2
SMILES	CC(=O)C1CCC2C1(CCC3C2CCC4=CC(=O)CCC34C)C
Water solubility:	8.81 mg/L at 25 °C (PubChem)
Log Kow	3.87 (PubChem)
Structure	

Testosterone

CAS number	58-22-0
ATC code	G03BA03
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM (G03)
ATC name (4th level, chemical substance)	3-oxoandrosten-(4) derivatives (**G03BA)**
Uses	Used primarily to treat symptoms of sexual dysfunction in men and women and hot flashes in women. Potential benefits include improved libido, increased bone mass, and increased sense of well-being.

Mechanism of action	Testosterone and its androgenic metabolite, dihydrotestosterone, exert biological effects directly through binding to the androgen receptor and indirectly through aromatization of testosterone to estradiol, which allows action via binding to the estrogen receptor (ER).
Metabolism/Excretion	Testosterone is metabolized to 17-keto steroids through two different pathways. The major active metabolites are estradiol and dihydrotestosterone (DHT). Testosterone can be hydroxylated at a number of positions by CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, and CYP2C19. Androstenedione undergoes metabolism by aromatase to form estrone, which undergoes a reversible reaction to form estradiol. 90% of an intramuscular dose is eliminated in urine, mainly as glucuronide and sulfate conjugates. 6% is eliminated in feces, mostly as unconjugated metabolites.
Molecular weight	288.431
Molecular formula	C19H28O2
SMILES	CC12CCC3C(C1CCC2O)CCC4=CC(=O)CCC34C
Water solubility:	23.4 mg/L at 25 °C (PubChem)
Log Kow	3.32 (PubChem)
Structure	

Asthma and allergy medications

Cetirizine

CAS number	83881-51-0
ATC code	R06AE07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE (R06)
ATC name (4th level, chemical substance)	Piperazine derivatives (R06AE)
Uses	Used in the treatment of various allergic symptoms, such as sneezing, coughing, nasal congestion, hives, and other symptoms.
Mechanism of action	Cetirizine, a metabolite of *hydroxyzine*, is an antihistamine drug. Its main effects are achieved through selective inhibition of peripheral H1 receptors.
Metabolism/Excretion	Cetirizine is metabolized partially by oxidative O-dealkylation to a metabolite with insignificant antihistaminic activity. Mainly eliminated in the urine. Between 70 – 85% of an orally administered dose can be found in the urine and 10 – 13% in the feces. **About 50 or 60% of cetirizine eliminated in the urine is unchanged.**
Molecular weight	388.9
Molecular formula	C21H25ClN2O3
SMILES	OC(=O)COCCN1CCN(CC1)C(C1=CC=CC=C1)C1=CC=C(Cl)C=C1
Water solubility:	6.96X10+4 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	1.70 (PubChem)

Structure	

Fexofenadine

CAS number	83799-24-0
ATC code	R06AX26
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE (R06)
ATC name (4th level, chemical substance)	Other antihistamines for systemic use (R06AX)
Uses	Used to relieve allergy symptoms such as watery eyes, runny nose, itching eyes/nose, sneezing, hives, and itching.
Mechanism of action	Competes with free histamine for binding at H1-receptors in the GI tract, large blood vessels, and bronchial smooth muscle. This blocks the action of endogenous histamine, which subsequently leads to temporary relief of the negative symptoms (eg. nasal congestion, watery eyes) brought on by histamine.
Metabolism/Excretion	Approximately 5% of the total dose is metabolized, by cytochrome P450 3A4 and by intestinal microflora. **Most of the substance is eliminated unchanged via the faeces (80%) and urine (11–12%).**
Molecular weight	501.288
Molecular formula	C32H39NO4
SMILES	CC(C)(C1=CC=C(C=C1)C(CCCN2CCC(CC2)C(C3=CC=CC=C3)(C4=CC=CC=C4)O)O)C(=O)O
Water solubility:	2.4X10-2 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	5.6 (PubChem)
Structure	

Fluticasone

CAS number	80474-14-2
ATC code	R03BA05
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES (R03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Glucocorticoids (R03BA)
Uses	Used to relieve seasonal and year-round allergic and non-allergic nasal symptoms, such as stuffy/runny nose, itching, and sneezing. It can also help relieve allergy eye symptoms such as itchy, watery eyes.
Mechanism of action	Synthetic glucocorticoid available as 2 esters. Fluticasone furoate and Fluticasone propionate work through an unknown mechanism to affect the action of various cell types and mediators of inflammation.
Metabolism/Excretion	Cleared from hepatic metabolism by cytochrome P450 3A4. Fluticasone propionate administered orally majority of the dose (87%-100%) is **excreted in the faeces, with up to 75% as unchanged drug**, depending on the dose administered. Between 1% and 5% of the dose is excreted as metabolites in urine.
Molecular weight	444.509
Molecular formula	C22H27F3O4S
SMILES	CC1CC2C3CC(C4=CC(=O)C=CC4(C3(C(CC2(C1(C(=O)SCF)O)C)O)F)C)F
Water solubility:	102 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	1.40 (est) (PubChem)
Structure	

Mometasone

CAS number	105102-22-5
ATC code	R03BA07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES (R03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Glucocorticoids (R03BA)
Uses	Used to treat skin conditions such as eczema, psoriasis, allergies, and rash. Mometasone decreases swelling (inflammation), itching, and redness.
Mechanism of action	Unbound corticosteroids cross cell membranes and bind with high affinity to specific cytoplasmic receptors. Inflammation is decreased by diminishing the release of leukocytic acid hydrolases, prevention of macrophage accumulation at inflamed sites, interference with leukocyte adhesion to the capillary wall, reduction of capillary membrane permeability, reduction of complement components, inhibition of histamine and kinin release, and interference with the formation of scar

	tissue. The antiinflammatory actions of corticosteroids are thought to involve phospholipase A_2 inhibitory proteins, lipocortins, which control the biosynthesis of potent mediators of inflammation such as prostaglandins and leukotrienes.
Metabolism/Excretion	Hepatic. Any absorbed drug is excreted as metabolites mostly via the bile, and to a limited extent, into the urine.
Molecular weight	427.362
Molecular formula	C22H28Cl2O4
SMILES	CC1CC2C3CCC4=CC(=O)C=CC4(C3(C(CC2(C1(C(=O)CCl)O)C)O)Cl)C
Water solubility:	5.23e-03 g/L (PubChem)
Log Kow	2.1 (PubChem)
Structure	

Xylometazoline

CAS number	526-36-3
ATC code	R01AA07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	NASAL PREPARATIONS (R01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Sympathomimetics, plain (R01AA)
Uses	Used to treat stuffy nose caused by allergies, sinus irritation, or the common cold.
Mechanism of action	Sympathomimetic drug, which acts on alpha-adrenergic receptors in the arterioles of the nasal mucosa. This activates the adrenal system to yield systemic vasoconstrction. In producing vasoconstriction, the result is a decrease in blood flow in the nasal passages and consequently decreased nasal congestion.
Metabolism/Excretion	Imidazoline compounds undergo some hepatic metabolism but **large proportions of the ingested dose may be excreted unchanged in the urine**.
Molecular weight	244.382
Molecular formula	C16H24N2
SMILES	CC1=CC(=CC(=C1CC2=NCCN2)C)C(C)(C)C
Water solubility:	0.00893 mg/mL (DrugBank)
Log Kow	3.2 (PubChem)
Structure	

Antihypertensives

Amlodipine

CAS number	88150-42-9
ATC code	C08CA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	CALCIUM CHANNEL BLOCKERS (C08)
ATC name (4th level, chemical substance)	Dihydropyridine derivatives (C08CA)
Uses	Used to treat high blood pressure.
Mechanism of action	Dihydropyridine L-type calcium channel blocker that selectively inhibits calcium influx in cardiac and vascular smooth muscle. Acting as a vasodilator, amlodipine reduces blood pressure by relaxing the smooth muscle in the arterial wall, decreasing total peripheral resistance.
Metabolism/Excretion	Extensively (about 90%) converted to inactive metabolites via hepatic metabolism with **10% of the parent compound** and 60% of the metabolites **excreted in urine**.
Molecular weight	408.88
Molecular formula	C20H25ClN2O5
SMILES	CCOC(=O)C1=C(NC(=C(C1C2=CC=CC=C2Cl)C(=O)OC)C)COCCN
Water solubility:	5.3 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	3.00 (PubChem)
Structure	

Candesartan

CAS number	139481-59-7
ATC code	C09CA06
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM (C09)
ATC name (4th level, chemical substance)	Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain (C09CA)
Uses	Used to treat high blood pressure.
Mechanism of action	Candesartan lowers blood pressure by antagonizing the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS); it competes with angiotensin II for binding to the type-1 angiotensin II receptor (AT1) subtype and prevents the blood pressure increasing effects of angiotensin II.
Metabolism/Excretion	The prodrug candesartan cilexetil undergoes rapid and complete ester hydrolysis in the intestinal wall to form the active drug, candesartan. Elimination of candesartan is primarily as unchanged drug in the urine and, by the biliary route, in the feces. Minor hepatic metabolism of candesartan (<20%) occurs by O-deethylation via cytochrome P450 2C9 to form an inactive metabolite. Candesartan undergoes N-glucuronidation in the tetrazole ring by uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A3 (UGT1A3). O-glucuronidation may also occur. **75% of candesartan is excreted as unchanged drug in urine and feces.**

Molecular weight	440.5
Molecular formula	C24H20N6O3
SMILES	CCOC1=NC2=CC=CC(=C2N1CC3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=N NN=N5)C(=O)O
Water solubility:	1.4X10-1 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	4.79 (est) (PubChem)
Structure	

Enalapril maleate salt

CAS number	75847-73-3
ATC code	C09AA02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	AGENTS ACTING ON THE RENIN–ANGIOTENSIN SYSTEM (C09)
ATC name (4th level, chemical substance)	**ACE inhibitors, plain (C09AA)**
Uses	Used to treat high blood pressure in adults and children who are at least 1 month old. Enalapril is also used to treat congestive heart failure (CHF).
Mechanism of action	The active metabolite of enalapril competitively inhibits the ACE to hinder the production of angiotensin II, a key component of the renin-angiotensin-aldosterone system that promotes vasoconstriction and renal reabsorption of sodium ions in the kidneys. Ultimately, enalaprilat works to reduce blood pressure and blood fluid volume.
Metabolism/Excretion	About 60% of the absorbed dose is extensively hydrolyzed to enalaprilat via de-esterification mediated by hepatic esterases. Mainly eliminated through renal excretion, where **approximately 94% of the total dose is excreted via urine or feces as either enalaprilat or unchanged parent compound**. About 61% and 33% of the total dose can be recovered in the urine and feces, respectively. In the urine, about 40% of the recovered dose is in the form of enalaprilat.
Molecular weight	376.2
Molecular formula	C20H28N2O5
SMILES	CCOC(=O)C(CCC1=CC=CC=C1)NC(C)C(=O)N2CCCC2C(=O)O
Water solubility:	1.64E+004 mg/L (PubChem)
Log Kow	0.07 at pH 4.9 (DrugBank)

Structure	

Eprosartan

CAS number	133040-01-4
ATC code	C09CA02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	AGENTS ACTING ON THE RENIN–ANGIOTENSIN SYSTEM (C09)
ATC name (4th level, chemical substance)	Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain (**C09CA)**
Uses	Used to treat high blood pressure.
Mechanism of action	Blocks the vasoconstrictor and aldosterone-secreting effects of angiotensin II by selectively blocking the binding of angiotensin II to the AT1 receptor found in many tissues (e.g., vascular smooth muscle, adrenal gland).
Metabolism/Excretion	Eprosartan is **not metabolized** by the cytochrome P450 system. It is **mainly eliminated as unchanged drug.** Less than 2% of an oral dose is excreted in the urine as a glucuronide.
Molecular weight	424.513
Molecular formula	C23H24N2O4S
SMILES	CCCCC1=NC=C(N1CC2=CC=C(C=C2)C(=O)O)C=C(CC3=CC=CS3)C(=O)O
Water solubility:	1.9X10-2 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	6.37 (est) (PubChem)
Structure	

