Läkemedel och miljö

1008-02 • NOVEMBER 2005 • ©APOTEKET AB

Apoteket

Stockholms läns landsting

Läkemedel och miljö

En skrift med fakta och tankar om hur läkemedel och läkemedelsrester kan påverka vår miljö och därmed vår hälsa. Utgiven i samarbete mellan Apoteket AB, Stockholms läns landsting och Stockholms universitet.

Innehåll

Läkemedel, miljö och hälsa		3
Redaktionskommitténs förord		5
Kapitel 1	Läkemedel och flödet av de ingående läkemedelssubstanserna	7
Kapitel 2	Avloppsreningsverket – hur fungerar det?	21
Kapitel 3	Läkemedels spridning i mark och vatten	41
Kapitel 4	Ekotoxikologi	55
Kapitel 5	Antibiotika i miljön	73
Kapitel 6	Hormoner och hormonstörande ämnen i miljön	85
Kapitel 7	Bedömning inom kemikaliekontrollen av kemikaliers miljöfarlighet och risker	105
Kapitel 8	Miljöriskbedömning och miljöklassificering av läkemedel	117
Kapitel 9	Miljöhänsyn i läkemedelslagstiftningen	127
Kapitel 10	Late Lessons from Early Warnings: the Precautionary Principle 1896-2000	137
Författare		150

Utgivare: Apoteket AB, 2005
Andra reviderade upplagan (kapitel 8 omarbetat)
ISBN: 91-85574-54-6

Läkemedel, miljö och hälsa

I det nationella och internationella miljöarbetet är begränsningen av spridningen av naturfrämmande ämnen centralt. Detta skall balanseras mot att många av dessa ämnen är av stor betydelse för vår ekonomi, vår trygghet, vår hälsa och livskvalitet. Naturfrämmande ämnen kan inte undvikas i vårt samhälle. Miljöarbetet måste därför inriktas på att de naturfrämmande ämnenas egenskaper skall vara undersökta och kända, de skall ha så lite miljöbelastande egenskaper som möjligt och deras användning och omhändertagande skall vara sådant att spridning i möjligaste mån undviks.

Människan har sedan ca 150 år lärt sig att framställa substanser som naturen aldrig tidigare skådat. Det finns därför heller inte några speciella processer utvecklade hos faunan och floran för att ta hand om och bryta ned dessa naturfrämmande substanser.

Tyvärr är inte alla substansers egenskaper omedelbart uppenbara. Effekter på vår hälsa eller i vår omgivning kan uppträda efter lång tid, kanske århundraden, och effekter kan uppträda först när koncentrationen i mark och vatten nått vissa värden.

Det gäller att iaktta största försiktighet när naturfrämmande ämnen introduceras och visa största vaksamhet när det gäller tidiga tecken på oönskade effekter.

Läkemedel är en grupp av naturfrämmande ämnen som är av särskild stor betydelse för såväl vår livskvalitet och hälsa som för vår ekonomi och trygghet. Läkemedel är ju avsiktligt framställda för att ha biologisk effekt. I arbetet för att uppnå det nationella miljökvalitetsmålet *En Giftfri Miljö* är därför läkemedel ett viktigt område att beakta. Att ha kontroll över miljöaspekten är en förutsättning för att läkemedlen, dessa sjukvårdens kanske bästa verktyg, skall kunna vidareutvecklas och nyttjas på bästa sätt. Ingen skall av miljöskäl behöva avstå medicinsk behandling med läkemedel.

Det finns alltför många exempel på tidiga varningstecken där lärdomar har dragits alltför sent och där resultatet blivit fatalt för både människor och andra varelser på vårt klot. Vi måste vara medvetna om riskerna och alla goda krafter måste nu hjälpas åt för att vi i framtiden skall undvika problemen som beskrivs i kapitlet ”Late Lessons from Early Warnings” sist i denna skrift. Tillämpningen av försiktighetsprincipen är fundamental för att vi skall uppnå detta.

Jan Bergqvist | Styrelseordförande Apoteket AB

Redaktionskommitténs förord

Läkemedel är en globalt spridd produktgrupp som hanteras av många intressenter. Kunskapen om läkemedels miljöeffekter är ofta bristfällig. För att miljöarbetet kring läkemedlen och deras användning skall bli framgångsrikt, fordras det att många parter samarbetar: den akademiska forskningen, läkemedelsproducenter, sjukvården, apotek och myndigheter.

Läkemedelsverket presenterade i augusti år 2004 resultatet av utredningen ”Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter”. Denna rapport är en utomordentlig kunskapskälla som ger struktur åt området, men som också pekar på de många kunskapsluckor som finns.

Begreppen *hälsorisk* och *miljörisk* används ofta i debatten. De kan ses som två olika perspektiv på samma begrepp. Hälsorisk är ett begrepp som vi brukar förbehålla vår egen art – människan, medan det vidare begreppet miljörisk omfattar alla arter. Begreppet hälsorisk sätts ofta i samband med vårt viktigaste livsmedel – vatten – som är en ändlig resurs. Det har rapporterats att det finns läkemedelsrester i såväl europeiska som amerikanska vattendrag. Läkemedelsanvändningen ökar genom en ökande befolkning, utvecklingsländernas ökande konsumtion, en ökad medellivslängd och inte minst genom att nya värdefulla läkemedel introduceras. Hälsorisker med att vi via vår omgivning under lång tid, kanske en livstid, utsätts för subterapeutiska koncentrationer av läkemedel, koncentrationer som dessutom förväntas öka, måste kartläggas bättre.

Läkemedel, hälsa och miljö interagerar med varandra på ett komplext sätt. Med denna skrift har Apoteket, Stockholms läns landsting och Stockholms universitet samlat olika intressenter för att ge en översikt där var och en bidrar med sin specifika kunskap. Skriften vill även fästa uppmärksamhet på den viktiga balansen mellan läkemedlens goda egenskaper och de negativa miljöegenskaperna.

Skriften vänder sig till verksamma och beslutsfattare inom läkemedelsbranschen, myndigheter, sjukvården, vattenförsörjningen, avloppsvattenhanteringen och den akademiska forskningen.

Varje författare/författargrupp svarar för innehållet i sitt kapitel. Kapitlen är skrivna så att de kan läsas fristående. Detta medför att samma eller liknande information kan återkomma i flera kapitel.

Bengt-Erik Bengtsson *Bo Gunnarsson* *Tom Wall* *Åke Wennmalm*

1 Läkemedel och flödet av de ingående läkemedelssubstanserna

Staffan Castensson och Bo Gunnarsson, Apoteket AB

Läkemedel är produkter som är avsedda att diagnostisera, förebygga, bota eller lindra sjukdom. Under årtusenden har människan i naturen sökt och funnit ämnen med dessa egenskaper. Ur växt- och djurriket har beståndsdelar hämtats, ibland koncentrerats, för att sedan ingå i en beredning att användas som läkemedel invärtes eller utvärtes. Även mineraler kunde koncentreras och användas för dessa syften. Dessa produkter kunde utgöra akuta hälsorisker, men knappast vara ett miljöproblem. Undantag kunde vara koncentrerade mineraler innehållande t.ex. kvicksilver, bly eller arsenik.

Under 1800-talet, när kemisterna lärde sig att syntetiskt framställa organiska substanser, utökades arsenalen av läkemedelssubstanser. Dels kunde naturliga substanser framställas i stor skala till låga kostnader, dels kunde substanser som naturen aldrig tidigare skådat introduceras. Läkemedelsutveckling och läkemedelstillverkning blev en industri. Systematik, effektutvärdering och kvalitetssäkring utvecklades och läkemedel blev ett av sjukvårdens viktigaste verktyg. Tillverkning och användning av läkemedel sköt ordentlig fart under 1900-talets senare hälft. Ur ett miljöperspektiv kom tillverkning att betraktas och regleras som annan kemisk tillverkning.

Användningen av läkemedel kom att höja människors livskvalitet, förlänga individers livslängd och i många fall ge trygghet för den som drabbades av sjukdom. Även läkemedel för djur blev av stor betydelse för djurhållningen. Miljöaspekter i samband med användningen av läkemedel fick stå tillbaka för läkemedlens hälsobringande egenskaper. Som produkter kom läkemedlen att få en särställning.

Läkemedels konstruktion och funktion

För att ett läkemedel skall utöva sin effekt tillförs det på en rad olika sätt. I princip kan det föras in i alla kroppsöppningar eller appliceras på olika kroppsytor eller föras in direkt i vävnaderna. Tillförselsättet kommer i sin tur att påverka i vilken grad ett läkemedel tas upp av kroppen i förhållande till hur mycket som direkt lämnar kroppen och även vad som stannar kvar i produkten efter användningen.

Utformningen av ett färdigt läkemedel består dels av den grundläggande formuleringen som bildar läkemedelsformen, dels av den läkemedelsberörande förpackningen. Dessutom tillkommer vanligen en eller flera yttre förpackningar och ibland olika hjälpmedel/tillbehör. Läkemedelsformen och dess förpackning bildar en enhet: läkemedelsprodukten.

Undantagsvis kan en farmakologiskt aktiv substans direkt vara en lämplig läkemedelsform, som efter förpackning är färdig att användas. Vanligen görs en mer omfattande formulering, där man genom bearbetning och tillsats av hjälpämnen söker uppnå önskade egenskaper. En läkemedelsform skall t.ex.:

- Möjliggöra ett önskat administreringssätt
- Underlätta noggrann dosering
- Förenkla läkemedelsanvändningen
- Tillgodose stabilitetsaspekter
- Styra läkemedlets frisättning och upptag

Valet av förpackning påverkas av ett stort antal funktionskrav, t.ex.:

- Ge skydd under användning, lagring och transport mot sådant som ljus, syre, koldioxid, fuktighet, mikroorganismer och avdunstning
- Underlätta hantering och användning
- Identifiera och informera

Läkemedelsanvändning

Att mäta läkemedelsanvändningen ur ett miljöperspektiv möter stora svårigheter. I Sverige använder vi mer än 1 000 olika aktiva substanser som läkemedel. Till detta kommer ett ungefär lika stort antal hjälpämnen och även förpackningsmaterial. Vi vet mycket om dessa aktiva substansers påverkan på människor men mycket lite om koncentrationer, nedbrytning och effekter på växter och djur i mark och vatten. Dessa substanser finns i ca 7 600 olika preparat och varje år tillkommer nya substanser. De flesta nya läkemedel som godkänns för försäljning är dock nya fabrikat av redan tidigare kända och använda substanser.

Kvantiteter

Att följa läkemedelsanvändningen med monetära mått är inte meningsfullt ur ett miljöperspektiv. Ett läkemedels pris eller kostnad speglar inte dess miljöbelastning. Att följa användningen genom att mäta viktsmängder av substanser kan vara av intresse för en enskild substans. Att summera viktsmängder för läkemedelsgrupper har begränsat värde, eftersom olika substanser har olika miljöeffekter och olika substanser kan ge miljöpåverkan vid högst olika koncentrationer.

Att följa antalet läkemedelsförpackningar är ett sätt att mäta läkemedelsanvändningen och kan ge en viss uppfattning om hur läkemedel sprids över landet, men förpackningsstorlekar kan variera och vara avsedda för läkemedelsbehandling av varierande längd. Svenska apotek sålde år 2004 över 147 miljoner läkemedelsförpackningar.

Det befintliga mått på läkemedelsanvändning som lämpar sig bäst i ett miljösammanhang är antalet läkemedelsdoser. Detta mått är skapat utifrån sjukdomsbehandling av människor (eller djur) och inte utifrån vilka effekter som kan åstadkommas i naturen, men det är det enda effektmått vi tillämpar generellt idag.

För de flesta läkemedel finns en definierad dygnsdos (DDD). Denna dos är den normala dygnsdosen vid läkemedlets huvudindikation. Läkemedel inom vissa grupper såsom hudläkemedel, infusionsvätskor och djurläkemedel kan sakna DDD.

I Sverige såldes under år 2004 ca 5,4 miljarder DDD. Hur dessa fördelar sig mellan de farmakologiska grupperna över senare år framgår av vidstående diagram. Läkemedlen är indelade i farmakologiska grupper enligt ATC-systemet (Anatomical Therapeutic Chemical Classification system).

De två läkemedelsgrupper som är under starkast utveckling och samtidigt utgör en väsentlig del av läkemedelsförbrukningen är gruppen C, hjärt-kärlläkemedel, samt gruppen N, läkemedel vid sjukdomar i nervsystemet. Inom båda dessa grupper introduceras nya läkemedel med mycket specifika verkningsmekanismer. Statinerna, som tillhör gruppen C, hjärt-kärlläkemedel, är den grupp som ökat mest. Ökningen var 35 miljoner DDD år 2003. Statinerna sänker blodfetterna hos människan, men kan hos andra organismer ha helt andra effekter.

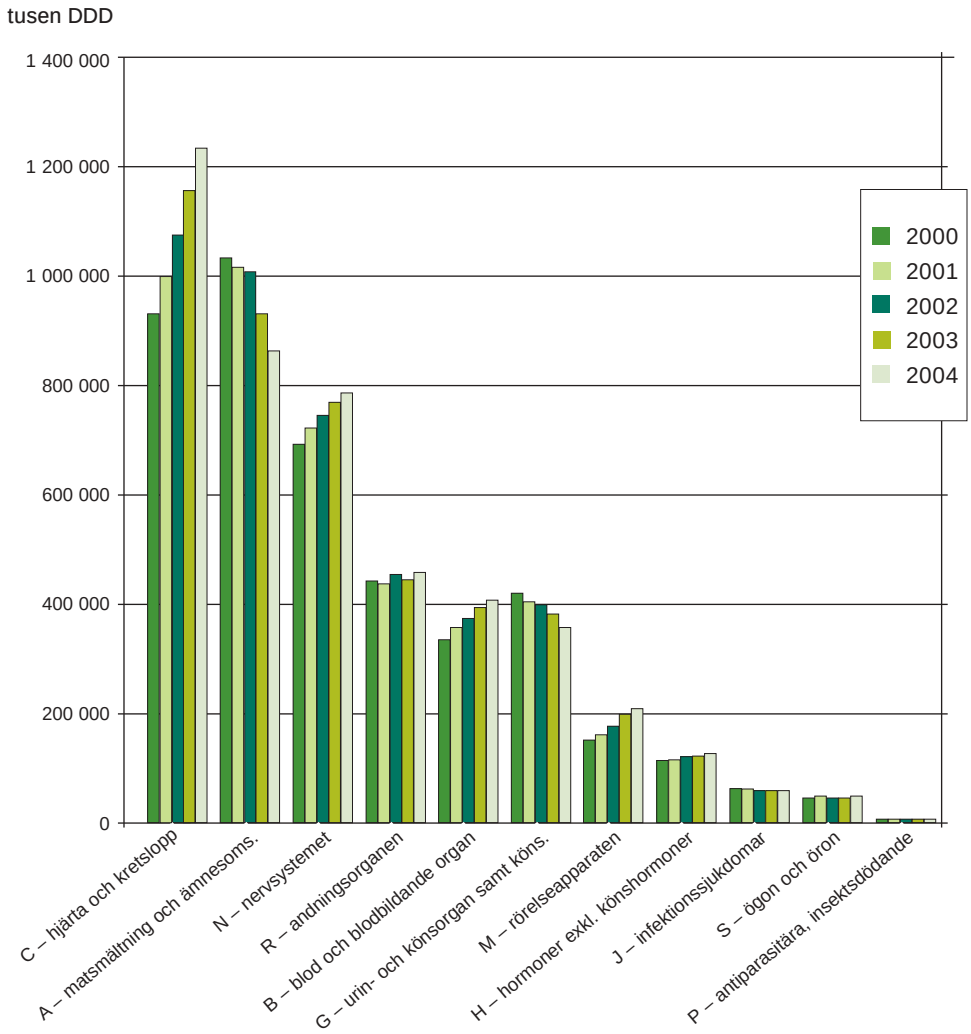
En grupp som ökar inom gruppen N är selektiva serotoninåterupptagshämmare (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) som används vid depressioner. Hur dessa substanser påverkar nervsystemen, eller vilka effekter de har i övrigt hos andra organismer än människan, är föga känt.

Bland könshormonerna i gruppen G finns många viktiga substanser ur ett miljöperspektiv. P-piller och hormonersättningsmedel har diskuterats och risker med östrogenbehandling har uppmärksammats. Denna grupp har totalt minskat under senare år.

Inom gruppen D, dermatologiska preparat, är det svårt eller omöjligt att fastställa relevanta DDD.

En annan grupp som inte är fullt så stor, men som kan vara viktig i ett miljösammanhang, är medel vid infektionssjukdomar (J). Mängden som används av dessa läkemedel är relativt stabil över åren.

Ca 2 procent av alla läkemedelsförpackningar avser läkemedel för djur. Detta kan synas som en liten mängd, men ur ett miljöperspektiv kan den vara av stor betydelse. Dels kan en enda förpackning innehålla en relativt stor mängd läkemedelssubstans, dels används de på små geografiska ytor. De kan också vara direkt miljöpåverkande, t.ex. antiparasitära medel, och dessutom används de i en livsmedelsproducerande miljö.



Apotekens försäljning av läkemedel 2000 till 2004 mätt i definierade dygnsdoser (DDD) per ATC-grupp. Grupperna D (dermatologiska preparat) och L (läkemedel mot tumörer och rubbningar i immunsystemet) uteslutna i diagrammet på grund av svårigheter att fastställa relevanta DDD. Gruppen V (varia) utesluten på grund av låg nivå på DDD.

Källa: Apotekets försäljningsstatistik, statistikenheten, Apoteket AB.

Miljöaspekter på läkemedel

Miljökonsekvenserna av tillverkning och användning av läkemedelsprodukter domineras helt av riskerna förknippade med olika aktiva substanser tillsammans med ett antal hjälpämnen, när dessa kommer ut i miljön. I tabellen nedan ges exempel på för miljön riskfyllda substanser och viktsmängder som ingår i läkemedel distribuerade i Sverige av Apoteket AB.

Miljöaspektbedömning enligt Läkemedelsverkets rapport, augusti 2004.

Substans	Funktion	Mängd år 2002 (kg)	Initial bedömning
Atenolol	Hjärta och kretslopp	4 500	Risk för vattenmiljön kan ej uteslutas
Dextropropoxifen	Smärtstillande	1 800	Risk för markmiljön kan ej uteslutas
Dokusatnatrium	Hjälpämne	1 570	Lokal risk för sedimentlevande organismer i sötvattensmiljö
Diazepam	Lugnande medel	183	Risk för markmiljön kan ej uteslutas
Diklofenak	Antiinflammatorisk	3 960	Potentiellt bioackumulerande
Etinylöstradiol	Könshormoner	6,4	Risk för vattenmiljön
Ibuprofen	Antiinflammatorisk	68 200	Potentiellt bioackumulerande
Ketoprofen	Antiinflammatorisk	62 700	Risk för vattenmiljön kan ej uteslutas
Noretisteron	Könshormoner	50	Risk för vattenmiljön kan ej uteslutas
Oxazepam	Lugnande medel	642	Risk för vattenmiljön kan ej uteslutas
Oxitetracyklin	Antibiotika	293	Risk för mikroorganismer i reningsverk kan ej uteslutas
Paracetamol	Smärtstillande	418 000	Risk för vattenmiljön
Ranitidin	Magsårsmedel	8 360	Risk för markmiljön kan ej uteslutas
Simvastatin	Blodfettsänkare	1 430	Risk för vatten- och markmiljön kan ej uteslutas samt potentiellt bioackumulerande
Tetracyklin	Antibiotika	2 400	Risk för mikroorganismer i reningsverk kan ej uteslutas
Östradiol	Könshormoner	153	Risk för vattenmiljön
Östriol	Könshormoner	38	Risk för vattenmiljön

Aktiv substans och hjälpämnen

Faran med aktiv substans och vissa hjälpämnen hänger ihop med i vilken mån de har som inneboende egenskap att upplagras (bioackumuleras) i växter och djur, vara svårnedbrytbara (persistenta) och vara giftiga (ekotoxiska). Risken för negativ miljöpåverkan är beroende på i vilken mån miljön kommer att exponeras för höga koncentrationer av en substans. Förutom att den tillförda mängden är avgörande kommer bioackumulering och persistens att förstärka exponeringsgraden. Den verkliga skadan avgörs till sist av en substans ekotoxiska egenskaper.

Förpackningen

Förpackningen, liksom hjälpmedel och tillbehör, förbrukar en liten men inte oväsentlig del naturresurser. De kan belasta miljön med föroreningar vid förbränning och deponering. Inga läkemedelsförpackningar återanvänds, men viss återvinning sker när användaren kan sortera delar av en läkemedelsprodukt i återvinnbara fraktioner, t.ex. kartong eller glas. Övrigt förpackningsavfall tas bäst omhand genom förbränning och energiåtervinning. Så långt som det är möjligt bör deponi undvikas. Ett särskilt problem utgör läkemedelsförpackningar med rester kvar av aktiv substans efter användningen beroende på att hela innehållet inta kan tas ut vid doseringen, t.ex. inhalationspreparat, salvor och ögonpreparat. Dessa skall omhändertas på ett sådant sätt att läckage till miljön i stort sett helt undviks. Detta gäller också läkemedelsformer där stora restmängder aktiv substans ligger inneslutet efter användningen, t.ex. depotplåsterpreparat.

Läkemedelsavfall

För såväl sjukvården som allmänheten finns system för att omhänderta de överblivna läkemedlen. I båda fallen nyttjas förbränning som metod för kvittblivning av dessa produkter. I två SIFO-studier år 2001 (Sifo Research & Consulting AB, 2001) och år 2004 (Sifo Research & Consulting, 2004) uppger ca 40 procent av dem som på senaste tid använt läkemedel att de lämnar tillbaka det som blir över till Apoteket. En väsentlig andel av de tillfrågade uppger att de låter läkemedlet tills vidare ”stå i skåpet” för att eventuellt kunna användas senare. Många av dessa uppger att man senare har för avsikt att lämna resterna till apotek. Den totala andelen av befolkningen som lämnar tillbaka överblivna läkemedel till apotek kan på detta sätt skattas till ca 65 procent (Kasserade läkemedel, Socialstyrelsen 2004).

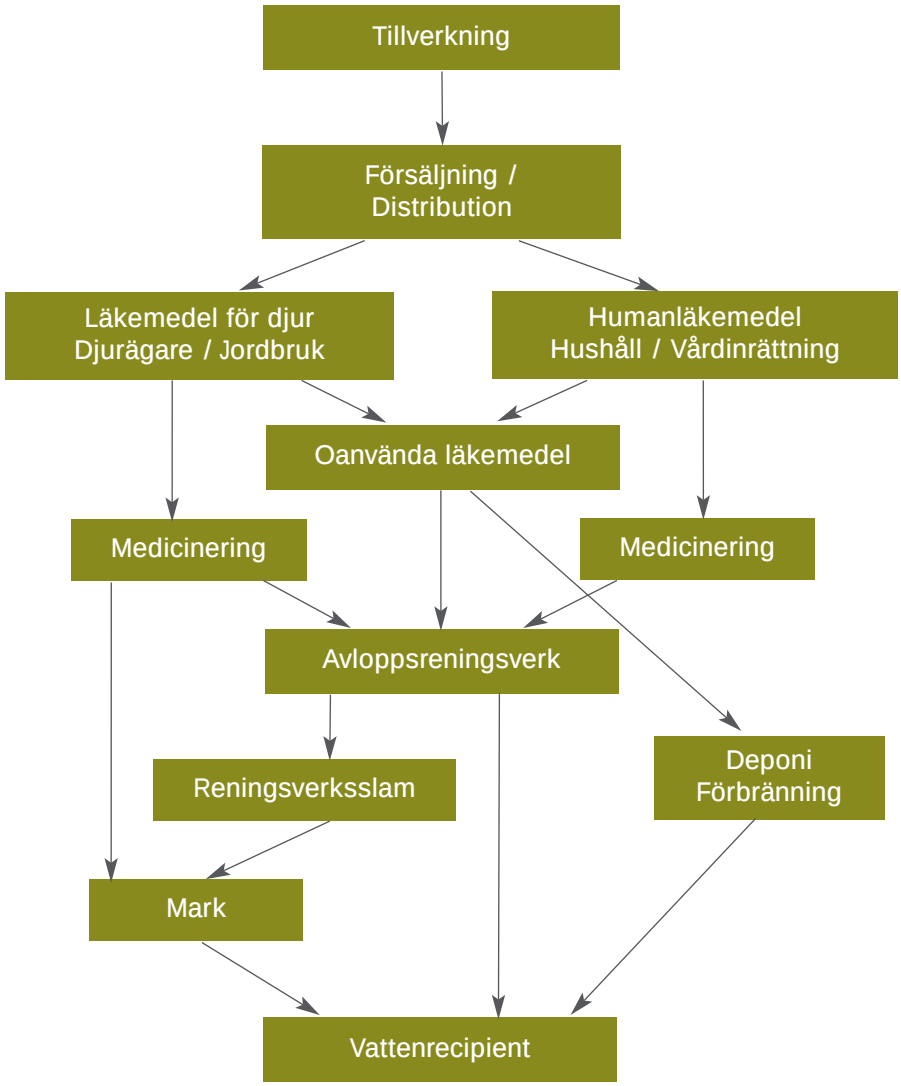
Den andel av läkemedlen som aldrig kommer till användning kan skattas till ca 5 procent. Denna skattning bygger på studier över vad som lämnas in på apotek och SIFO-studierna enligt ovan. De läkemedel som dominerar (antal förpackningar) bland de överblivna är medel för hjärt-kärlsjukdomar, astma, nervsystemet och mag-tarmkanalen. Av denna mängd är det således ca 65 procent som kommer tillbaka till apoteken för ett miljöriktigt omhändertagande, medan resten kan spridas på ett okontrollerat sätt.

Miljöaspekter i konstruktionsarbetet

Utformning av en läkemedelsprodukt har hittills inriktats på att ge produkten goda terapeutiska, tekniska och användarvänliga egenskaper, medan eventuella miljöaspekter mer sällan vägts in. För närvarande dominerar halogenerade plaster (PVC eller PVdC) i den mycket vanliga blister- eller tryckförpackningen. Dessa har negativ miljöpåverkan vid tillverkning, kan innehålla skadliga tillsatser och ger vid förbränning upphov till försurande saltsyra, som också bidrar till bildandet av dioxiner. Plastalternativ som polypropen eller polyester ger vid förbränning koldioxid och vatten, och ansträngningar görs därför att fasa ut de halogenerade plasterna. Det finns också idag exempel på konstruktion av aktiv substans med bättre miljöegenskaper i form av mindre risk för bioackumulering och persistens än liknande aktiva substanser (Kümmerer et al., 2000). I utvecklingen av aktiv substans kan därför även goda miljöegenskaper läggas till som ytterligare ett konstruktionsönskemål.

Vart tar läkemedlen vägen?

För att förstå vilka miljökonsekvenser som läkemedel får när de når användaren måste man följa deras väg genom samhället och se på vilket sätt och i vilken mängd läkemedel kan nå olika delar av miljön.



Flödet av läkemedelssubstanser och metaboliter till miljön.

Användning

De läkemedelsprodukter som används kommer att absorberas av kroppen i högst varierande grad beroende på administreringssätt, läkemedelsform och den aktiva substansens fysikaliskt/kemiska egenskaper. Icke absorberat läkemedel ligger antingen kvar i själva läkemedelsprodukten eller så har den frigjorts från denna och passerat kroppen utan att tas upp. I första fallet är typiska exempel olika läkemedelsformer avsedda att appliceras på huden för att ge lokal effekt eller passera huden för s.k. systemisk effekt. I dessa läkemedelsformer (t.ex. salvor, puder, depotplåster) finns läkemedelssubstansen löst eller inbäddad i läkemedelsformen i väsentligt större mängd än vad kroppen tar upp. Restmängderna sköljs antingen bort från kroppen eller ligger kvar inneslutet (depotplåster). I andra fallet handlar det om att ett läkemedel passerar t.ex. mag-tarmkanalen utan att absorberas. Det läkemedel som tas upp av kroppen kommer i sin tur att lämna kroppen i oförändrad form eller sedan det omsatts (metaboliserats) till mer vattenlösliga former (konjugat, nedbrytningsprodukter, konjugat av nedbrytningsproukter).

Efter användningen

Läkemedel som tillförts människor och djur lämnar kroppen intakta eller metaboliserade via urin och fekalier. Kvarliggande läkemedel applicerade på hud- och slemhinneytor sköljs bort eller avlägsnas på annat sätt. Läkemedel som är flyktiga, såsom narkosmedel, lämnar kroppen på samma sätt som de tagits in.

För människans del hamnar läkemedel efter användningen till helt avgörande del i avloppssystemet, vilket i sin tur vanligen leder till ett avloppsreningsverk innan vattnet når vattenrecipienten. Denna kan få tillskott av läkemedelsrester från läckage från avfallsdeponier liksom jordbruksmark, där slam från reningsverk har spritts. Läkemedel för djuranvändning hamnar för utegående djur direkt i jordlagren eller tillförs jordbruksmarken via gödselspridningen. Dessa läkemedelsrester kan utöva effekt direkt i jordbruksmarken eller genom urlakningsprocesser så småningom nå vattenrecipienten. Utsläppen är mätbara för ett antal läkemedelssubstanser och genom studier ökar kunskapen om spridningen av läkemedelsrester i mark och vatten (Holm et al., 1995; Ternes, 1998; Halling-Sørensen et al., 1998; Heberer, 2002, Reddersen et al., 2002).

Miljöpåverkan av läkemedelsprodukter i lufthavet får anses som ringa p.g.a. små mängder och stor utspädning. Lustgas för narkos och klorfluorkolväten (CFC) i drivgaser för aerosoler har hög växthusgasfaktor och de senare ger även uttunning av ozonskiktet. Läkemedel gavs undantag i Montrealprotokollet från 1987 om freonanvändning, ändå är praktiskt taget alla läkemedelsaerosoler med dessa drivgaser avvecklade (Replacement of Chlorofluorocarbons; Matters Relating to the Replacement of CFC´s).

De miljöstörande exempel som är kända handlar om att lokala effekter har uppstått där koncentrationen av läkemedelssubstans och/eller dess metaboliter av olika orsaker blivit för hög. Dessa situationer kan uppstå i direkt anslutning till att ett läkemedel lämnar kroppen, såsom den antiparasitära veterinärmedicinska substansen ivermektin och dess effekt på dynglevande insekter (Bloom and Matheson, 1993), eller så blir summan av de diffusa flöden som går in i avloppssystemet så omfattande att miljöpåverkan uppstår i vattenreningsverk eller nedströms dessa.

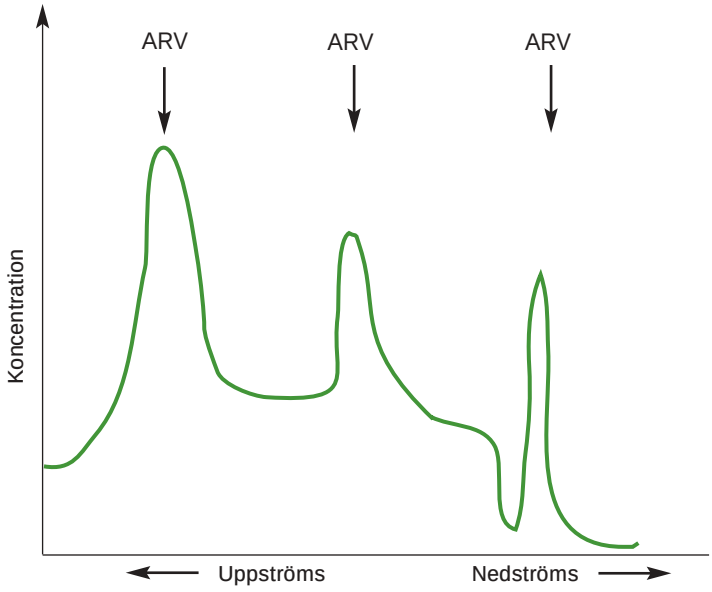
När det gäller att förstå och skatta effekten av de samlade diffusa flödena kan man idag göra en riskbedömning, som utgår från de beräknade koncentrationerna av en aktiv substans och/eller dess metaboliter i olika definierade miljöavdelningar (ytvatten, grundvatten, slam m.fl.). Den beräknade koncentrationen fås genom att först uppskatta det inflöde som fås till avloppssystemen p.g.a. den förbrukning som ett visst läkemedel har inom ett geografiskt område minus den deaktivering som uppstått genom metabolism. I avloppsreningsverk kan ytterligare nedbrytning ske genom biologisk eller kemisk påverkan, men det finns också exempel på reaktivering av aktiv substans genom att konjugat spjälkas (Panter et al., 1999). I reningsverken kan också betydande avskiljning av substans ske genom adsorption till slam. Graden av nedbrytning och adsorption är högst varierande (0-100%) och beror på substansens egenskaper. Följaktligen är det vanligt att i stort sett samma koncentrationer kan observeras både vid inflödet och utloppet från avloppsreningsverk.

Spridning i naturen via avlopp

Från avloppsreningsverk frigörs läkemedelsrester i naturen i koncentrationer, som vanligen uppmäts i koncentrationsområdet ng/L – mg/L. Om man följer spridningen i ett avrinningsområde kommer koncentrationen att minska p.g.a. utspädning och nedbrytning (t.ex. hydrolys, fotolys,

biodegradering) och genom att substanserna fördelas till andra delar av miljön (vatten, luft, mark, sediment, den levande floran och faunan). Denna fördelning kan bedömas med hjälp av substansernas kända fysikaliskt/kemiska egenskaper. Koncentrationerna kan också öka genom att vattensystemet tillförs mera läkemedelsrester längs avrinningsområdet.

Med hjälp av simuleringsmodeller kan flödet av läkemedelssubstanser följas längs ett vattensystem och ge en grov bedömning av vilka koncentrationer som kan förväntas uppträda (Schowanek and Webb, 2002; Anderson et al., 2004). Som framgår av figuren nedan varierar koncentrationen p.g.a. olika minskande effekter eller tillskott i flödet. Test med fältprovtagning har i huvudsak bekräftat användbarheten av modellen som ett verktyg för att bedöma risken för människa baserat på gränsvärdet för dagligt intag (Anderson et al., 2004).



Koncentrationsförändringar av en läkemedelssubstans längs t.ex. ett flodsystem varierar p.g.a. tillskott från avloppsreningsverk (ARV) och minskade effekter såsom nedbrytning och bindning till sediment.

Referenser

Anderson P D, D'Aco V J, Shanahan P, Chapra S C, Buzby M E, Cunningham V L, DuPlessie B, Hayes E P, Mastrocco F J, Parke N J, Rader JC, Samuelian J H, Schwab B W (2004). Screening Analysis of Human Pharmaceutical Compounds in U.S. Surface Waters. Environ. Sci. Technol. 38(3): 838-849.

Bloom R, Matheson J (1993). Environmental assessment of ivermectins by the US Food and Drug Administration. Vet. Parasitol. 48: 281-294.

Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky P F, Ingerslev F, Holten-Lützhoft H C, Jørgensen S E (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. Chemosphere 36: 357-393.

Heberer T (2002). Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. Toxicology Letters 131: 5-17.

Holm J V, Rugge K, Bjerg P L, Christensen T H (1995). Occurrence and distribution of pharmaceutical compounds in the groundwater downgradient of a landfill. Environ. Sci. Technol. 29: 1415-1420.

Kasserade läkemedel. Förslag på åtgärder för att minska mängden överblivna läkemedel. Socialstyrelsen, 2004.

Kümmerer K, Al-Ahmad A, Bertram B, Wießler M (2000). Chemosphere, 40: 767-773.

Läkemedelsverket (2004). Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter. Rapport från Läkemedelsverket. Augusti 2004.

Matters Relating to the Replacement of CFC's in Medicinal Products (CPMP/III/5462/93).

Panter G H, Thompson R S, Beresford N, Sumpter J P (1999). Transformation of a non-oestrogenic steroid metabolite to an oestrogenically active substance by minimal bacterial activity. Chemosphere 38: 3579-3596.

Reddersen K, Heberer T, Dünnbier U (2002). Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. Chemosphere 49: 539-544.

Replacement of Chlorofluorocarbons (CFC) in Metered Dose Inhalation Products (CPMP/III/5378/93).

Schowanek D, Webb S (2002). Exposure simulation for pharmaceuticals in European surface waters with GREAT-ER. Toxicology Letters 131: 39-50.

Sifo Research & Consulting AB, 6815000, 2001.