Hydrochlorothiazide

CAS number	58-93-5
ATC code	C03AA03
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	DIURETICS (C03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Thiazides, plain (C03AA)
Uses	Used to treat high blood pressure (hypertension). Hydrochlorothiazide is also used to treat fluid retention (edema) in people with congestive

	heart failure, cirrhosis of the liver, or kidney disorders, or edema caused by taking steroids or estrogen.
Mechanism of action	Hydrochlorothiazide acts on the distal convoluted tubules and inhibits the sodium chloride co-transporter system. This action leads to a diuretic action and loss of potassium in the urine.
Metabolism/Excretion	Hydrochlorothiazide is **not metabolized**. Hydrochlorothiazide is **eliminated in the urine as unchanged hydrochlorothiazide.**
Molecular weight	297.728
Molecular formula	C7H8ClN3O4S2
SMILES	C1NC2=CC(=C(C=C2S(=O)(=O)N1)S(=O)(=O)N)Cl
Water solubility:	722 mg/L at 25 deg C (PubChem)
Log Kow	-0.07 (PubChem)
Structure	

Irbesartan

CAS number	138402-11-6
ATC code	C09CA04
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	AGENTS ACTING ON THE RENIN–ANGIOTENSIN SYSTEM (C09)
ATC name (4th level, chemical substance)	Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain (C09CA)
Uses	Used to treat high blood pressure (hypertension) and to help protect the kidneys from damage due to diabetes.
Mechanism of action	Irbesartan's prevention of angiotensin II binding causes vascular smooth muscle relaxation and prevents the secretion of aldosterone, lowering blood pressure
Metabolism/Excretion	Largely metabolized by glucuronidation and oxidation in the liver. 20% of a radiolabelled oral dose of irbesartan is recovered in urine, and the rest is recovered in the feces. **<2% of the dose is recovered in urine as the unchanged drug**.
Molecular weight	428.54
Molecular formula	C25H28N6O
SMILES	CCCCC1=NC2(CCCC2)C(=O)N1CC3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=NNN=N5
Water solubility:	5.9X10-2 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	5.31 (est) (PubChem)
Structure	

Losartan

CAS number	114798-26-4
ATC code	C09CA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	AGENTS ACTING ON THE RENIN–ANGIOTENSIN SYSTEM (C09)
ATC name (4th level, chemical substance)	Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain (C09CA)
Uses	Used to treat high blood pressure (hypertension).
Mechanism of action	Losartan reversibly and competitively prevents angiotensin II binding to the AT_1 receptor in tissues like vascular smooth muscle and the adrenal gland. This causes vascular smooth muscle relaxation, lowering blood pressure.
Metabolism/Excretion	Metabolized by the liver via the cytochrome P450 system. After single doses of losartan administered orally, **about 4% of the dose is excreted unchanged in the urine and about 6% is excreted in urine as active metabolite.** Oral radiolabelled losartan is 35% recovered in urine and 60% in feces.
Molecular weight	422.917
Molecular formula	C22H23ClN6O
SMILES	CCCCC1=NC(=C(N1CC2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=NNN=N4)CO)Cl
Water solubility:	8.22 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	4.01 (est) (PubChem)
Structure	

Ramipril

CAS number	87333-19-5
ATC code	C09AA05
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	AGENTS ACTING ON THE RENIN–ANGIOTENSIN SYSTEM (C09)
ATC name (4th level, chemical substance)	ACE inhibitors, plain (**C09AA)**
Uses	Used to treat high blood pressure (hypertension) or congestive heart failure, and to improve survival after a heart attack.
Mechanism of action	Angiotensin converting enzyme is a peptidyl dipeptidase that catalyzes the conversion of angiotensin I to the vasoconstrictor substance, angiotensin II. Angiotensin II also stimulates aldosterone secretion by the adrenal cortex.
Metabolism/Excretion	Hepatic metabolism accounts for 75% of total ramipril metabolism. 25% of hepatic metabolism produces the active metabolite ramiprilat via

	liver esterase enzymes. 100% of renal metabolism converts ramipril to ramiprilat. Other metabolites, diketopiperazine ester, the diketopiperazine acid, and the glucuronides of ramipril and ramiprilat, are inactive. 60% of the parent drug and its metabolites are eliminated in the urine with the remaining 40% eliminated in the feces. **Less than 2% is excreted in urine as unchanged drug.**
Molecular weight	416.5
Molecular formula	C23H32N2O5
SMILES	CCOC(=O)C(CCC1=CC=CC=C1)NC(C)C(=O)N2C3CCCC3CC2C(=O)O
Water solubility:	11.2 mg/L at 25 °C (est)
Log Kow	3.32 (est)
Structure	

Telmisartan

CAS number	144701-48-4
ATC code	C09CA07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	Agents acting on the renin–angiotensin system (C09)
ATC name (4th level, chemical substance)	Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain (C09CA)
Uses	Used to treat high blood pressure (hypertension).
Mechanism of action	Interferes with the binding of angiotensin II to the angiotensin II AT1-receptor by binding reversibly and selectively to the receptors in vascular smooth muscle and the adrenal gland. As angiotensin II is a vasoconstrictor, which also stimulates the synthesis and release of aldosterone, blockage of its effects results in decreases in systemic vascular resistance.
Metabolism/Excretion	Minimally metabolized by conjugation to form a pharmacologically inactive acylglucuronide. The cytochrome P450 isoenzymes are not involved in the metabolism of telmisartan. **Eliminated unchanged in faeces via biliary excretion (>97%); only minute amounts were found in the urine.**
Molecular weight	514.629
Molecular formula	C33H30N4O2
SMILES	CCCC1=NC2=C(C=C(C=C2N1CC3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C(=O)O)C5=NC6=CC=CC=C6N5C)C
Water solubility:	2.8X10-6 mgL at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	8.42 (est) (PubChem)

Structure	

Valsartan

CAS number	137862-53-4
ATC code	C09CA03
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	AGENTS ACTING ON THE RENIN–ANGIOTENSIN SYSTEM (C09)
ATC name (4th level, chemical substance)	Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain (C09CA)
Uses	Used to treat high blood pressure and congestive heart failure.
Mechanism of action	Blocks the actions of angiotensin II, which include constricting blood vessels and activating aldosterone, to reduce blood pressure. The drug binds to angiotensin type I receptors (AT1), working as an antagonist.
Metabolism/Excretion	Valsartan undergoes minimal liver metabolism and is not biotransformed to a high degree, as only approximately 20% of a single dose is recovered as metabolites. The primary metabolite, accounting for about 9% of dose, is valeryl 4-hydroxy valsartan. **Valsartan** is eliminated mostly by non-renal routes. It **is only slightly metabolized and excreted mainly unchanged in bile (<80%) and urine (20%)**
Molecular weight	435.528
Molecular formula	C24H29N5O3
SMILES	CCCCC(=O)N(CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=NNN=N3)C(C(C)C)C(=O)O
Water solubility:	1.406 mg/L at 25 °C (est) (PubChem)
Log Kow	4.00 (average value) (PubChem)
Structure	

Metabolic disease medications

Allopurinol

CAS number	315-30-0
ATC code	M04AA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIGOUT PREPARATIONS (M04)
ATC name (4th level, chemical substance)	Preparations inhibiting uric acid production (M04AA)
Uses	Used to treat gout and certain types of kidney stones. It is also used to prevent increased uric acid levels in patients receiving cancer chemotherapy.
Mechanism of action	Allopurinol and its active metabolite inhibit xanthine oxidase, the enzyme that converts hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid. The end result is decreased urine and serum uric acid concentrations, which decreases the incidence of gout symptoms.
Metabolism/Excretion	Rapidly metabolized to oxipurinol (alloxanthine). Elimination of allopurinol is mainly by metabolic conversion to oxipurinol by xanthine oxidase and aldehyde oxidase, with **less than 10% of the unchanged drug excreted in the urine**. About 20% of ingested allopurinol is excreted in the feces.
Molecular weight	136.114
Molecular formula	C5H4N4O
SMILES	C1=C2C(=NC=NC2=O)NN1
Water solubility:	Solubility in water at 37°C is 80.0 mg/dL and is greater in an alkaline solution (DrugBank)
Log Kow	-0.55 (DrugBank)
Structure	

Atorvastatin

CAS number	110862-48-1
ATC code	C10AA05
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	LIPID MODIFYING AGENTS (C10)
ATC name (4th level, chemical substance)	HMG CoA reductase inhibitors (C10AA)
Uses	Used to treat high cholesterol, and to lower the risk of stroke, heart attack, or other heart complications in people with type 2 diabetes, coronary heart disease, or other risk factors.
Mechanism of action	Lipid-lowering drug belonging to the statin class of medications. By inhibiting the endogenous production of cholesterol within the liver, statins lower abnormal cholesterol and lipid levels and ultimately reduce the risk of cardiovascular disease. More specifically, statin medications competitively

	inhibit the enzyme hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) Reductase,8 which catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonic acid.
Metabolism/Excretion	Extensively metabolized to its ortho- and para-hydroxylated derivatives, and to various beta oxidation products. **Less than 2% of a dose of atorvastatin is excreted in urine** following oral administration.
Molecular weight	558.6
Molecular formula	C33H35FN2O5
SMILES	CC(C)C1=C(C(=C(N1CCC(CC(CC(=O)O)O)O)C2=CC=C(C=C2)F)C3=CC=CC=C3)C(=O)NC4=CC=CC=C4
Water solubility:	0.00063 mg/mL (PubChem)
Log Kow	6.36 (est) (PubChem)
Structure	

Bezafibrate

CAS number	41859-67-0
ATC code	C10AB02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	LIPID MODIFYING AGENTS (C10)
ATC name (4th level, chemical substance)	Fibrates (**C10AB**)
Uses	Used as a lipid-lowering agent to treat hyperlipidaemia.
Mechanism of action	Antilipemic agent that lowers cholesterol and triglycerides. It decreases low density lipoproteins and increases high density lipoproteins.
Metabolism/Excretion	Hepatic. Bezafibrate is rapidly and almost entirely eliminated via the kidneys, some of it in metabolised form. A study in volunteers showed that following oral administration, 95% of active 14C-labelled bezafibrate is excreted in the urine and 3% in the faeces within 48 hours. **50% of the administered dose appears in urine as unchanged bezafibrate**, 20% in the form of glucuronides.
Molecular weight	361.8
Molecular formula	C19H20ClNO4
SMILES	CC(C)(C(=O)O)OC1=CC=C(C=C1)CCNC(=O)C2=CC=C(C=C2)Cl
Water solubility:	0.00155 mg/mL (DrugBank)
Log Kow	
Structure	

Gemfibrozil

CAS number	25812-30-0
ATC code	C10AB04
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	LIPID MODIFYING AGENTS (C10)
ATC name (4th level, chemical substance)	Fibrates (C10AB)
Uses	Used to treat very high cholesterol and triglyceride levels in people with pancreatitis and is also used to lower the risk of stroke, heart attack, or other heart complications in people with high cholesterol and triglycerides who have not been helped by other treatments.
Mechanism of action	Gemfibrozil activates peroxisome proliferator-activated receptor-α (PPARα), which alters lipid metabolism. This activation leads to increased HDL, apo AI, apo AII, lipoprotein lipase (LPL), inhibition of apo B synthesis, peripheral lipolysis, decreased removal of free fatty acids by the liver, and increased clearance of apoB.
Metabolism/Excretion	Gemfibrozil undergoes hydroxylation at the 5'-methyl and 4' positions to form the M1 and M2 metaolites respectively. Gemfibrozil also undergoes O-glucuronidation to form gemfibrozil 1-beta glucuronide, an inhibitor of CYP2C8. Approximately 70% of a dose of gemfibrozil is eliminated **in the urine**. The majority of a dose is eliminated as a glucuronide conjugate and **<2% is eliminated as the unmetabolized drug**. 6% of a dose is eliminated in the feces.
Molecular weight	250.338
Molecular formula	C15H22O3
SMILES	CC1=CC(=C(C=C1)C)OCCCC(C)(C)C(=O)O
Water solubility:	11 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	4.77 (est) (PubChem)
Structure	

Metformin

CAS number	657-24-9
ATC code	A10BA02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	DRUGS USED IN DIABETES (A10)
ATC name (4th level, chemical substance)	Biguanides (A10BA)
Uses	Used together with diet and exercise to improve blood sugar control in adults with type 2 diabetes mellitus. Metformin is sometimes used together with insulin or other medications, but it is not for treating type 1 diabetes.
Mechanism of action	Decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization.
Metabolism/Excretion	**Metformin is not metabolized**. It is cleared from the body by tubular secretion and **excreted unchanged in the urine**.

Molecular weight	129.167
Molecular formula	C4H11N5
SMILES	CN(C)C(=N)N=C(N)N
Water solubility:	1.06X10+6 mg/L (miscible) at 25 °C (est) (PubChem)
Log Kow	-2.64 at 25 °C (est) (PubChem)
Structure	

Simvastatin

CAS number	79902-63-9
ATC code	C10AA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	LIPID MODIFYING AGENTS (C10)
ATC name (4th level, chemical substance)	HMG CoA reductase inhibitors (C10AA)
Uses	Used along with a proper diet to help lower "bad" cholesterol and fats (such as LDL, triglycerides) and raise "good" cholesterol (HDL) in the blood.
Mechanism of action	Simvastatin is a specific inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, the enzyme that catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonate, an early and rate limiting step in the biosynthetic pathway for cholesterol.
Metabolism/Excretion	Administered as the inactive lactone derivative that is then metabolically activated to its β-hydroxyacid form. Oxidative metabolism in the liver is primarily mediated by CYP3A4 and CYP3A5, with the remaining metabolism occurring through CYP2C8 and CYP2C9. Following an oral dose of 14C-labeled simvastatin in man, 13% of the dose was excreted in urine and 60% in feces.
Molecular weight	418.574
Molecular formula	C25H38O5
SMILES	CCC(C)(C)C(=O)OC1CC(C=C2C1C(C(C=C2)C)CCC3CC(CC(=O)O3)O)C
Water solubility:	3.0X10-2 mg/L (DrugBank)
Log Kow	4.68 (DrugBank)
Structure	

Other cardiovascular medicines

Acetylsalicylic acid

CAS number	50-78-2
ATC code	B01AC06
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTITHROMBOTIC AGENTS (B01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin (B01AC)
Uses	Used in the prevention of blood clots stroke, and myocardial infarction (MI)
Mechanism of action	Blocks prostaglandin synthesis. It is non-selective for COX-1 and COX-2 enzymes. Inhibition of COX-1 results in the inhibition of platelet aggregation. The acetyl group of acetylsalicylic acid binds with a serine residue of the cyclooxygenase-1 (COX-1) enzyme, leading to irreversible inhibition. This stops the conversion of arachidonic acid to thromboxane A2 (TXA2), which is a potent inducer of platelet aggregation.
Metabolism/Excretion	Acetylsalicylic acid is hydrolyzed in the plasma to salicylic acid. Salicylate is mainly metabolized in the liver. Elimination mainly through the kidney, by the processes of glomerular filtration and tubular excretion, in the form of free salicylic acid, salicyluric acid, and, additionally, phenolic and acyl glucuronides. Salicylate can be found in the urine soon after administration, however, the entire dose takes about 48 hours to be completely eliminated. The rate of salicylate is often variable, ranging from 10% to 85% in the urine, and heavily depends on urinary pH. Acidic urine generally aids in reabsorption of salicylate by the renal tubules, while alkaline urine increases excretion.
Molecular weight	180.159
Molecular formula	C9H8O4
SMILES	CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O
Water solubility:	1.19 (PubChem)
Log Kow	4,600 mg/L at 25 °C (PubChem)
Structure	

Atenolol

CAS number	29122-68-7
ATC code	C07AB03
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	BETA BLOCKING AGENTS (C07)
ATC name (4th level, chemical substance)	Beta blocking agents, selective (C07AB)
Uses	Used with or without other medications to treat high blood pressure.
Mechanism of action	Selectively binds to the β1-adrenergic receptor as an antagonist.
Metabolism/Excretion	Hydrophilic drug, which is predominantly eliminated via the kidneys, only about 5% of the atenolol is metabolised by the liver. **About 40%**

	to 50% of a given dose is excreted unchanged in urine; remainder is excreted as unchanged drug and metabolites in feces.
Molecular weight	266.34
Molecular formula	C14H22N2O3
SMILES	CC(C)NCC(COC1=CC=C(C=C1)CC(=O)N)O
Water solubility:	13.3 mg/mL at 25 °C (PubChem)
Log Kow	0.16 (PubChem)
Structure	

Bisoprolol

CAS number	66722-44-9
ATC code	C07AB07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	BETA BLOCKING AGENTS (C07)
ATC name (4th level, chemical substance)	Beta blocking agents, selective (C07AB)
Uses	Cardioselective β1-adrenergic blocking agent used to treat high blood pressure.
Mechanism of action	Bisoprolol reduces cardiac workload by decreasing contractility and the need for oxygen through competitive inhibition of β1-adrenergic receptors.
Metabolism/Excretion	About 50% of a single bisoprolol dose is metabolized mainly by the enzyme CYP3A4 to inactive metabolites. Bisoprolol is eliminated equally by both renal and hepatic pathways. **About 50% of an oral dose is excreted unchanged in the urine** with the remainder of the dose excreted as inactive bisoprolol metabolites. Under 2% of the ingested dose is found to be excreted in the feces.
Molecular weight	325.443
Molecular formula	C18H31NO4
SMILES	CC(C)NCC(COC1=CC=C(C=C1)COCCOC(C)C)O
Water solubility:	2.24X10+3 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	1.87 (PubChem)
Structure	

Dipyridamole

CAS number	58-32-2
ATC code	B01AC07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTITHROMBOTIC AGENTS (B01)

ATC name (4th level, chemical substance)	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin (B01AC)
Uses	Used to prevent blood clots after heart valve replacement surgery.
Mechanism of action	Likely inhibits both adenosine deaminase and phosphodiesterase, preventing the degradation of cAMP, an inhibitor of platelet function. This elevation in cAMP blocks the release of arachidonic acid from membrane phospholipids and reduces thromboxane A2 activity. Dipyridamole also directly stimulates the release of prostacyclin, which induces adenylate cyclase activity, thereby raising the intraplatelet concentration of cAMP and further inhibiting platelet aggregation.
Metabolism/Excretion	Dipyridamole is highly protein-bound, averaging 91 to 99%. undergoes hepatic metabolism, primarily glucuronidation, and these glucuronide conjugates are eliminated mainly in the feces, although enterohepatic circulation can occur. **A small amount of dipyridamole and its conjugates may be excreted in the urine.**
Molecular weight	504.636
Molecular formula	C24H40N8O4
SMILES	C1CCN(CC1)C2=NC(=NC3=C2N=C(N=C3N4CCCCC4)N(CCO)CCO)N(CCO)CCO
Water solubility:	10.7 ug/mL (PubChem)
Log Kow	1.5 (DrugBank)
Structure	

Furosemide

CAS number	54-31-9
ATC code	C03CA01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	DIURETICS (C03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Sulfonamides, plain (C03CA)
Uses	Used to treat fluid retention (edema) in people with congestive heart failure, liver disease, or a kidney disorder such as nephrotic syndrome.
Mechanism of action	Furosemide is a loop diuretic (water pill) that prevents your body from absorbing too much salt. This allows the salt to instead be passed in your urine.
Metabolism/Excretion	Mainly occurs in the kidneys and in the liver to a smaller extent. The kidneys are responsible for 85% of total furosemide total clearance, where about 43% of the drug undergoes renal excretion. **Approximately 65% of furosemide is excreted unchanged in the urine**, and the remainder is conjugated to glucuronic acid in the kidney. Two major metabolites of furosemide are furosemide glucuronide and saluamine (CSA). Furosemide glucuronide is an active metabolite that also mediates a diuretic effect.
Molecular weight	330.008
Molecular formula	C12H11ClN2O5S
SMILES	C1=COC(=C1)CNC2=CC(=C(C=C2C(=O)O)S(=O)(=O)N)C
Water solubility:	73.1 mg/L (at 30 °C) (DrugBank)

Log Kow	2.03 (DrugBank)
Structure	

Metoprolol

CAS number	51384-51-1
ATC code	C07AB02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	BETA BLOCKING AGENTS (C07)
ATC name (4th level, chemical substance)	Beta blocking agents, selective (C07AB)
Uses	Used with or without other medications to treat high blood pressure (hypertension).
Mechanism of action	Beta-1-adrenergic receptor inhibitor specific to cardiac cells with negligible effect on beta-2 receptors. This inhibition decreases cardiac output by producing negative chronotropic and inotropic effects without presenting activity towards membrane stabilization nor intrinsic sympathomimetics.
Metabolism/Excretion	Metoprolol goes through significant first-pass hepatic metabolism which covers around 50% of the administered dose. Mainly excreted via the kidneys. From the eliminated dose, **less than 5% is recovered unchanged**.
Molecular weight	267.369
Molecular formula	C15H25NO3
SMILES	CC(C)NCC(COC1=CC=C(C=C1)CCOC)O
Water solubility:	0.06 M (PubChem)
Log Kow	1.88 (PubChem)
Structure	

Nebivolol

CAS number	118457-14-0
ATC code	C07AB12
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	BETA BLOCKING AGENTS (C07)
ATC name (4th level, chemical substance)	Beta blocking agents, selective (C07AB)
Uses	Is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure

Mechanism of action	Selective β1-receptor antagonist. Activation of β1-receptors by epinephrine increases the heart rate and the blood pressure, and the heart consumes more oxygen. Nebivolol blocks these receptors which reverses the effects of epinephrine, lowering the heart rate and blood pressure. In addition, beta blockers prevent the release of renin, which is a hormone produced by the kidneys which leads to constriction of blood vessels.
Metabolism/Excretion	Metabolized mainly by glucuronidation and CYP2D6 mediated hydroxylation. In extensive CYP2D6 metabolizers, 38% is eliminated in the urine and 44% in the feces. In poor CYP2D6 metabolizers, 67% is eliminated in the urine and 13% in the feces. **<1% of a dose is excreted as the unmetabolized drug**.
Molecular weight	405.442
Molecular formula	C22H25F2NO4
SMILES	C1CC2=C(C=CC(=C2)F)OC1C(CNCC(C3CCC4=C(O3)C=CC(=C4)F)O)O
Water solubility:	0.091g/100mL (DrugBank)
Log Kow	4.04 (PubChem)
Structure	

Sotalol

CAS number	3930-20-9
ATC code	C07AA07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	BETA BLOCKING AGENTS (C07)
ATC name (4th level, chemical substance)	Beta blocking agents, non-selective (C07AA)
Uses	Used to treat ventricular tachycardia. It is also used to treat certain fast/irregular heartbeats (atrial fibrillation/flutter) in patients with severe symptoms such as weakness and shortness of breath.
Mechanism of action	Inhibits beta-1 adrenoceptors in the myocardium as well as rapid potassium channels to slow repolarization, lengthen the QT interval, and slow and shorten conduction of action potentials through the atria.
Metabolism/Excretion	**Not metabolized. 80-90%** of a given **dose is excreted in the urine as unchanged sotalol.** A small fraction of the doses is excreted in the feces as unchanged sotalol.
Molecular weight	272.363
Molecular formula	C12H20N2O3S
SMILES	CC(C)NCC(C1=CC=C(C=C1)NS(=O)(=O)C)O
Water solubility:	0.782 mg/mL (DrugBank)
Log Kow	0.85 (DrugBank)

Structure	

Warfarin

CAS number	81-81-2
ATC code	B01AA03
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTITHROMBOTIC AGENTS (B01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Vitamin K antagonists (B01AA)
Uses	Used to treat or prevent blood clots in veins or arteries, which can reduce the risk of stroke, heart attack, or other serious conditions. Warfarin is an anticoagulant (blood thinner).
Mechanism of action	Warfarin reduces the formation of blood clots.
Metabolism/Excretion	Warfarin occurs as a pair of enantiomers that are differentially metabolized by human cytochromes P450. The elimination of warfarin is almost entirely by metabolism with a **small amount excreted unchanged**. 80% of the total dose is excreted in the urine with the remaining 20% appearing in the feces.
Molecular weight	308.333
Molecular formula	C19H16O4
SMILES	CC(=O)CC(C1=CC=CC=C1)C2=C(C3=CC=CC=C3OC2=O)O
Water solubility:	17 mg/L at 20 °C (DrugBank)
Log Kow	2.70 (DrugBank)
Structure	