Sifo Research & Consulting AB, 1511677, 2004.

Ternes T (1998). Occurrence of Drugs in German Sewage Treatment Plants and Rivers. Water Research 32: 3245-3260.


HEAD

2 Avloppsreningsverket – hur fungerar det?

Berndt Björlenius och Cajsa Wahlberg, Stockholm Vatten AB

Historik och utveckling

Ända fram till slutet på 1800-talet leddes avloppsvatten tillsammans med hushållsavfall via rännstenar och öppna diken direkt ut i våra sjöar. Den första allmänna avloppsledningen i Stockholm anlades 1864 i Krukmakargatan på Södermalm, men någon rening av avloppsvattnet var det inte tal om. I takt med att befolkningen ökade blev belastningen på de omgivande vattnen allt högre och i Stockholm förbjöds bad i Strömbadet nedanför Tegelbacken 1932. Redan dessförinnan hade man insett att det inte gick att släppa ut avloppsvatten obehandlat lite överallt och de första reningsverken började byggas. Åkeshovs reningsverk i Bromma hör till de tidigaste. Det togs i drift 1932 och innehöll egentligen bara ett sedimentationssteg (Cronström, 1986).

Rening av organiskt material

Sedan dess har miljö- och hälsohänsyn ställt allt högre krav på det renade avloppsvattnets kvalitet och reningsverken har ständigt utvecklats. Till en början infördes galler och slamavskiljning och till en förhållandevis låg investering renades avloppsvattnet relativt mycket. Det var de synliga föroreningarna, flytande föremål och sedimenterande slam, som reducerades. Efterhand insåg man att det renade avloppsvattnets syretärande förmåga fortfarande var hög, samtidigt som suspenderat material och bakterier förekom i stor mängd i utgående vatten. Reningsverken införde på 1950-60-talet biologisk rening för att bryta ned löst organiskt material. Aktivslamprocessen blev den stabila lösning som valdes på många håll. Nu blev vattnet ”dubbelt” renat.

Näringsämnen måste minska

Efter ytterligare ett tiotal år förstod man att även närsalter måste renas bort. Först ut blev fosfor, ett viktigt begränsande ämne för primärproduktionen av alger. I Sverige infördes kemisk fällning med järnsulfat eller andra metallsalter. Insatsen var omfattande, genom stadsbidrag kompletterades många reningsverk med det ”tredje steget” – efterfällningen – och utsläppen av fosfor sjönk markant.

Femton år senare kom larmrapporter om döda bottnar i nära kustområden. Utsläpp av kväve från jordbruk, trafik och energisektorn och till en mindre del från reningsverken antogs vara bovarna i dramat. Kvävereduktion infördes på kustnära reningsverk. I allmänhet valdes biologisk kvävereduktion, vilket innebar en utbyggnad av det biologiska reningssteget. Avloppsvattnet kom då att få upp till fyra gånger så lång uppehållstid i aktiv-slamsteget, vilket förutom att ge god kvävereduktion också gav chans till bättre nedbrytning av organiska ämnen.

I samband med utbyggnaden för kvävereduktion på 1990-talet skärptes myndigheternas krav på fosforhalten i det utgående avloppsvattnet från de största reningsverken. Ett avslutande filtersteg infördes för avskiljning av partiklar, vilket reducerade kvarvarande fosformängd ytterligare.

Slammet behöver stabiliseras

Förutom rening av avloppsvattnet har reningsverken också någon form av slambehandling. Vid reningsprocessen avskiljs slam dels från inkommande vatten, dels som restprodukt från biologisk och kemisk rening. För att minska mängden slam och bryta ned organiskt material, stabiliseras slammet ofta med rötning – anaerob (syrefri) nedbrytning av organiskt material. Vid rötningen produceras energirik rötgas som innehåller bland annat metan.

Det rötade slammet avvattnas för att öka torrsubstanshalten. Det avvattnade slammet innehåller en stor mängd näringsämnen och används på en rad olika sätt, från gödning av jordbruksmark och jordtillverkning till täckning av deponier.

De svenska reningsverken har efter en ständig utveckling kommit att bli effektiva när det gäller långtgående reduktion av organiskt och suspenderat material, fosfor och kväve. Internationellt sett är Sverige långt framme med bra och robust teknik som behandlar avloppsvatten

från 90 procent av landets befolkning. Resterande 10 procent har någon form av enskild avloppslösning såsom trekammarbrunn, infiltration eller sluten tank. Alla de 7,7 miljoner människor som bor i tätorter är anslutna till avloppsreningsverk. Av dessa är 94 procent anslutna till verk med mekanisk-biologisk-kemisk rening och de återstående 6 procenten betjänas av verk som har antingen biologisk eller kemisk rening.

Ledningsnätet

Det använda avloppsvattnet i samhället samlas vanligen in med självfallsledningar. Ledningarna samlas till pumpstationer ute på ledningsnätet. Pumpstationerna ligger på de lägsta punkterna i nätet. Härifrån pumpas avloppsvattnet upp till grövre ledningar som så småningom, eventuellt via fler pumpstationer, mynnar i reningsverket. Likheten med ett grenverk är slående.

Avloppsledningarna förekommer i en rad olika material och dimensioner. Beroende på förläggning kan grund- och ytvatten (s.k. dränvatten) läcka in i ledningsnätet. Detta gör att den hydrologiska situationen i marken kan påverka ledningsnätet olika mycket beroende på ledningsnätets utformning och kondition.

En del av det vatten som rinner i ledningsnätet är dagvatten, det vill säga regnvatten från hårdgjorda ytor, vägar, tak etc. Man skiljer på separerade och kombinerade ledningsnät. Ledningsnäten i moderna bostadsområden är separerade, vilket betyder att dagvattnet leds direkt ut i recipienten, medan spillvatten (och inträngande dränvatten) leds till reningsverk. Numera renas ibland även dagvatten från till exempel högbelastade trafikleder i enklare reningsanläggningar innan det leds till recipienten. I kombinerade system, som i huvudsak finns i äldre områden och stadskärnor, leds dagvatten tillsammans med övrigt spillvatten till reningsverket.

Dag- och dränvattnets andel av det totala flödet som belastar verket varierar således mycket mellan olika ledningsnät. Ett separerat ledningsnät gör att flödesbelastningen minskar och därmed risken för bräddningar (utsläpp av orenat avloppsvatten) både på nätet och vid reningsverket. Nackdelen med separata system är kostnaden. De allra flesta tätorter har en blandning av kombinerade och separerade ledningsnät.

Reningsverkens processer

Ett reningsverk kan delas in i två huvuddelar, en del för avloppsvatten och en del för slam. I Sverige behandlas avloppsvattnet i de allra flesta fall mekaniskt, biologiskt och kemiskt. Avloppsslammet stabiliseras i litet större reningsverk vanligen med rötning. Flödena av avloppsvatten är stora. I Stockholms största reningsverk Henriksdal, behandlas i genomsnitt 2 500 liter i sekunden (se illustration på nästa uppslag).

Mekanisk rening

När det inkommande vattnet når reningsverket behandlas det först mekaniskt. För att avlägsna fasta föroreningar i det inkommande vattnet används tre huvudbehandlingssteg sekventiellt:

1. Galler (alternativt silar)
2. Sandfång (alternativt silar)
3. Försedimentering

De olika stegen tar bort partiklar med allt mindre storlek. Utan den mekaniska förbehandlingen skulle föremål och partiklar följa med vattnet in i verket och orsaka driftproblem såsom slitage och igensättningar. Den totala uppehållstiden i förbehandlingen ligger runt 2-3 timmar. Förbehandlingen är det steg i reningsverket som ger störst reningseffekt för de satsade pengarna. Reningsgraden är dock inte tillräcklig för dagens höga utsläppskrav. Efter förbehandling leds vattnet vanligen vidare till det biologiska steget.

Galler kan ha många utformningar. Vanligen består de av metallstavar som sitter monterade på ett visst avstånd från varandra. Den s.k. spaltvidden varierar. De traditionella grovgallren har en spaltvidd på 20-30 mm. De nyare fingallren har en spaltvidd på 3-10 mm. Föremål och partiklar med en diameter som överstiger spaltvidden fastnar i gallret. Det fastnade renset tas bort med automatiserade rensarmar. Renset transporteras på band eller med skruvar till en avvattningsutrustning där vatten avskiljs. Det pressade renset transporteras vidare till en container i väntan på transport till deponi. Renset består framför allt av plast, papper, bindor, tops och annat skräp som inte löses upp i vatten. Varje år måste stora mängder gallerrens transporteras bort och deponeras. I Stockholm handlar det om 32 ton per vecka.

Sandfången har som sin uppgift att avskilja partiklar med en diameter större än ca 0,15 mm. Detta innebär att sand, frön och kaffesump avskiljs i sandfånget. Sandfången kan vara luftade eller oluftade. I ett luftat sandfång sker flera processer samtidigt. Vattenhastigheten blir den rätta med hjälp av luftströmningen, tillsatta fällningskemikalier oxideras och bildar kemiska flockar, det vill säga klumpar av partiklar, för fosforavskiljning och fett avlägsnas på sandfångets yta. Sanden som avlägsnats pumpas upp till en sandavvattnare och i vissa fall även till en sandtvätt. Efter avvattning samlas sanden i containrar för transport till deponi.

I förluftningen bildas ibland flytslam som mest består av fett. Ett annat fenomen är att flyktiga komponenter kan drivas av i förluftningen. Utsläpp av lösningsmedel till ledningsnätet upptäcks ofta först i det luftade sandfånget i reningsverket.

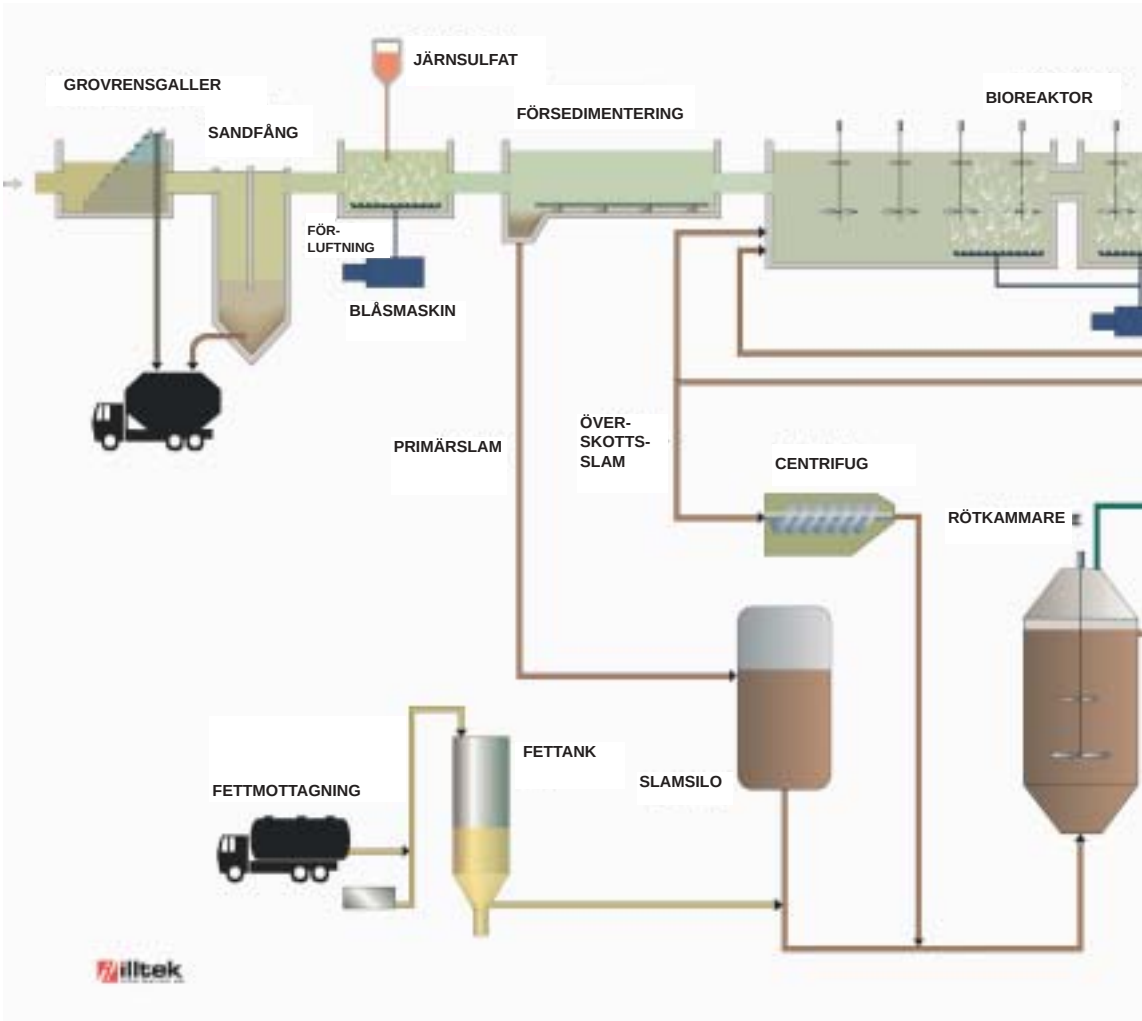
Kemisk fällning

Avloppsvattnet innehåller stora mängder fosfor, vilken göder sjöar och vattendrag om den inte tas bort. Forsforreduktionen sker med hjälp av kemisk rening. Genom att tillsätta metallsalt, till exempel järnsulfat, fälls fosforn ut och bildar järnfosfat- och järnhydroxidflockar. För att få järnsulfaten att blanda sig ordentligt blåser man in luft i vattnet i en förluftningsbassäng. I stället för järnsulfat kan salter av bland annat aluminium användas. Efter luftningsbassängerna rinner vattnet vidare in i försedimenteringsbassänger, där flockarna sjunker till botten och bildar slam. Slammet går till slambehandling.

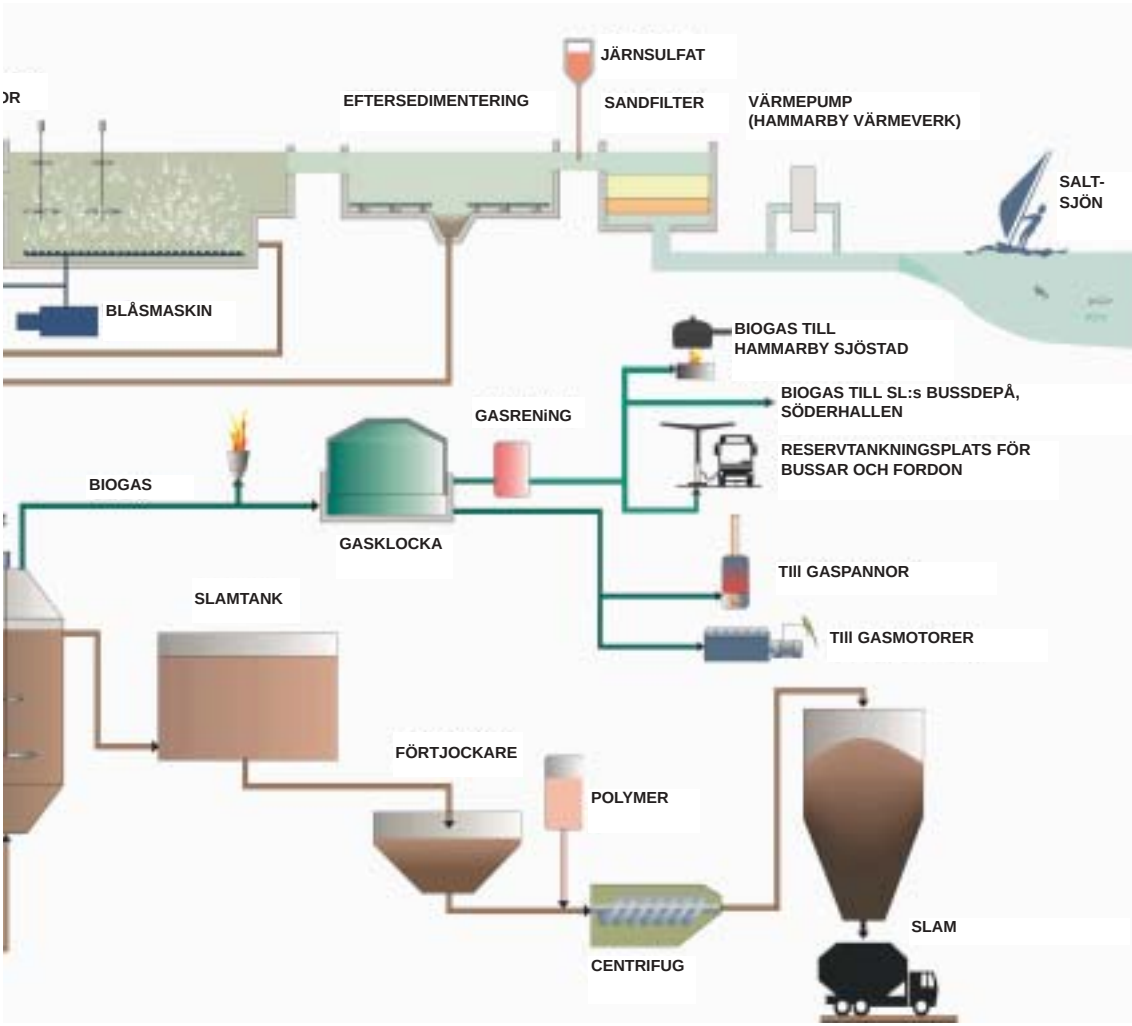
En kemisk fällning som genomförs före biologisk behandling kallas förfällning. Vid denna metod tillsätts fällningskemikalien, oftast i verkets inloppsränna, och flockbildningen sker i sandfånget eller i förluftningen och flockavskiljningen i försedimenteringsbassängen. Olika metallsalter används som fällningsmedel. Saltet fäller ut löst fosfor i form av ett svårlösligt metallfosfat. Samtidigt fälls metallhydroxid ut som bildar geléartade flockar. Flockarna binder de utfällda metallfosfaterna samt övriga i vattnet förekommande suspenderade ämnen. Det innebär att inte bara löst fosfor utan även organiskt bunden fosfor och suspenderat material reduceras. I sällsynta fall tillsätts syntetiserade polymerer i förfällningen för att bättre flocka ihop partiklar.

Vid försedimentering med kemisk fällning kan över 80 procent av suspenderade ämnen reduceras och över 60 procent av organiskt material

Processchema för Henriksdal, som är Stockholms största reningsverk.



Här behandlas i genomsnitt 2 500 liter avlopppsvatten per sekund.



(mätt som COD, kemisk syreförbrukning) och lika mycket fosfor tas bort ur avloppsvattnet. En effektiv förfällning kan påverka processen positivt i hela verket, såväl på vattensidan som på slamsidan. Av stor betydelse är användning av fällningskemikalier som innehåller låga halter tungmetaller för att inte slammets innehåll av dessa ska öka.

Förutom förfällning förekommer också simultanfällning och efterfällning samt i vissa fall direktfällning. Vid simultanfällning tillsätts fällningskemikalien direkt i biosteget. Vid efterfällning tillsätts fällningskemikalie till avloppsvattnet i ett efterföljande sedimenteringssteg eller på filter. Med direktfällning sker fällning i ett fällningssteg direkt efter förbehandling av avloppsvatten. Något biologiskt reningssteg finns inte i ett direktfällningsverk.

Biologisk rening

Orenat avloppsvatten innehåller stora mängder organiskt material som leder till minskad syrehalt i sjöar och vattendrag med döda bottnar som följd. Det innehåller även kväve som göder vattnen. Därför måste avloppsvattnet befrias från dessa ämnen innan det släpps ut i recipienten.

I reningsverkets biosteg används mikroorganismer, och då främst olika bakterier, för biologisk rening av det förbehandlade vattnet. Den idag vanligaste biologiska reningen är aktivslamprocessen som utvecklades i England runt förra sekelskiftet för att förhindra att vattendragen skulle bli ytterligare nedsmutsade. Processen som infördes härmade vattendragens egen självrening, fast i en betydligt kompaktare form. Det syretärande avloppsvattnet fick nu sitt syrebehov tillgodosett i reningsverkets biologiska steg.

Aktivslamprocessen bygger på att flockar som till huvuddelen består av bakterier hålls svävande med luft och ibland även med mekanisk omrörning. Bakterierna bryter ned det organiska materialet, varvid koldioxid och vatten bildas samtidigt som ny biomassa byggs upp. Efter passage av aktivslambassängen följer slammet med det utgående vattnet. Slammet tillåts sedimentera i den efterföljande sedimenteringen.

En stor del av slammet pumpas med returslampumparna tillbaka till luftningsbassängens början där det blandas med ”nytt” inkommande, förbehandlat vatten. Slamrecirkulationen är nödvändig för att upprätthålla en tillräcklig slamhalt i luftningsbassängen. En liten delström med överskottsslam, det vill säga det nettoproducerade slammet, tas ut från systemet.

Slammet består av nyuppbyggd cellmassa, utfällda metallsalter, främst järn och aluminium, till vilket fosfor är bundet men även kalcium, samt nedbrytningsrester.

Reningsgraden är i allmänhet mycket hög och jämn, mellan 90-95 procent reduktion av organiskt material mätt som BOD_7 (biokemisk syreförbrukning).

Av det organiska material som kommer in i reningsverket oxideras 30-40 procent till koldioxid och vatten, 40-45 procent bildar ny biomassa genom slamtillväxt och 10-25 procent är inert material som passerar opåverkat genom reningsverket och hamnar i slamfasen. I rötkammaren bryts det bildade överskottsslammet ned ytterligare.

I biosteget avskiljs förutom organiskt material även suspenderat material, kväve, fosfor och oorganiska lösta och fasta ämnen, däribland metaller.

Biologisk kvävereduktion med fördenitrifikation har införts på många stora, kustnära reningsverk i Sverige. Kvävet omvandlas i den biologiska kvävereduktionen till kvävgas som återförs till atmosfären som redan innehåller 80 procent kvävgas. Processen bygger på seriekopplade aktivslambassänger med olika syrehalter i vattnet. I de delar av bassängerna som luftas och innehåller fritt syre (aeroba zoner) trivs en typ av mikroorganismer som oxiderar ammoniumkväve till nitrit- och nitratkväve. I de anaeroba (syrefattiga) zonerna sker tillväxt av en annan sorts bakterier som reducerar nitrit- och nitratkvävet till fri kvävgas. Processerna benämns nitrifikation respektive denitrifikation.

I biosteget sker ett antal reaktioner: fysikalisk/kemisk adsorption och absorption, kemisk fällning och inte minst biokemiska reaktioner och mikrobiella processer som tillväxt och nedbrytning. Dessa processer sker samtidigt och det är ibland svårt att avgöra vilken process som gör vad i det komplexa systemet.

De biokemiska och mikrobiella processerna är känsliga för störningar, hämningar och förgiftningar. Höga flöden i biosteget kan till och med spola ut den aktiva biomassan i s.k. slamflykt. Biosteget måste därför skyddas mot onormala påverkningar. såsom höga slam- och hydrauliska belastningar, hämmande och toxiska ämnen.

Biostegets känsliga egenskaper gör att steget ofta är reningsverkets flaskhals, speciellt när biologisk kvävereduktion bedrivs i verket. Nitrifikationsbakterierna är särskilt känsliga för gifter och slås de ut kan det ta veckor innan kvävereningen fungerar fullt ut igen.

Sandfilter

Sandfilter blir allt vanligare vid reningsverk. Anledningen är i första hand de skärpta fosforkraven. Filtren ger en extra säkerhet i driften av reningsverket. Slamflykt kan stoppas och försedimenterat vatten, som biosteget inte kunnat ta emot, kan genomgå en extra rening i filtren innan det leds ut till recipient. Fosforreduktionen kan förstärkas ytterligare genom att fällningskemikalier doseras direkt på filtren.

Avskiljningen av suspenderad substans och fosfor är mycket god i sandfilter. Normalt ligger halten av den utgående suspenderade substansen runt 1 mg/l och totalfosfor runt 0,1 mg/l.

Den vanliga typen av nedströmsfilter avskiljer partiklar som anrikas i filterbädden. Sandbädden är vanligen 1,5 m djup och kan bestå av några olika sand- och skiffermaterial med olika densitet. Tryckfallet ökar successivt över filtret. Efter ett antal timmar måste filtret spolas rent. Vatten och ibland luft trycks i motsatt riktning mot den normala strömningsriktningen. Partiklar som fastnat i bädden spolas bort och anrikas i vattnet ovanför filterbädden. Detta spolvatten leds antingen till verkets inlopp eller till biosteget. Spolningen sker vanligen en gång per dygn, i regel två till tre gånger efter varandra för att filtren ska bli riktigt rena.

Den totala uppehållstiden i ett reningsverk varierar mellan fyra-fem timmar för ett enkelt reningsverk upp till något dygn eller mer för verk med utbyggd kväverening, vilket kräver lång uppehållstid i det biologiska steget. När det renade avloppsvattnet lämnar reningsverket har mängden partiklar (mätt som suspenderade ämnen) minskat med upp till 99 procent. Organiskt material har i bästa fall också minskat med 99 procent mätt som BOD_7 (något mindre om man i stället mäter COD). Fosforreduktionen kan uppgå till 98 procent och av kvävet kan över 80 procent ha försvunnit om verket drivs med kväverening.

Det renade avloppsvattnet leds om möjligt ut långt från stranden och på stort djup. Därmed blir utspädningen stor och risken för smittspridning minimeras. I Sverige kloreras inte längre renat avloppsvatten (Lind, 2004).

Slambehandling

Målet med slambehandlingen är att ta hand om det slam som avskiljs i vattenbehandlingslinjen. Primärslam och biologiskt överskottsslam ska stabiliseras och vatteninnehållet i slammet måste minskas. Slutligen ska slammet praktiskt kunna transporteras bort från reningsverket.

Slambehandlingen börjar i allmänhet med att primär- och överskottsslam förtjockas så att torrsubstanshalten (TS-halten) ökar. Primärslammet pumpas från försedimenteringen till förtjockning eller direkt till slamstabilisering. Det biologiska överskottsslammet tas ofta ut ur returslamflödet från aktivslamsteget och pumpas till förtjockning.

Slammet kan förtjockas enligt tre metoder, gravitations- eller flotationsförtjockning eller genom centrifugering. Syntetiska polymerer sätts ibland till för att bättre flocka (klumpa ihop) partiklarna. Den gravimetriska förtjockaren är den allra vanligaste typen av förtjockare. Slammet tillåts sedimentera i förtjockaren, varvid bräddvattnet leds tillbaka till verkets inlopp.

Förtjockningscentrifuger för biologiskt överskottsslam blir allt vanligare. Med centrifugering kan TS-halten i bästa fall höjas kraftigt, från 0,5 procent till 8 procent utan tillsats av polymerer. Vanliga förtjockare gör att TS-halten ökar till 2-3 procent.

Slamstabilisering – rötning

En vanlig stabiliseringsmetod är rötning i rötkammare. Vid rötning bryts delar av det organiska materialet i slammet ner i anaerob (syrefri) miljö till metangas och koldioxid. I ett stabilt slam har också de störande lukterna från slammet eliminerats och en stor del av de patogena bakterier och virus som finns i slammet avdödats.

Det kalla slammet från förtjockarna värmeväxlas med det från rötkammaren utgående färdigrötade varma slammet. Temperaturen hålls vid rötning vanligtvis runt 35°C. En ovanligare variant är att röta slammet vid högre temperatur, 50-55°C. Rötkammaren har en uppehållstid på minst 15 dygn. Rötningen innehåller tre huvudprocesser:

1. Hydrolys av organiskt material
2. Syrajäsning
3. Metanbildning

Den tredje processen är den ömtåligaste och kräver hög temperatur.

Den bildade gasen som kallas biogas är mycket energirik. Den består av 65-70 procent metan och resten i huvudsak koldioxid. Gasen samlas upp i en gasklocka och används som bränsle för uppvärmning, produktion av elektrisk energi och värme i en intern kraftvärmeanläggning. Efter rening, i vilken koldioxiden tas bort, används biogasen även som fordonsbränsle. Tack vare gasen klarar reningsverken sin uppvärmning själva, en viss del av sin elförsörjning samt en del transporter med egna biogasdrivna bilar. Gasutbytet är ca 35 liter per ansluten person och dygn. Av ett kilo tillförd organisk substans bildas 500-700 liter biogas. I flera av landets större reningsverk tillförs rötbara material direkt till rötkammaren i syfte att öka produktionen av biogas. Fett från restaurangers fettavskiljare ger ett bra tillskott av biogas.

Efter rötning avvattnas det rötade slammet i centrifuger, silbandspressar eller med annan utrustning. Polymer tillsätts för att hålla ihop slampartiklarna under processen, vilket underlättar avvattningen och ökar TS-halten. På det sättet kan man uppnå över 30 procent torrsubstans. Slammet blir lättare att hantera och får samma konsistens som fuktig jord. Återstoden av vattnet är hårt bundet till partiklarna och kan avskiljas med torkning.

Av ekonomiska skäl drivs centrifugerna så att torrsubstanshalten blir så hög som möjligt. En ökad halt torrsubstans ger minskade volymer och därmed lägre transportkostnader.

Rejektvattnet från slamavvattningen leds tillbaka in i reningsverket vid inloppet. Det innehåller förutom partiklar en hög halt ammoniumkväve och utgör 15-20 procent av totalmängd inkommande ammonium.

Separation av ämnen med olika egenskaper

Till reningsverket kommer ämnen med olika egenskaper, lösta, partikelbundna, vattenlösliga och fettlösliga ämnen. Reningsverkets olika steg tar hand om ämnen på olika sätt. En del separeras bara från vattenfasen, andra bryts ned, helt eller delvis. Flyktiga ämnen avgår till luften. Generellt sett försöker man avskilja så mycket som möjligt i partikelform. Separationen sker i huvudsak gravimetriskt, med sedimentering. Försedimentering, mellansedimentering och slutsedimentering är de stora separationsstegen i ett reningsverk och det separerade materialet utgör det vi kallar slam.

Ett viktigt fysikaliskt faktum är att i stort sett inget svårnedbrytbart material faktiskt försvinner i ett reningsverk. Ämnen som inte bryts ned hamnar i antingen atmosfären, slammet eller vattenrecipienten. De flesta tungmetaller och klassiska miljögifter, som t.ex. PCB, adsorberas till partiklar och fördelar sig därmed till slamfasen. Endast några få procent följer med det renade avloppsvattnet ut i recipienten.

Lösta ämnen reduceras i huvudsak i den biologiska reningen om de är lättnedbrytbara. Undantaget är fosfor som fälls ut kemiskt, med metallsalt. Lösta ämnen binds också till partiklar och kan då följa med slammet till rötning.

På riktigt stora reningsverk filtreras det renade avloppsvattnet genom en sandbädd innan det släpps ut i recipienten. Filtret har som viktigaste uppgift att avskilja ytterligare partiklar, och därmed partikelbundna ämnen.

Mängden flytande material, som t.ex. oljor och fett, är relativt liten efter passagen av gallret vid reningsverkets början om gallret har liten spaltvidd. Hydrofoba ämnen, främst fett, avskiljs i vissa verk i ett fettfång. Annars ansamlas den lilla mängden fett på en liten del av vattenytan vid försedimenteringen, och avlägsnas via flytslamrännor. Flytslammet leds ofta till slambehandlingen. Fetter bryts bäst ned i rötprocessen och ger då relativt mycket biogas.

Slammet – ett kontroversiellt jordförbättringsmedel

Efter det att slammet avvattnats kan det användas som jordförbättringsmedel. Det innehåller både växtnäring, som kväve och fosfor, och stora mängder mullbildande organiskt material och är utmärkt som gödsel både för åkrar, energiskog och vid jordtillverkning. Slammet används också på deponier som inblandning i mellanskikt och som sluttäckning. Slammet från Henriksdals reningsverk i Stockholm används för att återställa stora markområden efter gruvbrytning i Aitik utanför Gällivare. Några kommuner förbränner slammet tillsammans med hushållsavfall och kan på så sätt ta tillvara energivärdet i slammet.

Om slammets näringsämnen ska kunna användas i ett kretslopp måste innehållet av tungmetaller och organiska miljöfarliga ämnen vara mycket

lågt. Kvaliteten på slammet kontrolleras noga och i många kommuner måste slammet godkännas för spridning på jordbruksmark i s.k. slamsamråd där representanter för bland annat miljömyndigheter, konsumenter, Naturskyddsföreningen och LRF sitter med. Under de senaste åren har slammets innehåll av skadliga ämnen debatterats mycket och slamspridning på åkermark har i det närmaste upphört.

En öppning för slamspridning finns inom det s.k. ReVAQ-projektet, ren växtnäring från avlopp, där sex kommuner i dag deltar och ytterligare några har visat intresse (www.revaq.se). Projektet är ett samarbete mellan kommunala VA-verk, livsmedelsindustrier, lantbrukets organisationer, miljörörelsen samt konsument och handel och syftet är att klarlägga om användningen av de vattenburna avloppssystemen kan utvecklas så att slam från dessa system kan användas på odlad mark i ett hållbart perspektiv i enlighet med de nationella miljömålen.

För de deltagande reningsverkens del innebär projektet en mängd åtaganden förutom att gällande lagstiftning naturligtvis måste uppfyllas. Bland annat måste ett aktivt arbete ske med begränsning av föroreningar vid källan, slammet måste hygieniseras så att det inte finns någon risk för smittspridning, jordbruksmarkens innehåll av tungmetaller ska kontrolleras före slamspridning, kvoten kadmium/fosfor i slammet måste redovisas och slammet ska certifieras av oberoende part. Uppfylls kraven i ReVAQ-överenskommelsen får slammet spridas på åkermark och år 2003 spreds ReVAQ-slam på ca 1200 ha (Hansson, 2004).

Slammets innehåll av tungmetaller har analyserats regelbundet under drygt 30 år, och de senaste 12 åren har också en del organiska miljögifter analyserats. Under denna period har avsevärda förbättringar skett. Kadmiumhalten har till exempel minskat med ca 96-97 procent jämfört med halten i början på 1970-talet och kvicksilverhalten har minskat med 92-93 procent. Även de organiska indikatorämnen som mäts (PCB, PAH och nonylfenol) har minskat.

Nya tekniker för att ta tillvara näringsämnena i slam testas för närvarande på flera håll. Genom superkritisk oxidation eller våtkemiska metoder kan framför allt fosfor, men också andra ämnen, återvinnas från slammet. Andra metoder siktar på att utvinna fosforn ur askan efter slamförbränning.

Reningsverk och läkemedelssubstanser – ett komplicerat förhållande

De kommunala reningsverken är konstruerade för att rena avloppsvatten från hushåll. Från andra verksamheter i samhället ställs krav på att avloppsvattnet har ”hushållskaraktär” om det ska få släppas till det kommunala reningsverket. Anslutna industrier har därför ofta interna reningsverk och utjämningstankar innan avloppsvattnet släpps till avloppsnätet.

Forskning pågår om reningsverkens betydelse och funktion när det gäller reduktion av läkemedelssubstanser. Generellt sett varierar reduktionen stort mellan olika ämnen. Helt klart är att reningsverken inte är konstruerade för att bryta ned alla typer av läkemedelssubstanser. Alternativt, och mer rättvist, kan sägas att läkemedlen inte är formulerade så att de kan brytas ned i reningsverken!

Aktiva substanser från läkemedel utsöndras oftast ur kroppen som vattenlösliga metaboliter eller konjugat. Om de inte är biologiskt nedbrytbara kommer de att hamna i det utgående avloppsvattnet, såvida inte konjugaten spräcks i någon av reningsverkets processer och den fettlösliga modersubstansen återbildas. Det finns exempel på vissa antibiotika, s.k. fluorokinoloner, som visat sig vara mer partikelbundna än vad man kunde räkna med utifrån deras fysikalisk-kemiska egenskaper och därmed återfinns de också i högre grad i slammet (Johansson et al., 2003).

Det kommer ibland larm om ökad antibiotikaresistens. I den biologiska reningen finns ett stort antal bakterier av olika släkten. Antibiotikaresistens torde kunna överföras mellan bakterier. Även här fordras mer forskning för att konstatera om resistens överförs och i så fall om bakterierna är livsdugliga i den yttre miljön. Reduktionen av alla sorters bakterier är dock stor över reningsverkets processer (>99,9 procent, eller från 10^{11} till 10^{5} /100 ml).