Antiepileptics

Carbamazepine

CAS number	298-46-4
ATC code	N03AF01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIEPILEPTICS (N03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Carboxamide derivatives (N03AF)

Uses	Anticonvulsant drug and analgesic drug used to control seizures and to treat pain resulting from trigeminal neuralgia.
Mechanism of action	Carbamazepine exerts its anticonvulsant activity by reducing polysynaptic responses and blocking post-tetanic potentiation. Its analgesic activity is not understood; however, carbamazepine is commonly used to treat pain associated with trigeminal neuralgia.
Metabolism/Excretion	Carbamazepine can induce its own metabolism. It is metabolized in the liver to an epoxide and several other metabolites. Carbamazepine and its metabolites are excreted in the urine. After oral administration, 72% of the dose is excreted in the urine and 28% is eliminated in the faeces. **Only about 1 to 3% of the drug is excreted unchanged in the urine**.
Molecular weight	236.27
Molecular formula	C15H12N2O
SMILES	C1=CC=C2C(=C1)C=CC3=CC=CC=C3N2C(=O)N
Water solubility:	0.152 mg/mL (DrugBank)
Log Kow	2.45 (PubChem)
Structure	

Gabapentin

CAS number	60142-96-3
ATC code	N03AX12
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIEPILEPTICS (N03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Other antiepileptics (N03AX)
Uses	Used with other medications to prevent and control seizures. It is also used to relieve nerve pain following shingles (a painful rash due to herpes zoster infection) in adults.
Mechanism of action	Gabapentin was designed to mimic the neurotransmitter GABA. It does not, however, bind to GABA receptors. Its mechanism of action as an antiepileptic agent likely involves its inhibition of the alpha 2-delta subunit of voltage-gated calcium channels.
Metabolism/Excretion	Gabapentin is **not appreciably metabolized in humans -** in humans, metabolites account for less than 1% of an administered dose, with the **remainder being excreted as unchanged parent drug in the urine.**
Molecular weight	171.24
Molecular formula	C9H17NO2
SMILES	C1CCC(CC1)(CC(=O)O)CN
Water solubility:	4.49X10+3 mg/L at 25 C (PubChem)
Log Kow	1.10 (PubChem)

Structure	

Levetiracetam

CAS number	102767-28-2
ATC code	N03AX14
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIEPILEPTICS (N03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Other antiepileptics (N03AX)
Uses	Used in combination with other medications to treat seizure disorders (epilepsy).
Mechanism of action	Stimulation of pre-synaptic SV2A by levetiracetam may inhibit neurotransmitter release.
Metabolism/Excretion	Levetiracetam is minimally metabolized within the body - the major metabolic pathway appears to be the enzymatic hydrolysis of its acetamide group which produces an inactive carboxylic acid metabolite, L057, which accounts for approximately 24% of the total administered dose. **Approximately 66% of the administered dose of levetiracetam is excreted in the urine as unchanged drug**, while only 0.3% of the total dose is excreted via the feces.
Molecular weight	170.212
Molecular formula	C8H14N2O2
SMILES	CCC(C(=O)N)N1CCCC1=O
Water solubility:	104.0 g/100 mL (PubChem)
Log Kow	-0.49 (est) (PubChem)
Structure	

Primidone

CAS number	125-33-7
ATC code	N03AA03
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIEPILEPTICS (N03)
ATC name (4th level, chemical substance)	Barbiturates and derivatives (N03AA)
Uses	Used alone or with other medications for treating grand mal, psychomotor, or focal epileptic seizures.
Mechanism of action	Primidone is a GABA receptor agonist. The mechanism of Primidone's antiepileptic action is not known.

Metabolism/Excretion	Primidone undergoes hepatic oxidation and is **excreted in the urine as unchanged primidone, phenylethylmalonamide (PEMA) and phenobarbital.**
Molecular weight	218.256
Molecular formula	C12H14N2O2
SMILES	CCC1(C(=O)NCNC1=O)C2=CC=CC=C2
Water solubility:	480 mg/L at 30 °C (PubChem)
Log Kow	0.91 (PubChem)
Structure	

Other

Caffeine

CAS number	1958-08-02
ATC code	N06BC01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOANALEPTICS (N06)
ATC name (4th level, chemical substance)	Xanthine derivatives (N06BC)
Uses	Central nervous system stimulant, increasing alertness and producing agitation. It also relaxes smooth muscle, stimulates cardiac muscle, stimulates diuresis, and appears to be useful in the treatment of some types of headache.
Mechanism of action	Mechanism of action of the methylxanthine is the antagonism at the level of adenosine receptors. Caffeine increases energy metabolism throughout the brain but decreases at the same time cerebral blood flow, inducing a relative brain hypoperfusion. Caffeine activates noradrenaline neurons and seems to affect the local release of dopamine. Many of the alerting effects of caffeine may be related to the action of the methylxanthine on serotonin neurons.
Metabolism/Excretion	Metabolized in the liver into three dimethylxanthines. Caffeine is readily reabsorbed by the renal tubules, once it is filtered by the glomeruli only a **small percentage is excreted unchanged in the urine.**
Molecular weight	194.2
Molecular formula	C8H10N4O2
SMILES	CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C
Water solubility:	2.16E+004 mg/L (at 25 °C) (PubChem)
Log Kow	-0.07 (PubChem)

Structure	

Psycopharmaceuticals

Citalopram

CAS number	59729-33-8
ATC code	N06AB04
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOANALEPTICS (N06)
ATC name (4th level, chemical substance)	Selective serotonin reuptake inhibitors (N06AB)
Uses	Used to treat depression.
Mechanism of action	Inhibits neuronal reuptake of serotonin.
Metabolism/Excretion	Citalopram is metabolized mainly in the liver via *N*-demethylation to its main metabolite, *demethylcitalopram* by CYP2C19 and CYP3A4. **12-23% of an oral dose of citalopram is found unchanged in the urine,** while 10% of the dose is found in the faeces.
Molecular weight	324.4
Molecular formula	C20H21FN2O
SMILES	CN(C)CCCC1(OCC2=C1C=CC(=C2)C#N)C1=CC=C(F)C=C1
Water solubility:	31.09 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	3.74 (est) (PubChem)
Structure	

Olanzapine

CAS number	132539-06-1
ATC code	N05AH03
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOLEPTICS (N05)
ATC name (4th level, chemical substance)	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines (N05AH)
Uses	Used to treat certain mental/mood conditions (such as schizophrenia, bipolar disorder). It may also be used in combination with other medication to treat depression.
Mechanism of action	The exact mechanism of action of olanzapine is not known. It may work by blocking receptors for several neurotransmitters (chemicals that nerves use to communicate with each other) in the brain. It binds to

	alpha-1, dopamine, histamine H-1, muscarinic, and serotonin type 2 (5-HT2) receptors.
Metabolism/Excretion	Greatly metabolized in the liver, which represents around 40% of the administered dose, mainly by the activity of glucuronide enzymes and by the CYP450 system. Mainly eliminated through metabolism and hence, **only 7% of the eliminated drug can be found as the unchanged form.** It is mainly excreted in the urine which represents around 53% of the excreted dose followed by the feces that represent about 30%.
Molecular weight	312.435
Molecular formula	C17H20N4S
SMILES	CC1=CC2=C(S1)NC3=CC=CC=C3N=C2N4CCN(CC4)C
Water solubility:	39.88 mg/L at 25 °C (est) (PubChem)
Log Kow	3.00 (PubChem)
Structure	

Oxazepam

CAS number	604-75-1
ATC code	N05BA04
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOLEPTICS (N05)
ATC name (4th level, chemical substance)	Benzodiazepine derivatives (**N05BA)**
Uses	Used to treat anxiety and also acute alcohol withdrawal.
Mechanism of action	Mechanism of action appears to be via potentiation of gamma aminobutyric acid (GABA)-receptor–mediated effects in the CNS.
Metabolism/Excretion	Oxazepam is one of the active products of metabolism from diazepam. It is hepatically metabolized and undergoes glucuronidation. It is metabolized in the liver to inactive metabolites. Metabolites are excreted in urine as glucuronide conjugates.
Molecular weight	286.71
Molecular formula	C15H11ClN2O2
SMILES	C1=CC=C(C=C1)C2=NC(C(=O)NC3=C2C=C(C=C3)Cl)O
Water solubility:	0.02 g/L at 22 °C (PubChem)
Log Kow	2.24 at pH 7.4 (PubChem)
Structure	

Quetiapine

CAS number	111974-69-7
ATC code	N05AH04
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOLEPTICS (N05)
ATC name (4th level, chemical substance)	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines (N05AH)
Uses	Used to treat certain mental/mood conditions (such as schizophrenia, bipolar disorder, sudden episodes of mania or depression associated with bipolar disorder).
Mechanism of action	Although the mechanism of action of quetiapine is not fully understood, several proposed mechanisms exist. In schizophrenia, its actions could occur from the antagonism of dopamine type 2 (D2) and serotonin 2A (5HT2A) receptors. In bipolar depression and major depression, quetiapine's actions may be attributed to the binding of this drug or its metabolite to the norepinephrine transporter.
Metabolism/Excretion	The metabolism of quetiapine occurs mainly in the liver. Sulfoxidation and oxidation are the main metabolic pathways of this drug. After an oral dose of radiolabeled quetiapine, **less than 1% of unchanged drug was detected in the urine**, suggesting that quetiapine is heavily metabolized. About 73% of a dose was detected in the urine, and about 20% in the feces.
Molecular weight	383.51
Molecular formula	C21H25N3O2S
SMILES	C1CN(CCN1CCOCCO)C2=NC3=CC=CC=C3SC4=CC=CC=C42
Water solubility:	0.5869 mg/L at 25 °C (est) (PubChem)
Log Kow	3.17 (est) (PubChem)
Structure	

Risperidone

CAS number	106266-06-2
ATC code	N05AX08
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOLEPTICS (N05)
ATC name (4th level, chemical substance)	**Other antipsychotics (N05AX)**
Uses	Used to treat certain mental/mood disorders (such as schizophrenia, bipolar disorder, irritability associated with autistic disorder). This medication can help you to think clearly and take part in everyday life.
Mechanism of action	Has a higher affinity for 5-HT2A receptors than for D2 receptors). According to the dopamine theory of schizophrenia, the mechanism of action of risperidone might involve a reduction of dopaminergic neurotransmission in the mesolimbic pathway.
Metabolism/Excretion	Extensively metabolized by hepatic cytochrome P450 2D6 isozyme to 9-hydroxyrisperidone, which has approximately the same receptor binding affinity as risperidone. Risperidone and its metabolites are eliminated via the urine and, to a much lesser extent, via the feces.