Generellt kan sägas att utvecklingen av reningsverken med alltmer avancerad rening har givit bättre reningsresultat. Det är sannolikt i första hand i den biologiska reningen som läkemedelssubstanser reduceras. Införandet av biologisk kvävereduktion har ökat möjligheterna att bryta ned organiska ämnen, eftersom en längre uppehållstid i reningsverket ger bättre rening. Detta gäller även för läkemedelsubstanser. Exempelvis har studier av östrogena effekter i avloppsvatten visat att de reduceras bättre ju

längre kontakttiden är i den biologiska reningen (Svensson et al., 2003). Reningsverk ser olika ut i olika delar av landet. Därför kan reduktionen av läkemedelssubstanser också variera.

Urinsortering (urinseparering) diskuteras som en framtida lösning för att återföra näringsämnen från människa till jordbruk. Här är det extra viktigt att uppmärksamma hur läkemedelssubstanser riskerar att spridas till miljön, de utsöndras ju oftast via urinen.

Föroreningarna måste stoppas vid källan

Det bästa sättet att få slam och renat avloppsvatten fritt från tungmetaller och organiska miljögifter är att begränsa dem vid källan, det vill säga att på olika sätt se till så att de aldrig når avloppet. När de väl blandats med avloppsvatten är de mycket svårare att få bort även om man skulle utöka reningsprocesserna med ytterligare reningssteg. Kemikalierna är starkt utspädda i de enorma mängder avloppsvatten som reningsverken hanterar.

Det finns flera viktiga skäl att få bort oönskade ämnen, helst redan i produktionsstadiet. Förutom att recipienten skyddas och slammet kan ingå i kretsloppet och användas som jordförbättringsmedel, så är det förmodligen en framgångsrik strategi för att nå riksdagens miljömål Giftfri miljö. Det är inte bara via reningsverken som ämnen från kemikalier, läkemedel och varor sprids i miljön. Kemikalier förångas från byggmaterial, textilier, plaster etc. och sprids direkt ut i omgivande luft, dagvatten för med sig lösta bilavgaser och partiklar eroderade från däck och asfalt.

Även reningsverkets personal och processer behöver skyddas från giftiga ämnen. Hjärtat i reningsprocessen är den biologiska reningen som består av naturligt förekommande bakterier och mikroorganismer. De kan lätt slås ut av giftiga kemikalier. Kvävereningen är särskilt känslig och kan förbli utslagen i veckor.

Genom att bedriva tillsyn hos industrier och andra verksamheter som är anslutna till avloppsnätet och ställa krav på förbehandling eller lokal rening av avloppet och på företagens kemikalieval, har tillförseln av många tungmetaller och organiska ämnen minskat radikalt. Det är svårare att begränsa tillförseln av ämnen som härrör från diffus spridning, till exempel mjukgörare och flamskyddsmedel som urlakas från elektronikprodukter

och byggmaterial, eller av kemikalier som är direkt ämnade att hamna i avlopp, till exempel tvättmedel och hygienprodukter. Ett sätt är att informera allmänheten om att välja produkter som är miljömärkta med till exempel Svanen eller Bra miljöval och att aldrig hälla kemikalier i avloppet.

VA-lagen är användbar i arbetet med att begränsa tillförseln av oönskade ämnen. Den säger att reningsverken inte behöver ta emot vatten, vars sammansättning avviker från vanligt hushållsspillvatten. Andra viktiga verktyg är produktvalsregeln och försiktighetsregeln som båda är inskrivna i Miljöbalken.

När det gäller läkemedel är det inte alltid lika lätt att använda dessa verktyg. Vi är tvungna att acceptera användningen av vissa preparat och att de eller deras metaboliter når avloppssystemen, men det går åtminstone att förhindra att oanvända läkemedelsrester hamnar i toaletten eller i vasken. Där spelar Apoteket en viktig roll i uppsamling av överblivna läkemedel.

Nya reningsprocesser

Forskning pågår om kompletterande rening av redan renat avloppsvatten. Kanske kan det bli möjligt i framtiden att bygga på extra reningssteg för att avlägsna en del av de substanser ur utgående avloppsvatten som den nuvarande reningsprocessen inte klarar av att ta bort. Läkemedel är en viktig grupp, men det finns också andra kemikalier vars halter skulle minska via sådana komplement. Troligen kommer det dock att behövas ett helt batteri av olika separations- eller oxidationstekniker för att helt befria avloppsvattnet från oönskade ämnen, och ännu så länge vet vi för lite för att det ska vara motiverat att investera i sådan relativt dyrbar teknik. Och det är viktigt att poängtera att den andel av ämnena som ansamlas i slammet inte reduceras med denna teknik.

Den bästa vägen att gå för miljön i stort är att produktionen av ämnen som inte passar i kretsloppet upphör och användningen av kemikalier i vårt samhälle anpassas till vad reningsverk och recipient klarar av.

Källförteckning

Cronström, A (1986). Vattenförsörjning och avlopp, Stockholms tekniska historia.

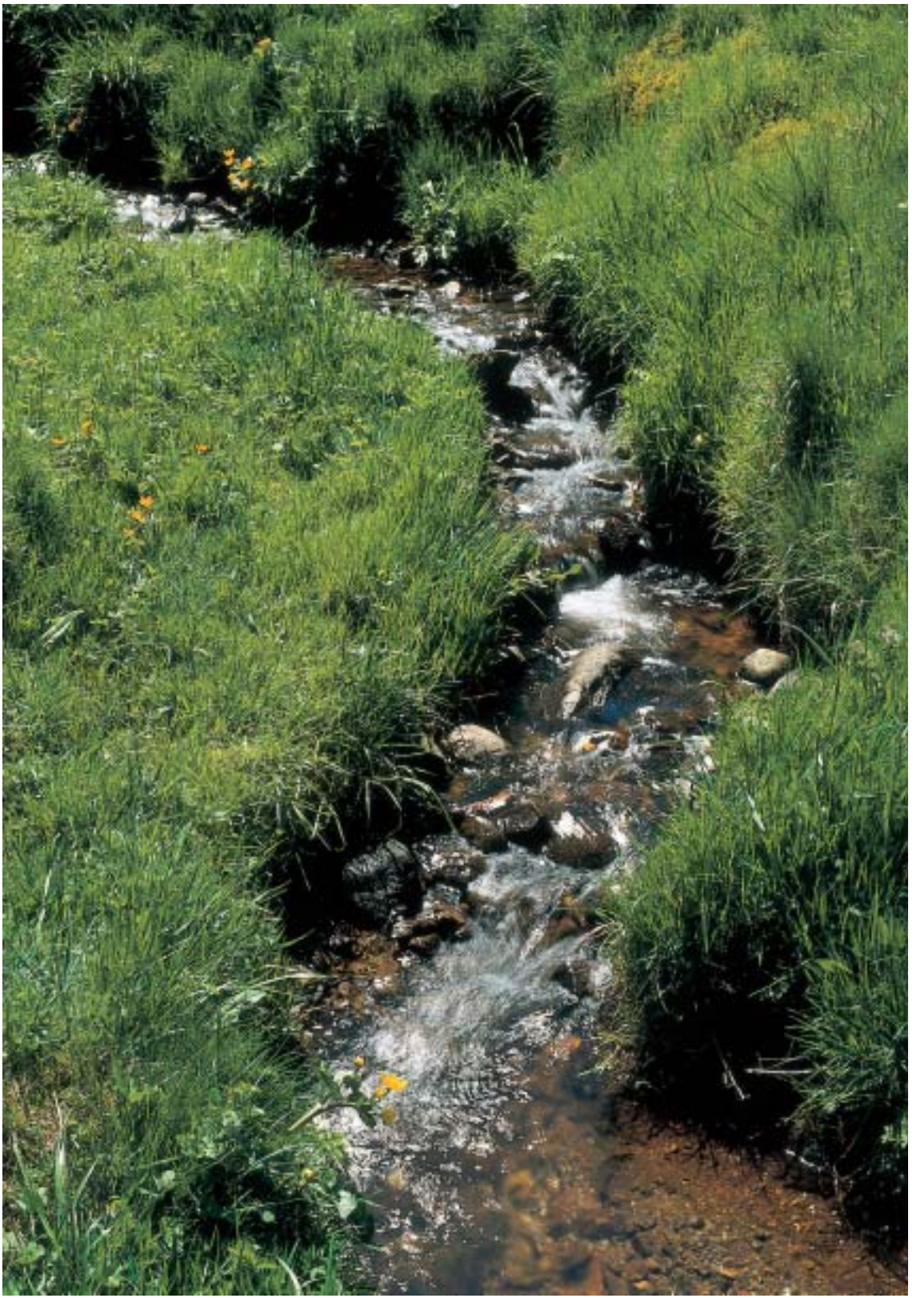
Hansson B, Envisys AB. Personligt meddelande (2004).

Johansson M, Lindberg R, Wennberg P, Tysklind M (2003). Screening av antibiotika i avloppsvatten, slam och fisk under 2002/2003. Rapport, Umeå Universitet.

Lind A, Svenskt Vatten. Personligt meddelande (2004).

Svensson A, Allard A-S, Ek M (2003). Removal of estrogenicity in Swedish municipal sewage treatment plants, Water Research 37, 4433-4443.

http://www.revaq.se



3 Läkemedels spridning i mark och vatten

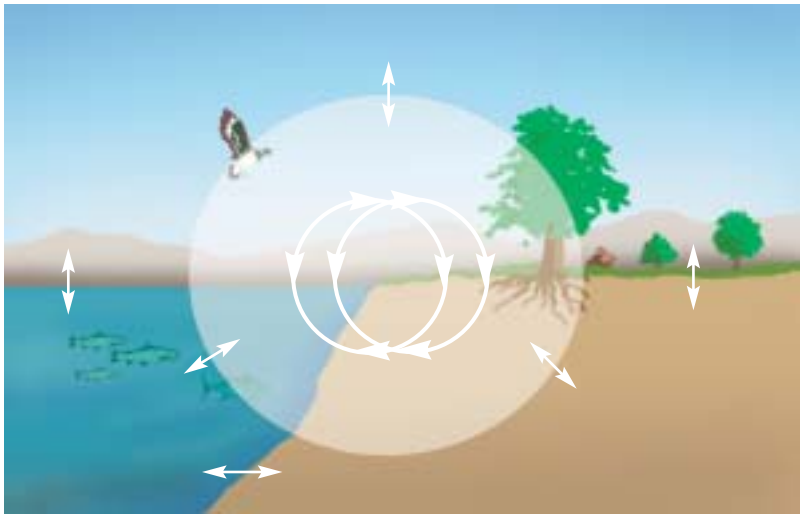
Mats Tysklind, Jerker Fick, Umeå universitet och Roland Kallenborn, Norsk Institutt for Luftforskning

Det naturliga samspelet i miljön

De senaste tio åren har förbättrad analytisk instrumentering och förfinade metoder gjort det möjligt att detektera en mängd nya typer av kemikalier i miljön (Kümmerer, 2001). Bland annat har läkemedel och hygienprodukter (PPCP, på engelska: Pharmaceuticals and Personal Care Products) påträffats i olika miljöprover. Påvisandet av läkemedel i miljön har startat diskussioner om begreppet ”miljögifter” eller ”miljöföroreningar”. Generellt kan miljögifter beskrivas som oönskade kemiska ämnen i naturen, som bryts ner långsamt och har en negativ påverkan på olika organismer. Utifrån en sådan vid definition skulle rester av läkemedel och diverse hygienartiklar i miljöprover också inkluderas i begreppet miljögifter.

När man ska diskutera spridning av miljögifter är det bra att utgå från det naturliga samspelet i miljön. Generellt kan man beskriva processer i miljön som ett samspel mellan fem olika sfärer, nämligen atmosfären, geosfären, hydrosfären, biosfären och antroposfären, se illustration på nästa sida.

Atmosfären är det tunna skiktet av gas som omger vår planet och det är här som den mest effektiva nedbrytningen av kemiska ämnen sker tack vare solens energi. Atmosfären är också effektivast på att sprida kemiska ämnen över stora ytor p.g.a. luftströmmarna. Geosfären är marken vi står på och hydrosfären är de hav och sjöar som täcker 70 procent av jordens yta. Biosfären är ett samlingsnamn på allt levande på jorden, växter såväl som djur. Antroposfären är resultatet av mänsklig påverkan, människorna själva är en del av biosfären.



Ett ständigt samspel mellan fem olika sfärer: atmosfären, geosfären, hydrosfären, biosfären och antroposfären.

Dessa olika sfärer är sammanlänkade och helt beroende av varandra. Sammansättningen ändras också konstant och olika organiska och oorganiska ämnen förflyttas ständigt via en mängd kopplade reaktioner. För att belysa det hela med ett exempel: avgasröret på en bil (del av antroposfären) släpper ut en mängd kolbaserade kemiska föreningar i atmosfären. Dessa kemiska föreningar bryts förr eller senare ner av solljus och reaktiva föreningar. Många av ämnena bryts ner till koldioxid och vatten. Den nybildade koldioxiden kan antingen tas upp av växter (del av biosfären) eller lösa sig i havet (del av hydrosfären) där det kan bildas karbonater (som blir en del av geosfären).

Hur ett kemiskt ämne fördelar sig i de olika sfärerna styrs helt och hållet av dess kemiska egenskaper. De tre egenskaper som har störst påverkan är:

Nedbrytning. Hur snabbt ett ämne bryts ner och vad som bildas vid nedbrytningen. Bryts ämnet ner snabbt, så hinner det inte komma så långt från utsläppskällan. Bildas metaboliter kan dessa också påverka miljön även om de har helt andra egenskaper än ursprungsämnet.

Flyktighet. Hur flyktigt ett ämne är, d.v.s. hur lätt det har att övergå i gasfas, avgör hur mycket som kommer att kunna transporteras och reagera i atmosfären.

Vattenlöslighet. Hur lätt det är att lösa ett ämne i vatten. Vattenlösliga ämnen återfinns i vattendrag och fettlösliga ämnen kommer att återfinnas i sediment och jord. Fettlösliga ämnen har egenskaper som gör att de kan ansamlas i olika näringskedjor och ha stor effekt på biosfären.

Antropogena miljögifter (d.v.s. miljögifter som uppkommer på grund av mänsklig aktivitet) kan i detta sammanhang beskrivas som kemiska föreningar som kommer från antroposfären och fördelar sig och påverkar ekosystem och reaktioner i de olika sfärerna. Exempel på påverkan kan vara freoners effekt på ozonlagret eller tungmetallers effekt på växtlighet o.s.v. Traditionella miljögifter som t.ex. diklordidenyltikloretan (DDT) och polyklorerade bifenyler (PCB) sprids i miljön genom avsiktlig eller oavsiktlig användning. Dessa ämnen är mycket persistenta, d.v.s. så stabila att det tar lång tid för dem att brytas ner. Halterna i miljön kan därför öka, även om tillförselen är väldigt låg. Deras stabilitet, kombinerat med att de i viss mån är flyktiga, gör att de kan transporteras långa sträckor i atmosfären och därmed kan återfinnas långt bort från de ursprungliga källorna. I själva verket har många av de vanligaste miljögifterna påträffats i prover från extremt isolerade platser (t.ex. Antarktis och Stilla havet), vilket tydligt visar att dessa ämnen är ett globalt problem (t.ex. Lohmann et al., 2001).

Spridning av läkemedel

När man ska beskriva spridningen av ett miljögift är det en rad faktorer man behöver känna till, däribland hur utsläppskällorna ser ut. Här särskiljer sig läkemedel från de mer traditionella miljögifterna genom att utsläppet är mer diffust. Det största flödet av läkemedel ut i miljön kommer från människor som använder dessa läkemedel. Läkemedlen utsöndras antingen oförändrade eller som metaboliter i avföring och urin och transporteras till reningsverken, se den schematiska bilden i kapitel 1 över läkemedelsflödet i samhället. De större punktkällorna som finns är sjukhus som släpper ut betydande mängder läkemedel via sitt avlopp. För en del läkemedel är sjukhusen den enda källan, eftersom en del medicinering och ingrepp bara sker där. Joderade röntgenkontrastmedel är ett sådant exempel. Andra punktkällor är t.ex. boskapsuppfödning och fiskodlingar, men alla punktkällor spelar en begränsad roll i det stora globala sammanhanget, även om lokalpåverkan har påvisats. Utifrån detta kan man sluta sig till att de ”hot-spots”, de platser som är mest utsatta, kännetecknas av en stor population läkemedelsanvändare på en liten yta.

Hur läkemedlen sedan beter sig i miljön och vad som händer i ett längre tidsperspektiv, kommer att bero på läkemedlens kemiska och fysikaliska egenskaper. Generellt kan man säga att läkemedel, även om det finns väldigt många olika med olika egenskaper, är mycket vattenlösligare än traditionella miljögifter. Läkemedel är som regel inte heller flyktiga, d.v.s. de kommer inte att återfinnas i atmosfären och därmed inte transporteras några längre sträckor. Den geografiska spridningen av de flesta läkemedel kommer därför att ske genom vattentransport. Denna kombination av utsläppskällor och kemiska egenskaper innebär att reningsverken spelar en central roll, eftersom huvuddelen av läkemedel kommer att passera ett sådant på dess väg ut i miljön på ett helt annat sätt än för de traditionella miljögifterna.

Hur olika läkemedel kommer att fördela sig och uppföra sig i vattenfasen kommer att skilja sig åt, både mellan olika läkemedelsgrupper, men även mellan läkemedel inom samma grupp. Man kan grovt dela in läkemedel och deras metaboliter i tre grupper:

- de som snabbt bryts ner
- de som är vattenlösliga och stabila
- de som är fettlösliga och stabila

Läkemedlen från dessa olika grupper kommer alltså att påträffas på olika platser, eftersom de har olika kemiska och fysikaliska egenskaper. Läkemedel som bryts ner snabbt kommer bara att påträffas nära källorna och bara om de har släppts ut i höga halter. Acetylsalicylsyra är ett exempel på ett sådant läkemedel.

Läkemedel som är både vattenlösliga och stabila kommer att passera reningsverk mer eller mindre oförändrade och spridas ut i omgivande vattendrag. Bezafibrat och andra blodfettsänkande läkemedel är exempel på denna typ av läkemedel.

Läkemedel som är fettlösliga och stabila kommer att binda till t.ex. slam i reningsverk. Flurokinoloner (en grupp antibiotika) är exempel på sådana läkemedel.