	Unchanged risperidone was excreted mainly in urine (4–30% depending on the subject's metabolism activities). Trace (~ 1%) of unchanged drug recovered in feces.
Molecular weight	410.493
Molecular formula	C23H27FN4O2
SMILES	CC1=C(C(=O)N2CCCCC2=N1)CCN3CCC(CC3)C4=NOC5=C4C=CC(=C5)F
Water solubility:	2.16 mg/L at 25 °C (est) (PubChem)
Log Kow	3.49 (est) (PubChem)
Structure	

Sertraline

CAS number	79617-96-2
ATC code	N06AB06
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOANALEPTICS (N06)
ATC name (4th level, chemical substance)	Selective serotonin reuptake inhibitors (N06AB)
Uses	Used to treat depression, panic attacks, obsessive compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, social anxiety disorder (social phobia), and a severe form of premenstrual syndrome (premenstrual dysphoric disorder).
Mechanism of action	Selectively inhibits the reuptake of serotonin (5-HT) at the presynaptic membrane. This results in an increased synaptic concentration of serotonin in the CNS, which leads to numerous functional changes associated with enhanced serotonergic neurotransmission.
Metabolism/Excretion	Heavily metabolized in the liver and has one active metabolite. It undergoes N-demethylation to form N-desmethylsertraline, which is much less potent in its pharmacological activity. These metabolites are then conjugated and excreted in equal amounts in the urine and faeces; a **small amount of unchanged drug (less than 0.2 %) is excreted in the urine.**
Molecular weight	306.229
Molecular formula	C17H17Cl2N
SMILES	CNC1CCC(C2=CC=CC=C12)C3=CC(=C(C=C3)Cl)Cl
Water solubility:	3.8mg/L (DrugBank)
Log Kow	5.51 (DrugBank)
Structure	

Temazepam

CAS number	846-50-4
ATC code	N05CD07
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOLEPTICS (N05)
ATC name (4th level, chemical substance)	Benzodiazepine derivatives (N05CD)
Uses	Used to treat insomnia symptoms, such as trouble falling asleep or staying asleep.
Mechanism of action	Increase the effect of the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) at the GABAA receptor. This causes sedation, motor impairment, ataxia, anxiolysis, an anticonvulsant effect, muscle relaxation, and a reinforcing effect.
Metabolism/Excretion	Principally metabolized in the liver where most of the unchanged drug is directly conjugated to glucuronide and excreted in the urine. Less than 5% of the drug is demethylated to oxazepam and subsequently eliminated as the glucuronide. Glucuronides of temazepam have no demonstrable CNS activity and it is believed that no active metabolites are formed in general. Excreted in urine (80% to 90% as inactive metabolites).
Molecular weight	300.74
Molecular formula	C16H13ClN2O2
SMILES	CN1C2=C(C=C(C=C2)Cl)C(=NC(C1=O)O)C3=CC=CC=C3
Water solubility:	164 mg/L (PubChem)
Log Kow	2.19 (PubChem)
Structure	

Venlafaxine

CAS number	93413-69-5
ATC code	N06AX16
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	PSYCHOANALEPTICS (N06)
ATC name (4th level, chemical substance)	Other antidepressants (N06AX)
Uses	Affects chemicals in the brain that may be unbalanced in people with depression. Venlafaxine is used to treat major depressive disorder, anxiety and panic disorder.
Mechanism of action	Venlafaxine and its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV), inhibit the reuptake of both serotonin and norepinephrine with a potency greater for the 5-HT than for the NE reuptake process.
Metabolism/Excretion	Undergoes extensive first pass metabolism in the liver to its major, active metabolite, ODV and two minor, less active metabolites, N-desmethylvenlafaxine and N,O-didesmethylvenlafaxine. Formation of ODV is catalyzed by CYP450 2D6, whereas N-demethylation is catalyzed by CYP3A4, 2C19 and 2C9. ODV possesses antidepressant activity that is comparable to that of venlfaxine. Renal elimination of

	venlafaxine and its metabolites is the primary route of excretion. Approximately 87% of a venlafaxine dose is recovered **in the urine** within 48 hours as either **unchanged venlafaxine (5%),** unconjugated ODV (29%), conjugated ODV (26%), or other minor inactive metabolites (27%).
Molecular weight	277.408
Molecular formula	C17H27NO2
SMILES	CN(C)CC(C1=CC=C(C=C1)OC)C2(CCCCC2)O
Water solubility:	267 mg/L at 25 °C (est) (PubChem)
Log Kow	3.20 (PubChem)
Structure	

Gastrointestinal disease medications

Esomeprazole

CAS number	119141-88-7
ATC code	A02BC05
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS (A02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Proton pump inhibitors (A02BC)
Uses	Used to treat symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) and other conditions involving excessive stomach acid such as Zollinger-Ellison syndrome. Esomeprazole is also used to promote healing of erosive esophagitis (damage to your esophagus caused by stomach acid).
Mechanism of action	Suppresses gastric acid secretion by specific inhibition of the H+/K+-ATPase in the gastric parietal cell.
Metabolism/Excretion	Extensively metabolized in the liver by the CYP450 enzyme system. The metabolites of esomeprazole lack antisecretory activity. **Less than 1% of parent drug is excreted in the urine.** Approximately 80% of an oral dose of esomeprazole is excreted as inactive metabolites in the urine, and the remainder is found as inactive metabolites in the feces.
Molecular weight	345.417
Molecular formula	C17H19N3O3S
SMILES	CC1=CN=C(C(=C1OC)C)CS(=O)C2=NC3=C(N2)C=C(C=C3)OC
Water solubility:	1.4X10+4 mg/L at 25 °C (est) (PubChem)
Log Kow	3.40 (est) (PubChem)

Structure	

Omeprazole

CAS number	73590-58-6
ATC code	A02BC01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS (A02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Proton pump inhibitors (A02BC)
Uses	Used to treat certain stomach and esophagus problems (such as acid reflux, ulcers). It works by decreasing the amount of acid your stomach makes. It relieves symptoms such as heartburn, difficulty swallowing, and persistent cough.
Mechanism of action	Suppresses stomach acid secretion by specific inhibition of the H^+/K^+-ATPase system found at the secretory surface of gastric parietal cells.
Metabolism/Excretion	Completely metabolized by the cytochrome P450 system, mainly in the liver. Identified metabolites are the sulfone, the sulfide, and hydroxy-omeprazole, which exert no significant effect on acid secretion. Most of the dose (about 77%) was eliminated in urine as at least six different metabolites, **little if any unchanged drug was excreted in urine.** The remainder of the dose was found in the feces. This suggests significant biliary excretion of omeprazole metabolites.
Molecular weight	345.417
Molecular formula	C17H19N3O3S
SMILES	CC1=CN=C(C(=C1OC)C)CS(=O)C2=NC3=C(N2)C=C(C=C3)OC
Water solubility:	82.3 mg/L at 25 °C /Estimated/ (PubChem)
Log Kow	2.23 (PubChem)
Structure	

Mesalazine

CAS number	89-57-6
ATC code	A07EC02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS (A07)
ATC name (4th level, chemical substance)	Aminosalicylic acid and similar agents (A07EC)
Uses	Used in the treatment of ulcerative colitis, a condition characterized by swelling and scarring of the colon and rectum. It is also used to control the symptoms of ulcerative colitis such as stomach pain, diarrhea, and rectal bleeding.

Mechanism of action	Not fully understood, it is believed to possess a topical anti-inflammatory effect on colonic epithelial cells.
Metabolism/Excretion	The primary metabolite of mesalazine (5-aminosalicylic acid) is predominantly N-acetyl-5-aminosalicylic acid (Ac-5-ASA). This metabolite is generated via N-acetyltransferase (NAT) activity in the liver and intestinal mucosa cells, largely by NAT-1, in particular. Elimination of mesalazine is mainly via the renal route following metabolism to N-acetyl-5-aminosalicylic acid (acetylation). After the oral administration of the extended-release formulation of mesalazine, of the approximately 21% to 22% of the drug absorbed, **less than 8% of the dose was excreted unchanged in the urine** after 24 hours, compared with greater than 13% for N-acetyl-5-aminosalicylic acid.
Molecular weight	153.135
Molecular formula	C7H7NO3
SMILES	C1=CC(=C(C=C1N)C(=O)O)O
Water solubility:	122 mg/L at 25 deg C (est) (PubChem)
Log Kow	0.98 (est) (PubChem)
Structure	

Pantoprazole

CAS number	102625-70-7
ATC code	A02BC02
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS (A02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Proton pump inhibitors (A02BC)
Uses	Used to treat erosive esophagitis (damage to the esophagus from stomach acid caused by gastroesophageal reflux disease, or GERD) in adults and children who are at least 5 years old.
Mechanism of action	Inhibits the final step in gastric acid production. In the gastric parietal cell of the stomach, pantoprazole covalently binds to the H+/K+ ATP pump to inhibit gastric acid and basal acid secretion.
Metabolism/Excretion	Heavily metabolized in the liver by the CYP450 system. There is no evidence that any of the pantoprazole metabolites are pharmacologically active. About 71% of the dose was excreted in the urine, with 18% excreted in the feces by biliary excretion. There was **no renal excretion of unchanged pantoprazole.**
Molecular weight	383.37
Molecular formula	C16H15F2N3O4S
SMILES	COC1=C(C(=NC=C1)CS(=O)C2=NC3=C(N2)C=C(C=C3)OC(F)F)OC
Water solubility:	48 mg/L at 25 °C /Estimated/ (PubChem)
Log Kow	2.05 (PubChem)

Structure	

Veterinary medicines

Carprofen

CAS number	53716-49-7
ATC code	QM01AE91
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS (QM01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Propionic acid derivatives (QM01AE)
Uses	Used by veterinarians as a supportive treatment for the relief of arthritic symptoms in geriatric dogs.
Mechanism of action	Believed to be associated with the inhibition of cyclooxygenase activity. The constitutive cyclooxygenase, COX-1, synthesizes prostaglandins necessary for normal gastrointestinal and renal function. The inducible cyclooxygenase, COX-2, generates prostaglandins involved in inflammation. Inhibition of COX-1 is thought to be associated with gastrointestinal and renal toxicity while inhibition of COX-2 provides anti-inflammatory activity.
Metabolism/Excretion	Hepatic. Carprofen is eliminated in the dog primarily by biotransformation in the liver followed by rapid excretion of the resulting metabolites (the ester glucuronide of carprofen and the ether glucuronides of 2 phenolic metabolites, 7-hydroxy carprofen and 8-hydroxy carprofen) in the feces (70–80%) and urine (10–20%). Some enterohepatic circulation of the drug is observed.
Molecular weight	273.716
Molecular formula	C15H12ClNO2
SMILES	CC(C1=CC2=C(C=C1)C3=C(N2)C=CC(=C3)Cl)C(=O)O
Water solubility:	0.00379 ng/L (PubChem)
Log Kow	3.8 (DrugBank)
Structure	

Emamectin benzoate

CAS number	155569-91-8
ATC code	QP54AA06
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	Antiparasitic products, insecticides & repellents: Endectocides (QP54)

ATC name (4th level, chemical substance)	Avermectins (QP54AA)
Uses	Pesticide
Mechanism of action	Non-systemic, acts by causing insect paralysis by suppressing muscle contraction. Chloride channel activator.
Metabolism/Excretion	Relatively large molecule (actually a mixture of four closely related molecules) which is not completely absorbed on oral administration, is poorly absorbed by the dermal administration, and rapidly eliminated in the feces with whole-body half-lives of about 1.5 days. Thus, emamectin benzoate will not substantially accumulate over periods of long-term dosing. While emamectin benzoate is not extensively metabolized in mammals, the limited information on the metabolites of emamectin benzoate suggests that metabolism does not result in the detoxification of emamectin benzoate. One plant metabolite of emamectin benzoate is somewhat more toxic than emamectin benzoate itself.
Molecular weight	1008.256
Molecular formula	C56H81NO15
SMILES	CCC(C)C1C(C=CC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)[NH2+]C)OC)OC)C)C.C1=CC=C(C=C1)C(=O)[O-]
Water solubility:	0.024 g/L at 25 °C (pH 7)
Log Kow	5.0 at pH 7
Structure	

Fenbendazole

CAS number	43210-67-9
ATC code	QP52AC13
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTHELMINTICS (QP52)
ATC name (4th level, chemical substance)	Benzimidazoles and related substances (QP52AC)
Uses	Used to treat common helminth infections, including ascarids, hookworms, whipworms, and a single species of tapeworm, Taenia pisiformis.
Mechanism of action	Acts by binding to tubulin, an essential structural protein of microtubules. By blocking the microtubuless in worms the uptake of glucose is blocked which eventually depletes glycogen reserves.
Metabolism/Excretion	Metabolized in the liver to oxfendazole, which is anthelmintic too; oxfendazole partially gets reduced back to fenbendazole in the liver and rumen. Also, fenbendazole itself is an active metabolite of another anthelmintic drug, febantel. Elimination of fenbendazole is predominantly by the faecal route.
Molecular weight	299.348

Molecular formula	C15H13N3O2S
SMILES	COC(=O)NC1=NC2=C(N1)C=C(C=C2)SC3=CC=CC=C3
Water solubility:	0.9 ug/mL (PubChem)
Log Kow	3.85 (Veterinary Substance DataBase)
Structure	

Florfenicol

CAS number	73231-34-2
ATC code	QJ51BA90
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR INTRAMAMMARY USE (QJ51)
ATC name (4th level, chemical substance)	Amphenicols (QJ51BA)
Uses	Used in the treatment of bovine respiratory disease (also called BRD) and foot rot.
Mechanism of action	Bacteriostatic. Inhibits the protein synthesis of susceptible bacteria by combining simultaneously with the 50S and 70S subunits in the ribosome to abolish the activity of peptidyl transferase (5, 7).
Metabolism/Excretion	In most species, these drugs are eliminated by renal excretion of parent drug and by hepatic glucuronide conjugation and elimination in feces.
Molecular weight	358.205
Molecular formula	C12H14Cl2FNO4S
SMILES	CS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(C(CF)NC(=O)C(Cl)Cl)O
Water solubility:	1.32 g/L at pH 7 (Aquaflor® Environmental Assessment)
Log Kow	0.37 (Aquaflor® Environmental Assessment)
Structure	

Ivermectin

CAS number	70288-86-7
ATC code	P02CF01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTHELMINTICS (P02)
ATC name (4th level, chemical substance)	Avermectines (P02CF)
Uses	Used to treat many types of parasite infestations. This includes head lice, scabies, river blindness (onchocerciasis), strongyloidiasis, trichuriasis, and lymphatic filariasis.
Mechanism of action	Binds selectively and with high affinity to glutamate-gated chloride ion channels in invertebrate muscle and nerve cells of the microfilaria. This binding causes an increase in the permeability of the cell

	membrane to chloride ions and results in hyperpolarization of the cell, leading to paralysis and death of the parasite.
Metabolism/Excretion	Metabolized in the liver, and ivermectin and/or its metabolites are excreted almost exclusively in the feces over an estimated 12 days, with less than 1% of the administered dose excreted in the urine.
Molecular weight	875.106
Molecular formula	C48H74O14
SMILES	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C
Water solubility:	Insoluble (DrugBank)
Log Kow	5.83 (DrugBank)
Structure	

Tiamulin hydrogen fumarate

CAS number	55297-96-6
ATC code	QJ01XQ01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (QJ01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Pleuromutilins (QJ01XQ)
Uses	For treatment and prevention, when the disease is present at herd level,of swine dysentery caused by Brachyspira hyodysenteriae sensitive to tiamulin.The presence of disease in the herd should be established before use.
Mechanism of action	Binds with the rRNA in the peptidyl transferase slot on the ribosome, in which it prevents the correct positioning of the CCA ends of tRNA for peptide transferase and subsequent protein production.
Metabolism/Excretion	Following absorption, it is rapidly metabolised and excreted.
Molecular weight	609.819
Molecular formula	C32H51NO8S
SMILES	CCN(CC)CCSCC(=O)OC1CC(C(C(C23CCC(C1(C2C(=O)CC3)C)C)C)O)(C)C=C.C(=CC(=O)O)C(=O)O
Water solubility:	64.9 ug/mL (PubChem)
Log Kow	4.75 (est) (PubChem)
Structure	

Toltrazuril

CAS number	69004-03-1
ATC code	QP51AJ01
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIPROTOZOALS (QP51)
ATC name (4th level, chemical substance)	Triazines (QP51AJ)
Uses	Used for the treatment of coccidiosis in chickens and turkeys.
Mechanism of action	Leads to a reduction of enzymes of the respiratory chain of the parasites. The biochemical mode of action of toltrazuril which causes obstruction of the wallforming bodies of Eimerian macrogamonts can not be explained up to now.
Metabolism/Excretion	Absorbed was rapidly converted to the short-lived intermediary metabolite toltrazuril sulfoxide (TZR-SO), and then metabolized to the reactive toltrazuril sulfone (TZR-SO2). Toltrazuril is slowly eliminated in both urine and faeces.
Molecular weight	425.382
Molecular formula	C18H14F3N3O4S
SMILES	CC1=C(C=CC(=C1)N2C(=O)NC(=O)N(C2=O)C)OC3=CC=C(C=C3)SC(F)(F)F
Water solubility:	1.04 mg.L-1 (HPRA Publicly Available Assessment Report for a Veterinary Medicinal Product)
Log Kow	2.49 (HPRA Publicly Available Assessment Report for a Veterinary Medicinal Product)
Structure	

Tylosin

CAS number	1401-69-0
ATC code	QJ01FA90
ATC name (2nd level, therapeutic subgroup)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (QJ01)
ATC name (4th level, chemical substance)	Macrolides (QJ01FA)
Uses	Used in veterinary medicine to treat bacterial infections in a wide range of species and has a high margin of safety. It has also been used as a growth promotant in some species, and as a treatment for colitis in companion animals.
Mechanism of action	Like other macrolides, tylosin has a bacteriostatic effect on susceptible organisms, caused by inhibition of protein synthesis through binding to the 50S subunit of the bacterial ribosome.
Metabolism/Excretion	Primary metabolism of tylosin occurs within the liver, similar metabolic pathways in rats, pigs and cattle, although quantitative differences in the amounts of produced metabolites were observed. Excretion rates in urine and faeces dependant on species of animal.

Molecular weight	916.112
Molecular formula	C46H77NO17
SMILES	CCC1C(C=C(C=CC(=O)C(CC(C(C(C(CC(=O)O1)O)C)OC2C(C(C(C(O2)C)OC3CC(C(C(O3)C)O)(C)O)N(C)C)O)CC=O)C)C)COC4C(C(C(C(O4)C)O)OC)OC
Water solubility:	5 mg/mL at 25 °C (PubChem)
Log Kow	1.63 (PubChem)
Structure	

Annex 20. Predicted no-effect concentrations in surface water

Ecotoxicological data used for deriving PNEC values are available at an external repository: https://helda.helsinki.fi/handle/10138/317151.

Antibiotics

Ciprofloxacin
50 test results were found for ciprofloxacin in the literature. These covered acute and chronic LC(EC)50 and NOEC values for crustacean, algae, bacteria, fish and rotifer.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0.00000511 mg/L

Clarithromycin
13 test results were found for clarithromycin in the literature. These covered acute and chronic LC(EC)50 and NOEC values for crustacean, algae, bacteria, fish, ciliate, cyanobacteria and higher plants.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0.00000391 mg/L

Doxycycline
Seven test results were found for doxycycline in literature. Higher plant and fungus EC(LC)50 values were available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0.0000369 mg/L

Erythromycin
26 test results were found for erythromycin in the literature. These covered acute and chronic LC(EC)50 and NOEC values for crustacean, algae, fish, cyanobacteria and higher plants.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0.0000835 mg/L

Fluconazole
26 test results were found for fluconazole in the literature. These covered acute and chronic LC(EC)50 and NOEC values for crustacean, algae, bacteria, fish, rotifier, cyanobacteria and higher plants.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0.0150 mg/L

Lincomycin
Ten test results were found for lincomycin in the literature. These covered acute and chronic LC(EC)50 and NOEC values for algae, bacteria, crustacean, fish, higher plant and rotifer.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0.00129 mg/L

Norfloxacin
19 test results were found in literature for norfloxacin. These covered acute and chronic algae, bacteria, cyanobacteria and higher plant LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,000481 mg/L

Ofloxacin
23 test results were found in literature for ofloxacin. These covered acute and chronic algae, bacteria, cyanobacteria, crustacean and higher plant LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0000204 mg/L

Sulfadiazine
6 test results were found in literature for sulfadiazine. Crustacean, cyanobacteria and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,000135 mg/L

Sulfamethoxazole
21 test results were found in literature for sulfmetaxazole. These covered acute and chronic algae, bacteria, cyanobacteria, crustacean, rotifier, fish, faltworm and higher plant LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0000438 mg/L

Tetracycline
8 test results were found in literature for tetracycline. These covered acute and chronic algae, crustacean and faltworm LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,00173 mg/L

Trimethoprim
17 test results were found in literature for trimetoprim. These covered acute and chronic algae, crustacean, faltworm and higher plant LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,508 mg/L

Antiepileptics

Carbamazepine
66 test results were found in literature for carbamazepine. These covered acute and chronic algae, crustacean, ciliate, cyanobacteria, higher plant, fish, fungus, hydrozoa, bacteria, insects, mollusks and rotifer LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,00128 mg/L

Gabapentin
4 test results were found in literature for gabapentin. Crustacean and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,1 mg/L

Levetiracetam
3 test results were found in literature for levetiracetam. Crustacean and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,1 mg/L

Primidone
2 test results were found in literature for primidone. Crustacean and fish EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,1 mg/L

Antihypertensives

Amlodipine
19 test results were found in literature for amodipine. These covered acute and chronic algae, crustacean, fish and hydrozoa LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0000995 mg/L

Candesartan
6 test results were found in literature for candesartan. Crustacean, algae and fish LC(EC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,000421 mg/L

Enalapril
7 test results were found in literature for candesartan. Crustacean, algae and fish LC(EC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,044736 mg/L

Eprosartan
Single test result was found in literature for eprosartan. Algae EC50 value is available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,1 mg/L

Hydrochlorothiazide
4 test results were found in literature for hydrochlorothiazide. Crustacean, algae and fish LC(EC)50 and NOEC values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 1 mg/L

Irbesartan
4 test results were found in literature for irbesartan. Crustacean and algae LC(EC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,1 mg/L

Losartan
3 test results were found in literature for losartan. Higher plant LC(EC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0.0078 mg/L

Ramipril
FASS database $PNEC_{water}$ value for ramipril was directly used for further assessment.
PNEC= 0.1 mg/L

Telmisartan
Single test result was found in literature for telmisartan. Algae EC50 value is available.

PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,00988 mg/L

Valsartan
6 test results were found in literature for valsartan. These covered acute and chronic crustacean, algae and sea urchin LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,125 mg/L

Asthma and allergy medications

Cetirizine
No literature data were found for cetirizine. Own studies were conducted with algae, bacteria and crustacean.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,07862 mg/L

Fexofenadine
Single test results were found in literature for fexofenadine. Algae EC50 value is available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,2 mg/L

Fluticasone
Single test result was found in literature for fexofenadine. Crustacean EC50 value is available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,00055 mg/L

Mometasone
FASS database $PNEC_{water}$ value for mometasone was directly used for further assessment.
PNEC= 0,000014 mg/L

Xylometazoline
FASS database $PNEC_{water}$ value for xylometazoline was directly used for further assessment.
PNEC= 0,00203 mg/L

Gastrointestinal disease medications

Esomeprazole
3 test results were found in literature for esomeprazole. Crustacean, fish and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,1 mg/L

Mesalazine
Single test result was found in literature for mesalazine. Fish NOEC value is available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,911 mg/L

Omeprazole
2 test results were found in literature for omeprazole. Crustacean and bacteria EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.

PNEC= 0,00176 mg/L

Pantoprazole
3 test results were found in literature for pantoprazole. Crustacean, fish and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,048 mg/L

Hormones

17-α-ethinyl estradiol (EE2)
76 test results were found in literature for EE2. These covered acute and chronic algae, bacteria, ciliate, fish, crustacean, fungus, insecta and rotifier LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,000000408 mg/L

17-β-estradiol (E2)
76 test results were found in literature for E2. These covered acute and chronic fish, crustacean, and fungus LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0000000323 mg/L

α-Estradiol
19 test results were found in literature for α-Estradiol. These covered acute and chronic fish LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,000000853 mg/L

Estriol (E3)
Single test result was found in literature for E3. Fish EC50 value is available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,00000075 mg/L

Estrone (E1)
4 test results were found in literature for E1. Crustacean, and fish NOEC values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,000000008 mg/L

Norethisterone
6 test results were found in literature for norethisterone. Crustacean, algae, bacteria and fish LC(EC)50 and NOEC values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.