Många forskargrupper har börjat studera i detalj hur spridningen och fördelningen av de enskilda läkemedlen påverkas av olika faktorer och egenskaper. Det grundläggande problemet är att läkemedel som grupp skiljer sig även här markant åt ifrån de mer traditionella miljögifterna. Den kunskap man har om hur t.ex. PCB och dioxiner sprider sig kan bara i begränsad omfattning överföras till att tillämpas på läkemedel. I nuläget finns det många och stora frågetecken inom detta fält.

Var har man då hittat läkemedel?

Läkemedel finns i mycket låga halter i miljön. Typiska uppmätta halter är 1ng-1mg per liter, och oftast återfinns de i komplexa miljöprover, som t.ex. avloppsvatten. Detta ställer mycket stora krav på analysmetoderna. Tekniska förbättringar på senare tid, t.ex. förfinade detektions- och separationsmetoder, har gjort det möjligt att leta efter lägre halter och fler läkemedel i miljön. Fortfarande finns dock inga analysmetoder för ett flertal av de läkemedel som teoretiskt kan finnas i miljön, vilket gör det omöjligt att påvisa dem i nuläget. Det forskas mycket inom detta område och för närvarande kommer det en strid ström med nya förbättrade metoder. I nuläget finns det bra analytiska metoder för att detektera ca 100 olika läkemedel i miljön. I de större undersökningar som gjorts har man visat att man hittar ca 50-75 procent av de läkemedel man letar efter (Daughton and Ternes, 1999, Kolpin et al., 2002, Dębska et al., 2004). Geografiskt har de flesta undersökningar utförts i USA, Tyskland, Schweiz, Danmark, Nederländerna och Frankrike och mest i tätbefolkade områden. Men läke-

medel har även påträffats mitt i Nordsjön (Buser et al., 1998) och man har hittat antibiotikaresistenta bakterier i Antarktis (Alam and Singh, 2002), vilket antyder att läkemedel i miljön redan är ett globalt miljöproblem.

Grundvatten

Rapporter om läkemedel i grundvattnet är än så länge få och de flesta undersökningarna har visat att läkemedlen kommer från deponier eller andra punktkällor och därför är geografiskt begränsade. Men både diklofenak, ett smärtstillande/inflammationsdämpande läkemedel, och klofibrinsyra, en metabolit av det blodfettsänkande läkemedlet klofibrat, har påvisats i grundvatten utan att man kunnat visa på en enskild källa. Klofibrinsyra anses vara en av de mest persistenta läkemedelsresterna och kan fortfarande påträffas i olika miljöprover trots att klofibrat har dragits tillbaka från marknaden (Buser et al., 1998; Zuccato et al., 2000).

Dricksvatten

Myndigheterna har varit passiva på det här området. Trots en mängd rapporter om olika läkemedel i dricksvatten finns det för närvarande inga direktiv, varken nationella eller internationella, som specifikt berör läkemedel. Det första läkemedlet man hittade i dricksvatten var klofibrinsyra, som en forskargrupp i Tyskland hittade i Berlin för tio år sedan (Stan, 1994). Sedan dess har man påträffat ett flertal läkemedel i dricksvattnet i Tyskland (Ternes, 2001). Några av de läkemedel man påträffat är ytterligare två blodfettsänkande läkemedel, bezafibrat och en metabolit av fenofibrat. Man hittade också fenazon, ett smärtstillande preparat, och karbamazepin, ett läkemedel mot epilepsi. Dessa resultat väckte stor debatt och ledde till att forskargruppen gjorde en utredning om halterna av de påträffade läkemedlen kunde påverka människor. Man visade att dricksvattnet i tyska kranar är säkert att dricka. Halterna man hittat var minst 1 000 gånger (>90 procent var 150 000 gånger) under de terapeutiska doserna och även under gränsvärdena för ett acceptabelt dagligt intag (Webb, 2003). Forskarna betonar dock att man bör undersöka hur människors hälsa påverkas genom att utsättas för låga halter av läkemedel under lång tid (Webb et al., 2003). Man har också påträffat läkemedel i dricksvatten utanför Tyskland. Man hittade t.ex. 17b-estradiol och östriol, två hormonpreparat, i Spanien (McLachan et al., 2001). Olika typer av antibiotika har även detekterats i dricksvatten i USA (Ye et al., 2004).

Vattendrag

En rad olika läkemedel har påträffats i undersökningar av olika vattendrag. De flesta studierna har gjorts i Europa och halterna i vattendragen är ca en tiondel av de i behandlat avloppsvatten, d.v.s. 1-100 ng/L (Daughton and Ternes, 1999, Dębska et al., 2004).

Man har letat efter och påträffat läkemedel från många olika användningsområden, men de flesta undersökningarna har fokuserat på följande grupper av läkemedel:

- smärtstillande/inflammationsdämpande läkemedel
- antibiotika
- hormonpreparat
- medel mot högt blodtryck

De smärtstillande/inflammationsdämpande läkemedel man hittat är acetylsalicylsyra (och dess metaboliter), diklofenak, ibuprofen (och dess metaboliter), indometacin, ketoprofen, naproxen och fenazon.

De antibiotika man hittat är; kloramfenikol, erytromycin, linkomycin, roxithromycin och de två fluorokinolonerna ciprofloxacin och norfloxacin. En annan grupp som påträffas ofta är tetracyklinerna som tetracyklin, doxycyklin, oxitetracyklin samt sulfonamider och trimetoprim.

De hormonpreparat man hittar är 17a-estradiol, 17b-estradiol, etinylestradiol, mestranol, 19-noretisteron, progesteron, testosteron och östriol.

De medel mot högt blodtryck man hittat är uteslutande betablockare; betaxolol, bisoprolol, karazolol, metoprolol, propanolol och timolol. USA:s geologiska undersökning presenterade nyligen en av de större mätningar som har gjorts (Kolpin et al., 2002). 139 floder i 30 delstater undersöktes och de påträffade 37 olika läkemedel. Av dessa läkemedel var 12 olika antibiotika och 9 olika hormonpreparat. Halterna man hittade var inte så höga och översteg sällan riktlinjer för dricksvatten eller ekologiska gränsvärden (Kolpin et al., 2002). Ett problem var dock att det saknas riktlinjer och gränsvärden för ett flertal av de påträffade ämnena. I denna undersökning användes fem olika analytiska metoder för att kunna mäta de olika ämnena, vilket kanske ger en antydan om vilka svårigheter man ställs inför när man ska mäta halter av läkemedel i miljön.

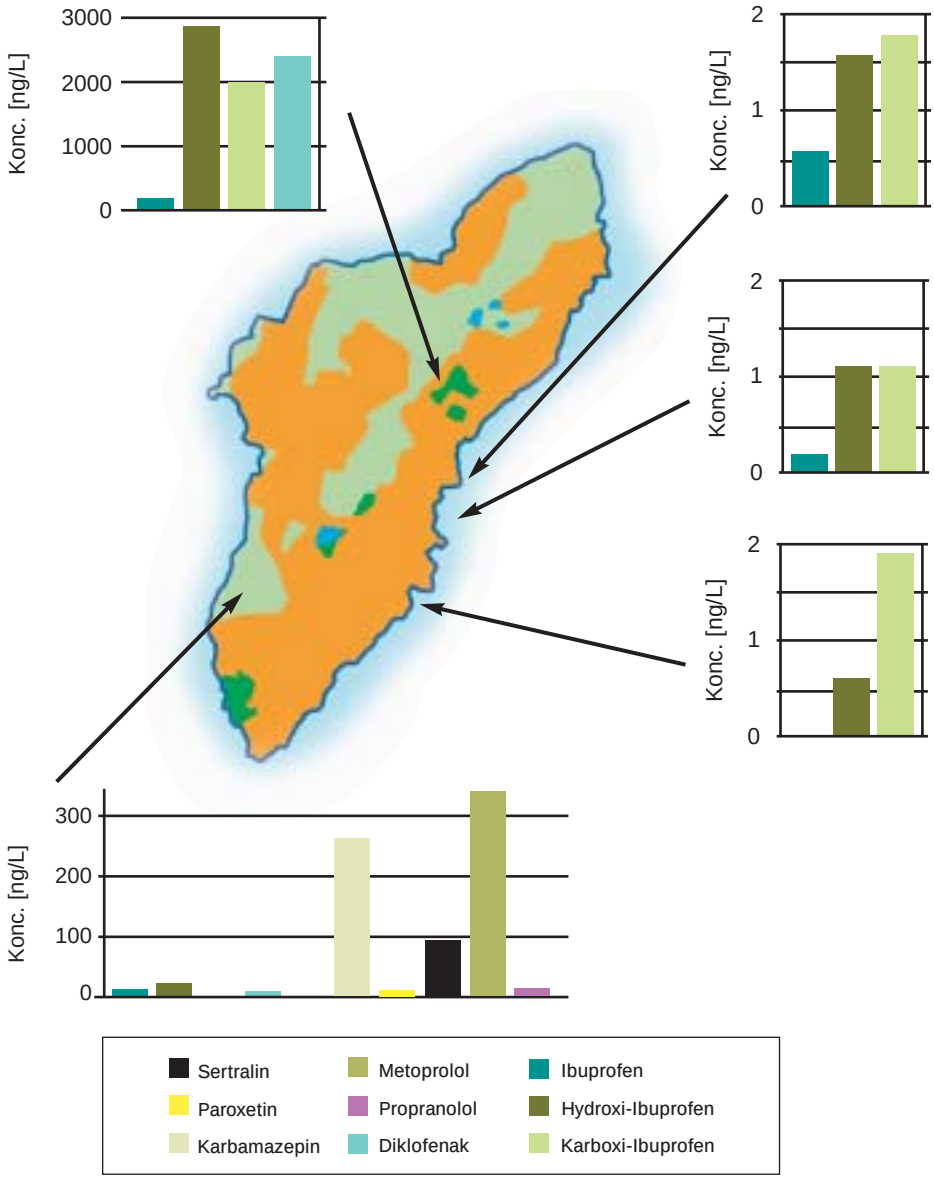
Jord och sediment

Den största källan till läkemedel i jord och sediment anses vara antibiotika och tillväxthormoner som används i jordbruket och inte ifrån mänskliga läkemedelsanvändare (Thiele-Bruhn, 2003). Läkemedlen kommer via betande djur och/eller gödsel direkt på åkermarken. Man har påvisat ett flertal olika preparat för veterinärmedicinskt bruk i gödsel, t.ex. sulfonamider och trimetoprim (Haller et al., 2002), men även andra antibiotika som tetracykliner, aminoglukosider, b-laktamer och makrolider har påträffats (Thiele-Bruhn, 2003). Att detta inte bara är ett lokalt begränsat problem visade en italiensk undersökning tydligt när man påträffade läkemedel som spritts ut över åkermark i en rad italienska vattendrag (Zuccato et al., 2000). Bruket att använda rötat slam från reningsverk i jordbruket har lyft fram frågan om detta kan förorena åkermark med de läkemedel som binder hårt till slam under reningsprocessen (Lindberg et al., 2004).

Mätningar i Norden

Mycket lite har hittills publicerats om förekomsten av dessa ämnen i Norden, men en del nyare undersökningar har påvisat att detta miljöproblem också är relevant här (Läkemedelsverket, 2004). Norska institutet för luftforskning (NILU) hittade ett flertal läkemedelssubstanser både i avloppsvattnet och i havsvattnet omkring Tromsö i Nordnorge (Weigel et al., 2004), se illustration med karta.

Undersökningen påvisade förekomst av antidepressiva läkemedel (sertralin, paroxetin), smärtstillande läkemedel och dess nedbrytningsprodukter (diklofenak, ibuprofen, karboxi-ibuprofen, hydroxi-ibuprofen), betablockare som används vid behandling av hjärt-kärlsjukdomar (metoprolol, propranolol) och antiepileptika (karbamazepin) i avloppsvattnet. Förekomsten av dessa läkemedel visade sig påverkas huvudsakligen av utsläpp från universitetssjukhuset och en psykiatrisk avdelning, se illustrationen på nästa sida. Av dessa ämnena kunde ibuprofen och dess nedbrytningsprodukter även återfinnas i havsvattnet runt Tromsön (Weigel et al., 2004).



Halter (ng/L) av ett antal läkemedelssubstanser i avloppsvatten från en psykiatrisk avdelning (övre vänstra diagrammet) och universitetssjukhuset (nedre vänstra diagrammet) och i havsvatten omkring Tromsö (högra diagrammen).

I Sverige har mätningar av läkemedelsrester i miljön påbörjats och de senaste åren har en del undersökningar publicerats (Läkemedelsverket, 2004). Stockholms läns landsting genomförde en mätning av avloppsvattnet och utsläppsmaterialet där halterna av antibiotika i tre stora reningsverk i Bromma, Henriksdal och Käppala i Stockholm undersöktes (Wennmalm, 2003). Samtidigt undersöktes prover från Mälaren och Saltsjön. Undersökningen hittade bara låga nivåer av de flesta antibiotika i utgående avloppsvattnet (ca 10 ng/L), men med lite högre halter av sulfametoxazol (max 130 ng/L), trimetoprim (max 470 ng/L) och metronidazol (max 80 ng/L). I Mälaren och Saltsjön hittades bara norfloxacin, ofloxacin och trimetroprim och dessa i mycket låga nivåer (max 10 ng/L).

Mätningar har också gjorts vid Reumatikersjukhuset Spenshult där läkemedelshalter i sjukhusets eget reningsverk har studerats. Undersökningen visade att 11 av de 14 läkemedel som man letade efter kunde detekteras i inkommande avloppsvatten. Det läkemedel som hittades i högst halter var ibuprofen (77-116 mg/L). Undersökningen visade också att halterna av läkemedel efter reningsverket var under 1 mg/L. Reningsgraden, andelen av läkemedlet som reningsverket klarade av att ta bort, visade sig variera mellan 0-99 procent för de olika läkemedlen. Halten av 26 olika läkemedel uppmättes i Ryaverken i Göteborg som en del i ett stort EU-projekt med titeln REMPHARMAWATER (Andreozzi et al., 2003). Undersökningen visade att 14 av de 26 läkemedlen kunde detekteras i halter mellan ng-mg per liter. Ibuprofen var det läkemedel som detekterades i högst halt (7 mg/L).

I en annan undersökning av förekomst av antibiotikarester i avloppsvatten från fem olika reningsverk detekterades 11 olika sorters antibiotika i halter mellan ng-mg per liter. Flurokinoloner, trimetoprim och doxycyklin påträffades i samtliga avloppsvattenprover. Resultaten visade att penicilliner och cefalosporiner har korta halveringstider, endast enstaka substanser från dessa grupper kunde detekteras i mindre än hälften av proven (Lindberg et al., 2004).

Referenser

Alam S I, Singh L (2002). Proteolytic heterotrophic bacteria of cyanobacterial assemblage from Schirmacher oasis, Antarctica, capable of growing under extreme conditions. Current Science, 83/8, 1000-1004.

Andreozzi R, Raffaele M, Paxéus N (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. Chemosphere, 50, 1319-1330.

Buser H-R, Müller M D, Theobald N (1998). Occurence of the pharmaceutical drug Clofibric acid and the herbacide Mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. Environmental Science & Technology, 32, 188-192.

Daughton C S, Ternes T A (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? Environmental Health Perspectives, 107, 907-938.

Dębska J, Kot-Wasik A, Namieśnik (2004). Fate and analysis of pharmaceutical residues in the aquatic environment. Critical Reviews in Analytical Chemistry, 34, 51-67.

Haller M Y, Müller S R, McArdell C S, Alder A C, Suter M J-F (2002). Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 952, 111-120.

Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky P F, Ingerslev F, Holten Lützhøft H C, Jørgensen S E (1998). Occurence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review. Chemosphere, 36, 357-393.

Kolpin D W, Furlong E T, Meyer M T, Thurman E M, Zaugg S D, Barber L B, Buxton H T (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. Environmental Science & Technology, 36, 1202-1211.

Kümmerer K [editor] (2001). Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks. Springer-Verlag, .

Lindberg R, Wennberg P, Johansson M (Manuscript 2004). Screening of antibiotic substances in five Swedish Sewage Treatment Plants. In press, Environmental Science & Technology.

Lohmann R, Ockenden W A, Shears J, Jones K (2001). Atmospheric distribution of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans (PCDD/Fs), and nonortho biphenyls (PCBs) along a North-South Atlantic transect. Environmental Science & Technology, 35, 4046-4053.

Läkemedelsverket (2004). Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter, Rapport.

McLachan J A, Guillette L J, Iguchi T Jr., Toscano W A Jr. (2001). Environmental hormones: The scientific basis of endocrine disruption. Annals of the New York Academy of Sciences, 1-142.

Ternes T A (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers; Water Research, 32, 3245-3260.

Thiele-Bruhn S (2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soil – a review. Journal of Plant Nutrition and Soil Science. 166, 145-167.

Stan H-J, Linkerhägner M (1992). Identification of 2-(4-Chlorophenoxy)-2-methyl-propionic acid in groundwater with GC-AED and GC-MS. Vom Wasser 79, 75-88.