Progesterone
$PNEC_{water}$ value for progesterone (Orias & Perrodin 2013) was directly used for further assessment.
PNEC= 0.002 mg/L

Testosterone
Single test result was found in literature for testosterone. Crustacean NOEC value is available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,0015 mg/L

Metabolic disease medications

Allopurinol
4 test results were found in literature for allopurinol. Fish, crustacean and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,1 mg/L

Atorvastatin
37 test results were found in literature for atorvastatin. These covered acute and chronic crustacean, fungus, higher plant and insecta LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0021 mg/L

Bezafibrate
37 test results were found in literature for benzafibrate. These covered acute and chronic crustacean, molusca, hydrozoa and rotifier LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,00126 mg/L

Gemfibrozil
23 test results were found in literature for gemfibrozil. These covered acute and chronic algae, crustacean, fish, rotifier, hydrozoa and bacteria LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,000825 mg/L

Metformin
5 test results were found in literature for metformin. Crustacean, higher plant and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,00135 mg/L

Simvastatin
Single test result was found in literature for simvastatin. Algae EC50 value is available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,0228 mg/L

NSAIDs and analgesics

Acetylsalicylic acid
11 test results were found in literature for acetylsalicylic acid. These covered mostly acute crustacean, algae, bacteria, flatworm and rotifers LC(EC)50 values. PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,142 mg/L

Codeine
3 test results were found in literature for codeine. Fish, crustacean and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,016 mg/L

Diclofenac
48 test results were found in literature for diclofenac. These covered mostly chronic crustacean, algae, bacteria, fish, ciliate, molluscs, higher plants, cyanobacteria and rotifers NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0000852 mg/L

Ibuprofen
51 test results were found in literature for ibuprofen. These covered acute and chronic crustacean, algae, bacteria, fish, ciliate, molluscs LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,000000118 mg/L
Ketoprofen
3 test results were found in literature for ketoprofen. Bacteria, crustacean and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,002 mg/L

Naproxen
38 test results were found in literature for naproxen. These covered mostly chronic crustacean, algae, bacteria, fish, insects, molluscs, higher plants, cyanobacteria and rotifers NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,00498 mg/L

Oxycodone
3 test results were found in literature for oxycodone. Algae, crustacean and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,003304 mg/L

Paracetamol
50 test results were found in literature for paracetamol. These covered acute and chronic crustacean, algae, bacteria, fish, rotifers, ciliate, molluscs, higher plants, cyanobacteria and rotifers LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,00102 mg/L

Tramadol
2 test results were found in literature for tramadol. Bacteria and crustacean EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,17 mg/L

Other

Caffeine
ECHA registration $PNEC_{water}$ value for caffeine was directly used for further assessment.
PNEC= 0,087 mg/L

Other cardiovascular medicines

Atenolol
36 test results were found in literature for atenolol. These covered acute and chronic algae, crustacean, fish, bacteria, higher plant and hydrozoa LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,194 mg/L

Bisoprolol
4 test results were found in literature for bisoprolol. Crustacean, algae and fish LC(EC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,008 mg/L

Dipyridamole
3 test results were found in literature for bisoprolol. Crustacean, algae and fish LC(EC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,00236 mg/L

Furosemide
8 test results were found in literature for furosemide. These covered acute and chronic crustacean, hydrozoa, rotifer and bacteria LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0159 mg/L

Metoprolol
23 test results were found in literature for metoprolol. These covered acute and chronic algae, crustacean, fish, higher plant and bacteria LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,00438 mg/L

Nebivolol
No literature data were found for nebivolol. Own studies were conducted with algae, bacteria and crustacean.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,000377 mg/L

Sotalol
3 test results were found in literature for sotalol. Bacteria, crustacean and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,3 mg/L

Warfarin
8 test results were found in literature for warfarin. These covered acute and chronic crustacean, fish, bacteria and rotifer LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0676 mg/L

Psychopharmaceuticals

Citalopram
8 test results were found in literature for citaloparm. These covered acute and chronic crustacean, and algae LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0154 mg/L

Quetiapine
FASS database $PNEC_{water}$ value for quetiapine was directly used for further assessment.
PNEC= 0,01 mg/L

Olanzapine
8 test results were found in literature for citaloparm. These covered acute and chronic crustacean, fish and algae LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0012 mg/L

Oxazepam
For oxazepam $PNEC_{water}$ calculated by RIMV (Smit 2015) was directly used for further environmental risk assessment.
PNEC= 0,00081 mg/L

Risperidone
FASS database $PNEC_{water}$ value for risperidone was directly used for further assessment.
PNEC= 0,0058 mg/L

Sertraline
8 test results were found in literature for sertraline. These covered acute and chronic crustacean, fish, algae, hydrozoa and mollusc LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,00107 mg/L

Temazepan
For temazepan $PNEC_{water}$ calculated by RIMV (Smit, 2015) was directly used for further environmental risk assessment.
PNEC= 0,00093 mg/L

Venlafaxine
3 test results were found in literature for venlafaxine. Crustacean and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,00322 mg/L

Veterinary medication

Carprofen
4 test results were found in literature for carprofen. Crustacean, fish and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,03727 mg/L

Emamectin
4 test results were found in literature for emamectin. Crustacean, fish and insecta EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,0000010 mg/L

Fenbendazole
6 test results were found in literature for fenbendazole. Crustacean and fish EC(LC)50 and NOEC values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,000015 mg/L

Florfenicol
8 test results were found in literature for florfenicol. These covered acute and chronic crustacean, fish, algae, higher plant, bacteria and mollusc LC(EC)50 and NOEC values.
PNEC was derived using species sensitivity distribution (SSD) method.
PNEC= 0,0409 mg/L

Ivermectin
4 test results were found in literature for ivermectin. Crustacean and nematode EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,000000025 mg/L

Tiamulin
3 test results were found in literature for tiamulin. Crustacean, fish and algae EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,000165 mg/L

Toltrazuril
7 test results were found in literature for toltrazuril. Crustacean, fish, higher plant and mollusks EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,00044 mg/L

Tylosin
7 test results were found in literature for tylosin. Crustacean, algae and higher plant EC(LC)50 values are available.
PNEC was derived using assessment factor (AF) method.
PNEC= 0,000034 mg/L

Annex 21. Risk assessments of APIs

Red colour indicates unacceptable risk, i.e. RQ values above 1. Green colour indicates no risk, i.e. RQ values below 1. In some cases, the limit of quantification (LOQ) for API determination was higher than the calculated PNEC values. In such situations, the analytical LOQ value was used as surrogate of the measured environmental concentration (MEC) resulting in RQs above 1, signaling that the risk cannot be excluded. In the tables below, these cases are marked with red text. Because doxycycline and tetracycline were not distinguishable in analytical measurements worst case scenario was applied and the lower PNEC for doxycycline was used in RQ calculations.

The colour codes used in table 9.6-9.10 are summarized below.

Colour codes:

RQ	No risk: risk quotient was below 1. The API was quantified (i.e. above LOQ) and the MEC is below PNEC.
<RQ	No risk: risk quotient was below 1, but the true RQ is even lower than presented in tables. The API was below LOQ and the LOQ was used as MEC. LOQ was below PNEC.
RQ	Risk: risk quotient above 1. The API was quantified (i.e. above LOQ) and the MEC is above PNEC.
<RQ	Risk cannot be excluded: risk quotient might be above 1. The API was below LOQ and the LOQ was used as MEC. The LOQ was above PNEC. The real RQ is lower than presented in tables.

MEC=measured environmental concentration
LOQ= limit of quantification

Risk assessment of APIs in inland surface waters

Sampling points at which risk was identified for at least one API measured in inland surface waters (i.e. RQ values above 1).

Sampling point	Country	Sampling time	Clarithromycin	Diclofenac	Emamectin	Estrone	Metformin	Mometasone	Norethisterone	Ofloxacin	Tetracycline/ Doxycycline
Pärnu river, Jändja, SJA6245000	Estonia	12/2017	0.89	0.62	0.42	<87	0.061	<0.090	**2.66**	<0.49	<0.15
Pärnu river after river Esna, before city of Paide	Estonia	12/2017	**1.27**	0.13	**1.0**	<87	0.017	0.75	<0.16	<0.49	<0.15
Pärnu river, Jändja, SJA6245000	Estonia	6/2018	<0.26	0.32	<0.090	<87	0.058	<0.090	0.78	<0.49	<0.15
Pärnu river after river Esna, before city of Paide	Estonia	6/2018	<0.26	0.13	<0.090	<87	<1.78E-04	**1.99**	<0.16	<0.49	<0.15
Vantaa 68,2	Finland	12/2017	0.81	0.19	0.14	<87	0.038	<0.090	<0.16	0.63	<0.15
Vantaa 68,2	Finland	6/2018	**6.9**	**1.57**	0.1	**834**	0.14	0.11	**2.78**	<0.49	<0.15
Vantaa 68,2	Finland	11/2018	**13**	**2.29**	0.45	**1033**	0.12	<0.090	**2.28**	<0.49	0.53
Vantaa 64,8	Finland	12/2017	**1.38**	0.39	0.12	<87	0.046	<0.090	<0.16	0.69	<0.15
Vantaa 64,8	Finland	6/2018	**26**	**7.52**	0.1	<87	0.21	<0.090	**1.66**	<0.49	<0.15
Vantaa 64,8	Finland	11/2018	**15**	**5.23**	0.4	**836**	0.47	<0.090	**1.31**	<0.49	0.54
Vantaa 44,1	Finland	12/2017	**1.41**	0.4	0.12	<87	0.046	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Vantaa 44,1	Finland	6/2018	**17**	**4.49**	0.1	**861**	0.16	<0.090	**2.4**	<0.49	<0.15
Vantaa 44,1	Finland	11/2018	**24**	**4.61**	0.42	**1262**	0.98	<0.090	**1.76**	<0.49	<0.15
Luhtajoki (tributary)	Finland	11/2018	**9.3**	**5.55**	0.39	**750**	0.19	<0.090	**1.23**	<0.49	0.55
Vantaa 4,2	Finland	12/2017	0.49	0.2	0.12	<87	0.029	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Vantaa 4,2	Finland	6/2018	**1.08**	0.63	<0.090	<87	0.26	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Vantaa 4,2	Finland	11/2018	**4.21**	**1.5**	0.45	**734**	0.25	<0.090	**1.41**	<0.49	0.55
Tollense river, downstream WWTP Neubrandenburg	Germany	2/2018	**12**	**3.86**	0.19	<87	0.12	<0.090	0.46	0.61	<0.15
Tollense river, upstream WWTP Neubrandenburg	Germany	2/2018	<0.26	0.046	0.21	<87	0.008	0.13	**14**	<0.49	<0.15
Warnow river, upstream Rostock	Germany	2/2018	**12**	**5.78**	0.19	<87	0.15	<0.090	0.45	<0.49	<0.15
Tollense river, downstream WWTP Neubrandenburg	Germany	5/2018	**6.98**	**4.06**	<0.090	**340**	0.42	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Tollense river, upstream WWTP Neubrandenburg	Germany	5/2018	<0.26	<0.013	<0.090	<87	0.02	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Warnow river, upstream Rostock	Germany	5/2018	**0.4**	**0.25**	<0.090	<87	0.17	<0.090	**1.36**	<0.49	<0.15
Pupla river, downstream Olaine	Latvia	11/2017	**7.16**	**10**	0.14	<87	0.12	<0.090	<0.16	0.94	<0.15
Driksa river, downstream Jelgava	Latvia	11/2017	**1.32**	0.37	0.25	<87	0.039	<0.090	0.98	<0.49	<0.15
Pupla river, upstream Olaine	Latvia	12/2017	0.43	**5.7**	0.15	<87	0.001	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Driksa river, upstream Jelgava	Latvia	11/2017	**1.38**	0.39	0.29	<87	0.041	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Mūsa river, Latvia - Lithuania border	Latvia	11/2017	**3.01**	0.67	0.19	<87	0.036	<0.090	0.38	<0.49	<0.15