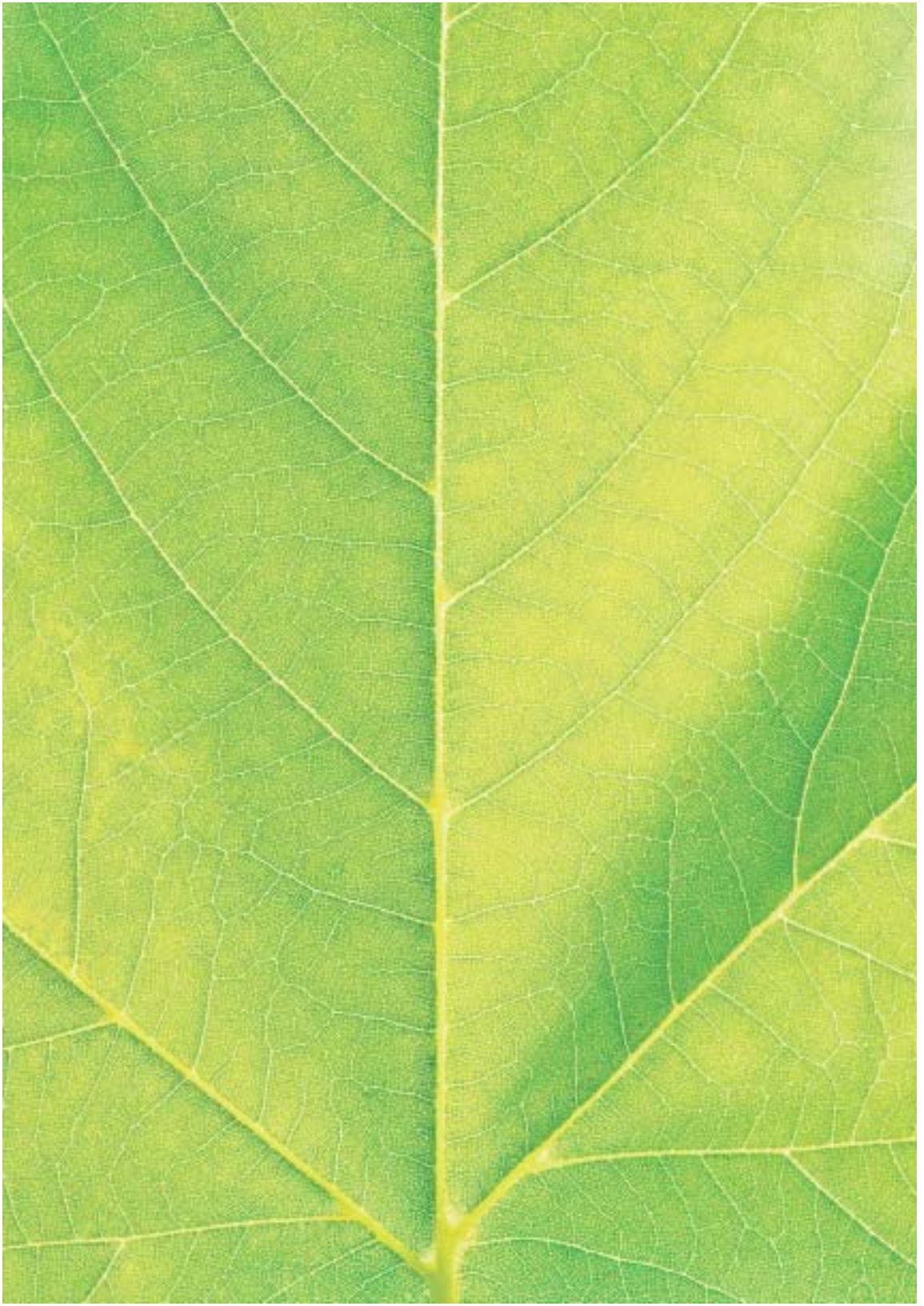
Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K (2003). Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. Toxicology Letters, 142, 157-167.

Weigel S, Jensen E, Kallenborn R, Kuhlmann J, Thoresen H, Hühnerfuss H (2004). Pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/ Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. Chemosphere 56/6, 583-592.

Wennmalm Å (2003). Miljöredovisning 2003 Stockholm läns landsting, rapport.

Ye Z, Weinberg H S, Meyer M T (2004). Occurrence of antibiotics in drinking water. 4th International Conference on Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Chemicals in Water, Minneapolis, USA. 138-142.

Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. Lancet, 355, 1789-1790.



4 Ekotoxikologi

Magnus Breitholtz och Bengt-Erik Bengtsson, Stockholms universitet

Ekosystem

För att skydda vår miljö mot oönskade effekter av kemikalier utförs miljöriskbedömningar. Med andra ord görs en bedömning av risken av kemikaliers närvaro i miljön. Ett tämligen vagt begrepp kan tyckas:

- Vilken miljö är det vi vill skydda?
- För vem eller vilka är det en risk att kemikalien finns i miljön?
- Med vilken inneboende felmarginal (eller risk) görs bedömningen?

Ja, frågorna som omgärdar miljöriskbedömningar är ofta många och för den oinvigde svåra att besvara. Vår målsättning med följande text är därför att försöka svara på dessa frågor samt tydliggöra och förenkla begrepp, definitioner och samband som är av betydelse för miljöriskbedömningar.

I dagens samhälle används begreppet *miljö* i olika sammanhang. Den miljö som vi kommer att diskutera här är primärt ett samlande begrepp för de djur och växter som omger oss. Sekundärt omfattar miljön också samspelet mellan dessa djur och växter, d.v.s. det som vi i skolan har lärt oss känna som *ekologi*, och som omfattar det livsviktiga energiflöde som tar sin början hos de växter (producenter) som genom fotosyntesen omvandlar solens ljus till glukos, vilket i sin tur utnyttjas av djur (konsumenter) högre upp i näringsväven (SFM, 1992). Men miljö omfattar också den fysiska miljö som djuren och växterna lever i samt de kretslopp av t.ex. syre, kol och kväve som gör att de kan växa och föröka sig. För att tydliggöra vad det är vi vill skydda kanske vi därför borde byta ut ordet miljö mot *ekosystem*, som är just en sammanfattande definition av biologiska samhällen och dess icke-biologiska omgivande miljöer. De biologiska samhällena är uppbyggda av populationer av olika arter, som i sin tur be-

står av individer från respektive art. Varje individ av en art konkurrerar inbördes om föda och livsutrymme för att kunna leva vidare och fortplanta sig. Populationer inom och mellan arter gör likaså. I naturen råder alltså en ständig konkurrens, där starka individer överlever och för vidare sina anlag till kommande generationer. Denna naturliga selektion leder till att populationer antingen anpassar sig till rådande förhållanden, migrerar eller dör ut (Ulfstrand, 1996). Evolutionen eller naturen har sin gång brukar vi i dagligt tal säga. Den miljö vi vill skydda är alltså en mångfald av ekosystem, som inbördes eller påverkade av varandra är i ständig utveckling för att anpassa sig till förändrande miljöbetingelser. Under de senaste århundradena har dock många populationer, samhällen och ekosystem haft svårt att anpassa sig till de snabba och ofta allvarliga förändringar som vårt industrialiserade samhälle har medfört. Evolution, som Darwin en gång såg det, är en långsam process där den naturliga selektionen verkade i det tysta generation efter generation, århundrade efter århundrade, årtusende efter årtusende (Uddenberg, 2004). Evolution, som vi ser det idag, har alltså även kommit att innefatta en ”teknisk selektion”, som verkar parallellt med den naturliga, men över ett betydligt kortare tidsperspektiv än tidigare.

Som alla förstår har vi antagit en stor utmaning när vi säger att vi ska skydda miljön eftersom antalet ekosystem är nära nog oändligt, och där varje system har sin egen karaktär, funktion och flöde av energi. Det som är en regel på land kan fungera på ett helt annat sätt i havet och på ytterligare ett annat sätt i ett sötvattensystem, såsom en sjö eller en å. Denna mångfald gör det givetvis praktiskt och ekonomsikt omöjligt att skydda alla arter, populationer, samhällen och ekosystem, trots att vi har satt upp miljömål om bevarad biologisk mångfald, som omfattar såväl artrikedom som antalet individer inom varje art (Naturvårdsverket, 1994). Vad ska vi då inrikta oss mot att skydda? Kanske är denna fråga den mest omdiskuterade och svåra frågan att svara på inom ramen för miljöriskbedömning. Historiskt sett har vi starkt inriktat oss mot att bevara arter högt upp i näringsväven. En tumregel har då varit (och är i stor utsträckning fortfarande) att ju mer lik människan en art är rent fysiologiskt, desto större är anledningen att skydda arten. Detta trots att vi vet att ekosystem består av olika organisationsnivåer, där olika organismer har specifika roller och där inte nödvändigtvis de största eller vackraste har nyckelfunktioner i systemet. Tänk t.ex. på att utan alger och växter skulle vi vara utan livs-

uppehållande energi från solen. Utan små insekter, kräftdjur och fiskar skulle denna energi inte kunna transporteras vidare i näringsväven och slutligen kunna utnyttjas av oss människor. Vår önskan är alltså att bevara dagens mångfald av arter och att skydda våra ekosystem, men av praktiska och ekonomiska skäl kan vi inte göra det fullt ut. Häri ligger den risk vi tar med att förenkla och generalisera, vilket vi gör när vi väljer ut ett mycket begränsat antal representanter för ekosystemens innevånare, som vi sedan använder för att studera hur de påverkas av våra utsläpp.

Giftighet

Att en kemikalie är giftig betyder att den ger upphov till negativa biologiska effekter i celler, organ, vävnader eller fysiologiska system, vilket kan leda till sjukdomar, kroniska skador och i värsta fall döden. Även om det ibland brukar sägas att det endast är dosen som avgör om en kemikalie är ett gift eller inte, så finns det idag förfinade förklaringar till vad som är giftigt och vad som inte är giftigt (SFM, 1992). Exempelvis kan man med dagens biokemiska och genetiska metoder öka upplösningen för vilka verkningsmekanismer som ligger bakom en giftig respons. Andra viktiga faktorer som styr en kemikalies giftighet är dess upptag, fördelning i kroppen samt hur effektivt den avgiftas av densamma. Ibland kan denna ”avgiftningsprocess” ge upphov till metaboliter (omvandlingsprodukter) som är giftigare än moderssubstansen. I stora drag sker dessa processer på liknande sätt i olika arter, men även små evolutionära skillnader kan leda till att två närstående arter uppvisar motsatt respons som svar på exponering för en kemikalie. Detta utnyttjas exempelvis för insektsbekämpning inom jordbruk och skogsbruk, där gifter designas för att ha en effekt i målorganismer, men inte i organismer som kan tänkas vara av positiv betydelse för den miljö i vilken bruket bedrivs. Man skiljer vidare mellan akut och kronisk giftighet. Akut giftighet uppträder vanligtvis efter en kort tids exponering för en hög dos eller koncentration av en kemikalie och har nästan alltid dödlig utgång. Kronisk giftighet uppträder å andra sidan efter en lång tids exponering för en låg dos eller koncentration. Även här kan följden bli döden, men oftast studerar man subletala effekter, som störd fortplantning eller utveckling, i tester med kronisk exponering.

Det finns en rad olika verkningsmekanismer, direkta eller indirekta, som gör kemikalier giftiga (SFM, 1992). De kan binda till molekyler, som nukleinsyror (DNA och RNA), lipidmembran, hormoner samt protein och

antingen förstöra molekylen eller förändra dess struktur, vilket i sin tur leder till förändrade fysiologiska funktioner. I andra fall kan en kemikalie binda till receptorer eller transportprotein avsedda för t.ex. hormoner och på så sätt blockera eller förstärka en naturlig funktion. Enzymer fungerar ofta genom att olika substanser binder till en ”aktiv region” på enzymet. Man brukar säga att substansen måste passa som ”handen i handsken” till denna aktiva region. Vissa kemikalier kan binda och därmed blockera enzymets funktion, medan andra förändrar ”handskens” form, så att den naturliga substansen inte kan binda korrekt. Nervsystemet är ett exempel på ett målorgan för kemikalier som binder till enzymer. I nerändarnas synapser skickas signalsubstans ut för att föras vidare till en nervrespons. Denna respons är ofta kort och avtar naturligt när signalsubstansen bryts ner av specifika enzymer. Kemikalier som förhindrar att signalsubstans bryts ner, genom att binda till och blockera enzymerna, kommer på så sätt att förhindra att nervresponsen tar slut. Detta kan medföra skakningar, konvulsioner och i värsta fall döden. Klassiska nervgaser och vissa insektsgifter (organofosfater) fungerar med denna verkningsmekanism. Antalet exempel på toxiska mekanismer kan göras hur lång som helst, vissa är uppkomna som en följd av människans uppfinningsrikedom, andra oavsiktligt. Viktigt att ha i åtanke är dock att t.ex. de enzym- och hormonsystem som finns i däggdjur har uppkommit genom evolutionen och finns med stor sannolikhet i andra, lägre stående organismer, där de styr samma, liknande eller helt andra fysiologiska processer. Inte minst är detta viktigt när vi studerar giftigheten av läkemedel, som kanske har ett enzym- eller hormonsystem som målorgan hos många djurgrupper.

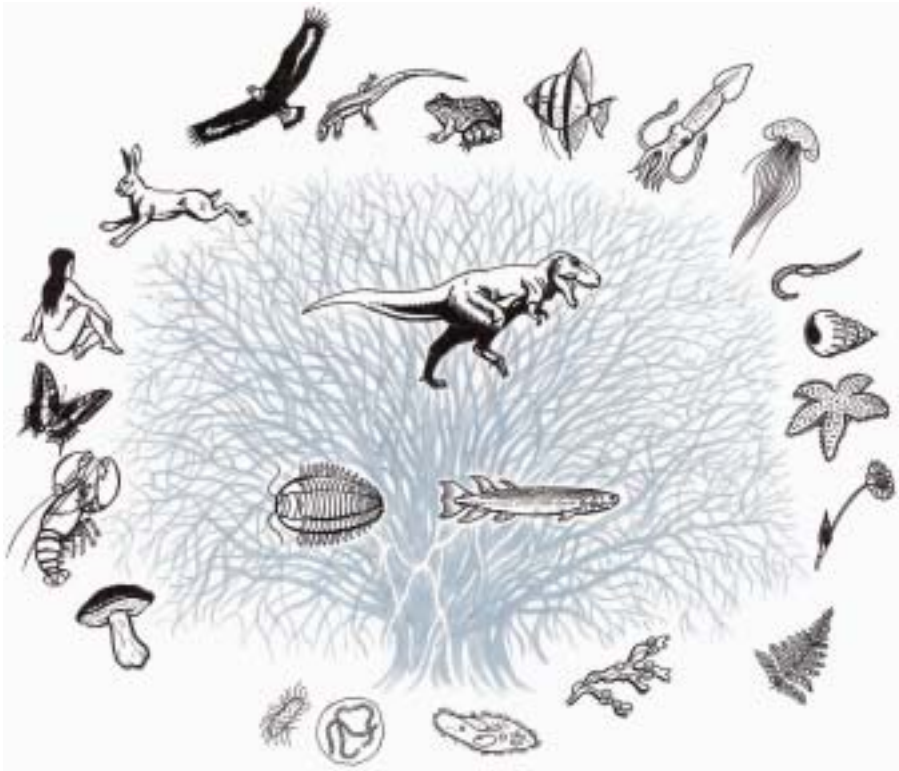
Vad är ekotoxikologi?

Ska vi beskriva hur giftig en kemikalie är i naturen måste egentligen hänsyn tas till vilken den totala negativa effekten är för de olika ekosystem som kan komma i kontakt med kemikalien. Den vetenskap som studerar effekter av kemikalier på ekosystem kallas *ekotoxikologi*. Inom ekotoxikologin ska man, till viss del även ta reda på hur kemikalier sprider sig, tas upp i och möjligen ackumuleras i organismer samt bryts ned och/eller omvandlas i miljön. I det senare fallet talar man om hur persistent en kemikalie är. Persistensen ger i stora drag ett mått på hur svårt det är för ett ekosystem att bryta ner en kemikalie. Detta kan medföra att ett enda utsläpp ger upphov till relativt konstanta nivåer i miljön över en lång

tidsperiod. I realiteten kan dock ett kontinuerligt utsläpp (t.ex. från en industri) av en kemikalie som är relativt lätt nedbrytbar påverka ett ekosystem på liknade sätt. Man skulle kunna säga att utsläppshastigheten då är relativt konstant mot ekosystemets förmåga att bryta ner kemikalien, varpå halterna i miljön förhåller sig tämligen konstanta över tid. Bioackumulering i sin tur beskriver om en kemikalie finns i högre koncentrationer i en organism än i dess omgivande medium eller dess föda (SFM, 1992). Biokoncentration är en annan term som används, främst för organismer i den akvatiska miljön, och beskriver koncentrationen i en organism mot koncentrationen i det omgivande vattnet. För att enkelt beskriva hur kemikalier kommer att tas upp och möjligen biokoncentreras i organismer, brukar man använda sig av kemikaliers fettlöslighet. Empiriska data har nämligen visat att biokoncentrationen är korrelerad med fettlösligheten, åtminstone upp till en mycket hög fettlöslighet. I verkligheten inverkar dock även en organisms metabolism på hur effektivt en kemikalie tas upp och avgiftas, och spelar således en viktig roll för biokoncentrationsförmågan. Sambandet mellan biokoncentration och fettlöslighet ska alltså ses som ett grovt ekotoxikologiskt instrument.

Ekotoxikologi är alltså ett tvärvetenskapligt ämne som omfattar miljökemi, toxikologi och ekologi. Man är således beroende av att analyskemisk kompetens och kapacitet samt att analytisk känslighet finns för de ämnen som skall studeras, och inom de koncentrationsintervall som kan ge biologiska effekter även vid mycket låga halter men under lång exponering. Det är också ofrånkomligt att metaboliter skall kunna spåras och testas. Relativt fri tillgång till de aktiva substanserna/substansgrupperna är ett villkor för interkalibrering av metoder och för genomförande av tester även av oberoende forskargrupper/testlaboratorier. Större öppenhet avseende toxikologiska testresultat (även negativa) ökar forskarsamhällets möjlighet att ta del av redan befintlig information och reducerar kostsamt dubbelarbete. Det är också den typen av information som i framtiden bör utgöra basen för ett mer selektivt urval av vilka testmetoder/testorganismer, som i första hand bör komma ifråga, utifrån kända eller sannolika biologiska effekter. Slutligen ställer ekotoxikologin stora krav på ekologisk kompetens, som underlättar förståelsen av vilka konsekvenser för miljön vi kan tillmäta de testresultat vi uppnår på laboratoriet. Efter hand som vi lär oss mer inom detta område kan det därmed också bli aktuellt att komplettera eller ersätta befintliga ekotoxikologiska metoder med sådana som har ett bättre prognosvärde för miljöriskbedömningen än dagens metoder.

Häri ligger därmed den stora skillnaden mellan hälso- och miljöriskbedömningar. Medan en hälsoriskbedömning bedömer risken (bl.a. giftigheten) för en art (människan), ska miljöriskbedömningen ta hänsyn till miljoner arter, med olika fysiologi, känslighet, levnadsstrategier, habitat, nischer, plats i näringsvävar och roller i energiflödet.



Detta utvecklingsträd vill påminna om allt levandes gemensamma ursprung. Det innebär t.ex. att de enzym- och hormonsystem som finns i människa och däggdjur också med stor sannolikhet finns i andra, även s.k. ”lägre stående” organismer. Där kan de styra samma, liknande eller helt andra fysiologiska processer. Detta måste vi ta hänsyn till när vi gör en miljöriskbedömning av ett läkemedel.