Sampling point	Country	Sampling time	Clarithromycin	Diclofenac	Emamectin	Estrone	Metformin	Mometasone	Norethisterone	Ofloxacin	Tetracycline/ Doxycycline
Mēmele, 0.5 km below Skaistkalne	Latvia	11/2017	0.53	0.11	0.21	<87	0.014	<0.090	**1.56**	<0.49	<0.15
Pupla river, downstream Olaine	Latvia	5/2018	**27**	**13**	0.37	<87	**1.67**	<0.090	<0.16	**3.63**	<0.15
Driksa river, downstream Jelgava	Latvia	5/2018	**1.51**	0.39	<0.090	**104**	0.32	<0.090	**1.06**	<0.49	<0.15
Pupla river, upstream Olaine	Latvia	5/2018	<0.26	**3.57**	<0.090	**146**	0.009	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Driksa river, upstream Jelgava	Latvia	5/2018	0.86	0.1	<0.090	**256**	<1.78E-04	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Mūsa river, Latvia - Lithuania border	Latvia	5/2018	<0.26	0.5	<0.090	<87	0.13	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Mēmele, 0.5 km below Skaistkalne	Latvia	5/2018	<0.26	0.039	<0.090	**297**	<1.78E-04	<0.090	**1.14**	<0.49	<0.15
Lielupe, 0.5 km below Kalnciems	Latvia	11/2017	0.001	<0.006	<1.80	<114	<6.96E-04	<2.57E-04	0.12	<0.021	<0.001
Lielupe, 0.5 km below Kalnciems	Latvia	5/2018	0.15	0.087	<1.80	<114	<6.96E-04	<2.57E-04	0.08	<0.021	<0.001
Rokitnica river, downstream Błonie WWTP	Poland	11/2017	**151**	**26**	0.17	<87	0.22	<0.090	<0.16	**1.79**	<0.15
Rokitnica river, upstream Błonie WWTP	Poland	11/2017	**4.85**	0.73	0.54	<87	0.16	<0.090	**1.4**	**2.99**	<0.15
Rokitnica river, downstream Błonie WWTP	Poland	7/2018	**17**	**25**	<0.090	**228**	0.24	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Rokitnica river, upstream Błonie WWTP	Poland	7/2018	**2.12**	**8.62**	<0.090	**352**	0.16	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Vättern	Sweden	12/2017	<0.26	<0.013	0.33	<87	0.024	<0.090	0.68	**1.93**	<0.15
Boren	Sweden	12/2017	0.36	0.019	0.1	<87	0.024	<0.090	0.3	<0.49	<0.15
Svartån	Sweden	12/2017	0.52	0.023	**3.22**	<87	0.039	<0.090	**4.24**	**10**	<0.15
Stångån upstream	Sweden	12/2017	0.33	<0.013	0.31	<87	0.011	<0.090	**1.4**	**17**	**1.26**
Stångån-Roxen	Sweden	12/2017	0.82	0.32	0.17	<87	0.021	<0.090	**1.06**	**2.28**	<0.15
Dovern	Sweden	12/2017	0.31	0.061	0.15	<87	0.042	<0.090	0.52	**1.73**	<0.15
Glan	Sweden	12/2017	0.34	0.051	0.21	<87	0.015	<0.090	0.72	<0.49	<0.15
Vättern	Sweden	6/2018	<0.26	<0.013	0.43	<87	<1.78E-04	<0.090	**4.23**	0.72	<0.15
Boren	Sweden	6/2018	<0.26	<0.013	<0.090	<87	0.077	<0.090	**4.05**	<0.49	<0.15
Svartån	Sweden	6/2018	<0.26	0.017	0.38	<87	0.13	<0.090	**1.37**	<0.49	<0.15
Stångån upstream	Sweden	6/2018	<0.26	<0.013	0.45	<87	<1.78E-04	<0.090	**2.91**	<0.49	<0.15
Stångån-Roxen	Sweden	6/2018	<0.26	**1.85**	<0.090	<87	0.72	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Dovern	Sweden	6/2018	<0.26	0.068	0.68	<87	0.93	<0.090	<0.16	<0.49	<0.15
Glan	Sweden	6/2018	<0.26	0.04	0.53	<87	0.3	<0.090	**2.44**	<0.49	<0.15

Risk assessment of APIs in coastal surface waters

Sampling points at which risk was identified for at least one API measured in coastal waters (i.e. RQ values above 1).

Sampling point	Country	Sampling	Ciprofloxacin	Clarithromycin	Emamectin	Estrone	Norethisterone
Pärnu river in Pärnu by Tallinn road bridge	Estonia	12/2017	< 6.8	NA	< 0.020	**100**	< 0.080
Pärnu bay	Estonia	6/2018	< 6.8	NA	**1.2**	**215**	< 0.080
Katajaluoto (coast, 1-m)	Finland	3/2018	< 6.8	NA	< 0.020	**75**	0.78
Katajaluoto (coast, 13-m)	Finland	3/2018	< 6.8	NA	< 0.020	**127**	0.42
Katajaluoto (coast, 25-m)	Finland	3/2018	< 6.8	NA	0.23	< 21	< 0.080
Katajaluoto (coast, 1-m)	Finland	6/2018	< 6.8	NA	0.4	**40**	< 0.080
Katajaluoto (coast, 15-m)	Finland	6/2018	< 6.8	NA	0.32	< 21	0.22
Katajaluoto (coast 23-m)	Finland	6/2018	< 6.8	NA	< 0.020	**54**	< 0.080
Helsinki coast (outlet pipe of Viikki WWTP; 9-m)	Finland	6/2018	< 6.8	NA	0.45	**64**	0.7
Matinsilta (river mouth)	Finland	3/2018	< 6.8	NA	< 0.020	**46**	0.38
Matinsilta (river mouth)	Finland	6/2018	< 6.8	NA	0.18	< 21	0.54
Matinsilta (river mouth)	Finland	11/2018	NA	**1.9**	**1.9**	**573**	0.90
Vanhankaupunginselkä (estuary)	Finland	3/2018	< 6.8	NA	< 0.020	36	< 0.080
Vanhankaupunginselkä (estuary, 1-m)	Finland	6/2018	< 6.8	NA	0.73	< 21	0.64
Peene, BSE Autumn	Germany	2/2018	< 6.8	NA	< 0.020	**86**	**1.7**
Warnow, BSE Autumn	Germany	2/2018	< 6.8	NA	< 0.020	< 21	< 0.080
Peene, BSE Summer	Germany	5/2018	< 6.8	NA	**7.2**	**325**	**1.3**
Warnow, BSE Summer	Germany	5/2018	< 6.8	NA	**4.6**	**674**	< 0.080
Riga coast (outlet pipe of WWTP)	Latvia	12/2017	< 6.8	NA	**2.1**	< 114	0.06
Riga coast (outlet pipe of WWTP)	Latvia	12/2017	< 6.8	NA	< 1.80	< 114	0.069
Riga coast (outlet pipe of WWTP)	Latvia	5/2018	< 6.8	NA	< 1.80	< 114	0.093
Riga coast (outlet pipe of WWTP)	Latvia	5/2018	< 6.8	NA	< 1.80	< 114	0.13
Vistula River, Kiezmark	Poland	11/2017	< 6.8	NA	< 0.020	**31**	< 0.080
Vistula River, Kiezmark	Poland	7/2018	< 6.8	NA	**1.6**	< 21	**2.4**
Bråviken	Sweden	12/2017	NA	NA	0.21	< 87	**1.1**
Bråviken	Sweden	6/2018	NA	NA	0.79	< 87	< 0.16

Risk assessment of APIs in sediments

Sampling points at which risk was identified for at least one API measured in sediments (i.e. RQ values above 1).

Sampling point	Roosna-Alliku fishfarm	Pärnu river in Pärnu by Tallinn road bridge	Pärnu bay	Fish farm	~620 m from the fish farm	~930 m from the fish farm	Riga coast (outlet pipe of WWTP)	Riga coast (outlet pipe of WWTP)	Bråviken	Bråviken
Country	Estonia	Estonia	Estonia	Finland	Finland	Finland	Latvia	Latvia	Sweden	Sweden
Sampling time	12/2017	12/2017	6/2018	9/2018	9/2018	9/2018	5/2018	12/2017	12/2017	6/2018
Ciprofloxacin	**1.18**	**5.06**	<0.29	0.72	<0.29	**1.12**	**2.07**	**1.75**	**1.07**	<0.29
Clarithromycin	<2.03	**42**	<2.03	<2.03	<2.03	<2.03	**6.56**	<2.03	**4.57**	<2.03
Diclofenac	<0.21	**2.6**	0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21	<0.21
Emamectin	**1.12**	**1.52**	<0.78	<0.78	<0.78	<0.78	<0.78	**1,0**	<0.78	<0.78
Erythromycin	<14	<14	<14	<14	<14	<14	<14	<14	<14	<14
Estriol	<290	<290	<290	<290	<290	<290	<290	<290	<290	<290
Estrone	<2595	<2595	<2595	48828	<2595	6496	9368	19545	<2595	<2595
Ivermectin	<810	<810	<810	<810	<810	<810	<810	<810	<810	<810
Metformin	**23**	**37**	**3.61**	**1.85**	**1.86**	**7.03**	**5.3**	**5.23**	**4.19**	**15**
Mometasone	<15	<15	<15	<15	<15	<15	<15	<15	<15	<15
Norethisterone	<27	**162**	NA	NA	<27	<27	NA	<27	<27	**105**
Ofloxacin	<0.65	**18**	<0.65	**2.57**	<0.65	<0.65	<0.65	<0.65	0.79	<0.65
Paracetamol	**14**	**17**	<0.20	<0.20	**14**	**410**	**3.07**	<0.20	**48**	**67**
Sulfamethoxazole	<1.13	<1.13	<1.13	<1.13	<1.13	<1.13	<1.13	<1.13	<1.13	<1.13
Tetracycline/ Doxycycline	**72**	<43	**92**	<43	<43	**107**	**54**	<43	**135**	<43
Tylosin	<33	<33	<33	<33	<33	<33	<33	<33	<33	<33

Risk assessments of APIs in soil

Sampling points at which risk was identified for at least one API measured in soil (i.e. RQ values above 1).

Sampling point	**EST 1**	**EST 2**	**GER 1**	**LAT 1**	**SWE 1**	**SWE 2**
Country	Estonia	Estonia	Germany	Latvia	Sweden	Sweden
Sampling time	10/2018	10/2018	5/2018	6/2018	6/2018	6/2018
Ciprofloxacin	<0.53	<0.53	**1.3**	<0.53	<0.53	<0.53
Diclofenac	<0.46	**2**	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46
Estrone	<4900	<4900	**160000**	<4900	<4900	<4900
Ivermectin	<1500	<1500	<1500	<1500	<1500	**2700**
Metformin	<0.013	**1.8**	**10**	**1.6**	**4.8**	**1.6**
Ofloxacin	<1.2	<1.2	**1.8**	<1.2	<1.2	<1.2
Paracetamol	**26**	**18**	**5.7**	**110**	**9.7**	**9**
Erythromycin	<26	<26	<26	<26	<26	<26
Estriol	<630	<630	<630	<630	<630	<630
Mometasone furoate	<35	<35	<35	<35	<35	<35
Norethisterone	NA	<56	NA	<56	<56	<56
Sulfamethoxazole	<3.1	<3.1	<3.1	<3.1	<3.1	<3.1
Tetracycline / Doxycycline	<360	<360	<360	<360	<360	<360
Tylosin	<84	<84	<84	<84	<84	<84

Risk assessment of APIs in fish farms, pig farms and poultry farms

Sampling points at which risk was identified for at least one API measured in fish farms (i.e. RQ values above 1).

Sampling point	Country	Sampling time	Ciprofloxacin	Estrone	Norethisterone
Roosna-Alliku fish farm, effluent	Estonia	12/2017	<6.81	**137**	**16**
Roosna-Alliku fish farm, effluent	Estonia	6/2018	<6.81	**1227**	<0.080
14b, surface	Finland	8/2018	<6.81	**186**	0.78
14c, surface	Finland	8/2018	<6.81	**135**	<0.080
14b, bottom	Finland	8/2018	<6.81	**259**	<0.080
14a, bottom	Finland	8/2018	<6.81	<21	0.67
14a, surface	Finland	8/2018	<6.81	<21	<0.080
14c, bottom	Finland	8/2018	<6.81	<21	<0.080
14c, surface	Finland	9/2018	<6.81	<21	<0.080
14a, surface	Finland	9/2018	<6.81	<21	<0.080
14b, surface	Finland	9/2018	<6.81	<21	<0.080
14a, bottom	Finland	9/2018	<6.81	<21	<0.080
14c, bottom	Finland	9/2018	<6.81	<21	<0.080
14b, bottom	Finland	9/2018	<6.81	<21	<0.080

Sampling points at which risk was identified for at least one API measured in watercourses near pig and poultry farms (i.e. RQ values above 1).

Sampling point	Country	Sampling time	Estrone
LV Pig farm	Latvia	11/2017	< 87
LV Poultry farm	Latvia	11/2017	< 87
LV Pig farm	Latvia	5/2018	< 87
LV Poultry farm	Latvia	5/2018	**160**

Länsstyrelsen skapar samhällsnytta genom rådgivning, samordning, tillstånd, tillsyn, prövning, stöd och bidrag. Vi skyddar miljön, ser till att viktiga natur- och kulturvärden bevaras och skapar förutsättningar för att utveckla landsbygden och näringslivet i länet. Vi har även samhällsviktiga uppdrag inom bland annat krisberedskap, sociala frågor, djurskydd och samhällsplanering.
På så sätt bidrar vi till Länsstyrelsens vision om ett livskraftigt Östergötland

LÄNSSTYRELSEN
ÖSTERGÖTLAND