Varför den akvatiska miljön?

Varför är vattenmiljön så viktig när man vill bedöma miljöeffekter av läkemedel? Om vi betraktar bilden på sidan 15 i kapitel 1 ser vi att förr eller senare riskerar ett läkemedel eller dess nedbrytningsprodukter att hamna i vattenmiljön, oftast via våra kommunala reningsverk för använda eller kasserade preparat, eller via industriella processer och därtill anslutna reningsverk vid tillverkning av läkemedel. Det är alltså mer sannolikt att läkemedelsrester hamnar i vattenmiljön än i någon annan del av miljön. I vattenmiljön skulle de rent teoretiskt kunna omsättas via näringskedjor och eventuellt kunna återföras till människan, via t.ex. fisk eller andra födoämnen från vattenmiljön. Det man främst kan oroa sig för är kanske ändå inte människan och hennes hälsa i detta sammanhang, utan om organismer som utgör en viktig del i vattnens ekosystem kan drabbas. Ett viktigt undantag/särfall kan dock föreligga i form av den omfattande användningen av antibiotika inom marin akvakultur, t.ex. odlade jätteräkor som importeras främst från Asien (Holmström et al., 2003). Risken är här uppenbar att resistenta patogener, även humana dito, utvecklas lokalt och sedan sprids i global skala med produkten. Det kan omfatta påverkan på alltifrån bakterier, mikroalger, encelliga djur, ryggradslösa djur (t.ex. kräftdjur, maskar, mollusker), högre växter, fiskar samt olika djur som i sin tur livnär sig på dessa, t.ex. fiskätande fåglar och däggdjur. Dessa organismer kan uppvisa både likheter och olikheter med oss människor, vilket avgör vilka effekter som kan utvecklas och därmed bör studeras. Vi kan kanske dela ett och samma enzymsystem med relativt primitiva organismer, men där evolutionen successivt har styrt in på en annan mekanism hos människan än den som kanske uppträder hos ett blötdjur (t.ex. snäcka eller mussla). Det kan innebära att en önskad medicinsk effekt hos människan kan ha en effektiv men fatal effekt hos en annan organismgrupp. Om vi tar i beaktande att vattenmiljön inkluderar hundratusentals arter med olika specialiseringar i form av anpassningar till olika miljöer, så förstår vi lätt att risken är stor att någon särskilt svag länk kan finnas och därmed också drabbas.

För oss människor utgör vatten förhållandevis sällan en viktig källa för intag av främmande ämnen, eftersom vi bara får i oss vattenburna ämnen via det vatten vi dricker och det vatten som används för beredning av våra födoämnen. För vattenlevande organismer däremot utgör vattnet en mycket viktigare exponeringskälla, eftersom de exponeras även via gälarna i samband med syrgasutbytet. För mindre organismer och unga

utvecklingsstadier med tunna skiljeväggar mot omgivningen utgör även den osmotiska transporten in i eller ut ur organismen också en viktig väg för exponering. Vattenlevande organismer kan därför rent principiellt förväntas vara mer känsliga för ämnen som finns i vattnet än vad vi är. Vattenmiljön erbjuder i sin tur ett brett spektrum av livsformer, med långtgående specialiseringar och ibland extrema anpassningar och ömsesidiga beroenden (jfr. t.ex. komplexiteten hos korallreven). Många organismer livnär sig genom att filtrera svävande partiklar i den fria vattenmassan, eller genom att ”äta sig igenom” och/eller leva i de sedimentpartiklar som utgör mjukbottnar. I de fall det rör sig om en substans som är svårlöslig i vattenfasen och därmed hellre binder till små partiklar, är exponeringen via vattenfasen (d.v.s. koncentrationen i vattnet) av underordnad betydelse för hur dessa organismer exponeras. Därav följer att tester med organismer som exponeras för/konsumerar partikelbundna substanser bör övervägas för miljöriskbedömning av svårlösliga ämnen.

Ekotoxikologiska testmetoder

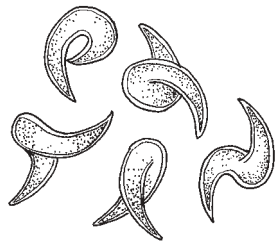
I laboratorietester med olika organismer kan man undersöka om ett ämne orsakar synliga eller mikroskopiska förändringar i olika organ, fysiologiska förändringar, minskad fortplantningskapacitet, fosterskador, cancer, beteendeförändringar m.m. Man kan också ta reda på ett ämnes verkningsmekanismer med olika försök som ofta görs in vitro i provrör med t.ex. vävnadshomogenat, celler eller organ i odling. Tyvärr är de flesta metoderna inte specifikt framtagna eller i övrigt inte särskilt lämpade för att användas i en miljöriskbedömning.

Med hänsyn till vad vi egentligen vill skydda (d.v.s. ekosystem) genom miljöriskbedömningar finns det många som tycker att även dagens användning av ekotoxikologiska testmetoder och verktyg inte är anpassade till att förutsäga effekter av kemikalier i miljön, speciellt inte när det kommer till läkemedel. Det är uppenbart att från ett strikt ekologiskt perspektiv borde vi studera effekter av kemikalier direkt i miljön. En eventuell miljöpåverkan i naturen är dock svår att härleda till ett specifikt ämne, eftersom en samtidig exponering för en blandning av ett flertal olika ämnen med överlappande effekter ofta föreligger, och bland organismer som även under naturliga förhållanden uppvisar stor variation i numerär och kondition. Reducerad fortplantningsförmåga, fosterskador, hämmad tillväxt och utveckling, skev könsfördelning, förändringar i parningsbeteende eller förändrat beteende vid vård av avkomman, är alla effekter

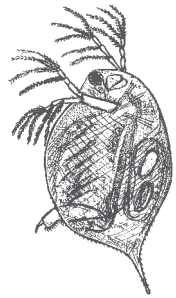
som kan upträda och som är särskilt allvarliga, eftersom de på lång sikt kan förändra ett ekosystems sammansättning och utarma dess mångfald. Trots detta kan de vara svåra att belägga i miljön, innan skadan fått oacceptabel omfattning. Vår målsättning måste därför vara att i största möjliga mån ägna oss åt preventiv verksamhet, d.v.s. vi vill kunna förutsäga vilka effekter en kemikalie skulle kunna få i miljön och därefter på olika vägar förhindra att dessa kan äga rum.

Miljöriskbedömning (se kapitel 7 och 8) baseras därför i stora drag på en strategi där man har som målsättning att uppskatta; å ena sidan vilka koncentrationer eller halter som kommer att nås i miljön; å andra sidan om dessa uppskattade halter eller koncentrationer kommer att ha någon effekt på ett litet urval av organismer, som då ska representera hela ekosystem.

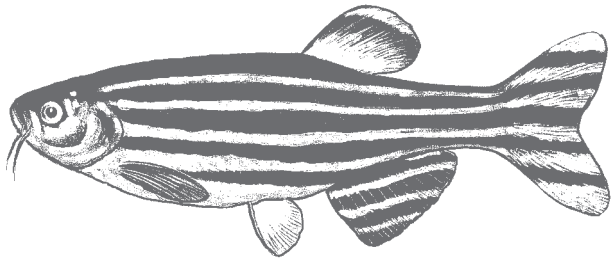
De testmetoder som krävs med dagens lagstiftning har tillkommit för att på ett förenklat sätt belysa akuta effekter på representanter från tre steg i en tänkt näringskedja. En primärproducent (växt) tar till vara solenergin och utgör näring för ett kräftdjur som i sin tur konsumeras av en fisk. Detta är en bra princip, men som sagt, enkelt tillämpad i dagens praxis. Hos mikroalgen (i regel *Selenastrum capricornutum*) studeras hämning av tillväxten av antalet nya individer genom asexuell förökning under 3 dygn. Hos vattenloppa/hinnkräfta (vanligtvis av släktet *Daphnia*) mäts dödlighet/orörlighet efter 48 timmar. Man uttrycker resultaten som EC_{50}, d.v.s den koncentration som efter 72 resp. 48 timmar minskar tillväxten resp. antalet rörliga individer med 50 procent. Hos fisk (i regel vuxen sebrafisk) mäts antalet individer som har dött efter 4 dygn. Man använder då begreppet LC_{50}, d.v.s den koncentration som efter 96 timmar dödar 50 procent av fiskarna (96 tim LC_{50}). Av dessa tester utgör algtestet nog det mest relevanta, eftersom man mäter en subletal (icke-dödlig) effekt och flera generationer av algen exponeras. För att motsvarande känslighetsnivå skall uppnås för kräftdjur bör åtminstone reproduktion inkluderas. För *Daphnia* och andra vattenloppor/hinnkräftor brukar detta test enbart omfatta partenogenes (jungfrufödsel, d.v.s. icke-sexuell fortplantning) och inkluderar även en del av den tidiga larvutvecklingen. Partenogenes är emellertid inte särskilt typiskt för kräftdjur och inkluderar t.ex. inte parningsbeteende och eventuella effekter på hanar och deras roll för fortplantningen. Det finns därför OECD-förslag till alternativa testmetoder med kräftdjur som ger betydligt mer information om möjlig giftverkan än det etablerade akuttestet med *Daphnia*.



Selenastrum capricornutum
(mikroalg)



Daphnia magna
(vattenloppa)



Danio rerio (sebrafisk)

För att testa kemikaliers giftighet för vattenorganismer finns flera ambitionsnivåer/ metoder. En av de enklaste är att använda en kombination av tre korttidstester (2-4 dygn) med representanter för en enkel s.k. ”näringskedja” bestående av en mikroalg, ett kräftdjur och en fisk. Dessa representeras här av *Selenastrum capricornutum (*mikroalg), *Daphnia magna* (vattenloppa eller hinnkräfta) respektive *Danio rerio* (sebrafisk) .

I traditionell läkemedelsprövning används försöksdjur som uppvisar *stora likheter med människan*. När det gäller miljöriskbedömning måste man även fokusera på det som är mycket *avvikande från människan*, men där en negativ effekt trots allt kan uppträda. Om någon substans allvarligt påverkar t.ex. klorofyllets förmåga att omvandla solenergi saknar detta visserligen motsvarighet hos människa, men kan få mycket allvarliga konsekvenser för hela ekosystem som vi är beroende av. Man måste också förstå dilemmat att välja ut ett rimligt antal representativa organismer och effektkriterier för att till rimlig kostnad göra en nödvändig miljöriskbedömning. Vi kan då fråga oss om vi kan acceptera att som idag en enda mikroalg, ett enda kräftdjur och en enda fisk, vars tillväxt respektive överlevnad vi mäter i akuta testförsök, räcker för att göra en bedömning av möjlig akut och kronisk påverkan i miljön (se kapitel 7 och 8). Vi inser lätt att detta är en oerhörd förenkling och en eftergift för att hålla kostnaderna för framtagande av nya kemikalier och läkemedel på en låg nivå. Denna ”prutning” innebar naturligtvis en osäkerhet och därmed en ökad ”risk” att vi missar negativa miljöeffekter. För kemikalier i största allmänhet, där det inte nödvändigtvis finns en önskad biologisk effekt, kan man kanske tillåta en något grundare analys. För läkemedel däremot kan det finnas skäl att anlägga en något ambitiösare strategi. Man bör t.ex. kunna utnyttja kunskaperna om verkningsmekanismer för att välja ut vilka miljörelaterade tester som är mest angelägna att genomföra, istället för att behandla alla läkemedel som om de vore potentiellt lika farliga eller ofarliga. Vi skulle därmed kunna göra betydligt bättre riskbedömningar grundade på sammanvägd kunskap och utifrån denna en mer effektiv teststrategi (t.ex. stegvis testförfarande) för att spåra miljöfarlighet. Därmed skulle man kanske i vissa fall kunna frångå mikroalgtest till förmån för test på någon högre växt, eller byta ut akutförsök med vattenloppa/hinnkräfta mot tester som omfattar både den känsliga hudömsningen eller den sexuella fortplantningen hos någon annan kräftdjursart eller ett blötdjur (mollusk). Istället för akuta dödlighetstester med sebrafisk skulle man också kunna använda t.ex. fiskembryotester med många fysiologiska effektvariabler som mäter subletala effekter (t.ex. hjärtslagsfrekvens, organutveckling och missbildningar). Det finns således ett stort utrymme för att utveckla och använda testmetoder med högre känslighet och relevans efter en mer intellektuell förgranskning av vilka effekter som skulle kunna förväntas. Även om detta initialt sker på bekostnad av standardisering.

Försöksdjursetiska aspekter

Djuretiska hänsyn har medfört att tester med ryggradsdjur och därmed också fiskar har blivit omgärdade med restriktioner. Akuttester med fiskar där man inte mäter annat än dödlighet har därmed kommit att kritiseras hårt. Som alternativ har särskilt i Tyskland utvecklats och används embryotester med sebrafisk, som både minskar antalet försöksdjur, men också inkluderar mätningar av betydligt subtilare slag än dödlighet (Schulte & Nagel, 1994). Det är mycket sannolikt att denna typ av tester kommer att få allt större tillämpning i framtiden som ersättare för akuttester med vuxna fiskar. Sedan många år har man även försökt ersätta fisktester med cellkulturer av olika fiskarter, men hittills har tillämpningen inte givit tillräckligt användbara resultat för att ersätta tester med levande fisk.

I allt större utsträckning kan vi förvänta oss att mängden djurförsök kommer att minska och ersättas av alternativa testmetoder. Pådrivande i detta arbete har primärt varit djurrättsaktivister och andra påtryckargrupper såväl inom som utanför Sveriges gränser. Samhället har också tagit till sig delar av kritiken mot djurförsök och s.k. djuretiska nämnder behandlar idag alla tillstånd för genomförande av experiment med ryggradsdjur i vårt land. Detta har i sin tur ökat behovet av alternativa testmetoder, t.ex. med cellkulturer, för att ytterligare nedbringa antalet klassiska djurförsök.

Nyligen har i Sverige inrättats en ny myndighet, Djurskyddsverket, bl.a. med uppgift att styra och utveckla denna verksamhet. Inom EU finns också en expertfunktion i form av ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) med ännu mer avancerade kompetenser för att driva utvecklingen i samma riktning och enligt EUs rådande policy, utan att det vetenskapliga underlaget för den skull äventyras. Idag baseras riskbedömning av kemikalier, inklusive läkemedels effekter i miljön på relativt enkla tester med mikroalger, små kräftdjur (vanligen *Daphnia*) och akuttester (som mäter dödliga doser) med fisk. Nyligen har förslag till förenkling av detta förfarande gjorts för att minska åtgången av försöksfiskar. Således föreslår man ett förenklat pilottest med mycket få fiskar för att se om man uppnår högre känslighet än med mikroalger och *Daphnia*. Endast om pilottestet antyder en högre giftighet än gentemot de övriga två arterna genomförs ett komplett akuttest med fisk. Enligt förslaget kan antalet fiskar som förbrukas vid testning av läkemedel därmed reduceras med mer än 70 procent (Hutchinson et al., 2003). I framtiden kan vi förvänta oss

ytterligare avsteg från konventionella LC_{50}-tester med fisk. Redan för cirka 10 år sedan framfördes alternativa förslag till fisktester med fiskembryon istället för med vuxna fiskar. Nyligen har även ett amerikanskt läkemedelsbolag, Phylonix Pharmaceuticals Inc., skaffat sig US-patent på själva principen för testning av läkemedel med embryon av sebrafisk. Man har således dragit slutsatsen att denna metodik bör få en stor tillämpning och betydelse för framtida testning av läkemedel.

Miljöriskbedömning av läkemedel på 2000-talet?

Läkemedel, till skillnad från allmänkemikalier som används i industriella processer eller produkter, är designade för att ha en biologisk effekt i människan. Det är inte konstigt om andra arter också kan påverkas. Allt liv har samma ursprung och de substanser som ingår i våra system – t.ex. hormoner – återfinns hos allt från fiskar till kräftdjur. Ibland har de samma funktion som hos oss, ibland en helt annan. Just detta borde framtidens miljöriskbedömning av läkemedel luta sig mot. Vi måste bara ta reda på vilka organismer i de ekosystem vi vill skydda som är mest utsatta, mest känsliga och om just dessa organismer har samma, liknande eller helt andra enzym, hormon- eller nervsystem, men där den specifika mekanismen som vi vill styra i människan på något sätt är inblandad. Andra frågor av särskild vikt att väga in för en miljöriskbedömning är t.ex.:

- Hur och var sker utsläppet av ämnet? Hur fördelas detta i miljön?
- Hur är det med biotillgängligheten och vilka organismgrupper (t.ex. sedimentfiltrerare) och vilka organismer beroende på fysikalisk-kemiska egenskaper hos ämnet och systemet kan primärt vara i riskzonen?

Läkemedelsverket har år 2004 presenterat en rapport som behandlar miljöpåverkan från läkemedel (Läkemedelsverket, 2004). I rapporten konstateras att det råder stor brist på fakta för att kunna göra såväl miljöfarlighetsbedömningar som miljöriskbedömningar. Som en särskild brist framhålls just att de nuvarande testmetoderna inte tar hänsyn till den biologiska aktivitet som utmärker den individuella läkemedelssubstansen. I en granskning som Stockholms läns landsting har gjort av 159 läke-

medelssubstanser befanns endast två vara lättnedbrytbara; för övriga gällde att de var svårnedbrytbara eller att uppgift saknas om nedbrytbarhet (Miljöklassificerade läkemedel, 2005). Potential till bioackumulation förelåg hos 54 av de 159 substanserna. Låg eller måttlig ekotoxicitet förelåg hos 62 substanser, medan hög eller mycket hög ekotoxicitet förelåg hos 97 substanser. Här återfinns många moderna läkemedel med specifika verkningsmekanismer och som används av en stor del av befolkningen, t.ex. medel mot sjukdomar i hjärta och kretslopp som betareceptorblockerande medel, kalciumantagonister, medel som påverkar renin-angiotensinsystem samt moderna serumlipidsänkande medel. Det finns goda kunskaper om dessa substansers påverkan på arten människan, men mycket bristfälliga kunskaper om påverkan på övrig fauna och flora. Någon påtaglig skillnad i miljöpåverkan mellan läkemedel för olika terapiområden kunde inte påvisas. Däremot verkar det inom vissa läkemedelsgrupper med samma verkningsmekanism kunna föreligga olika grad av miljöpåverkan. Exempel på detta är fluorkinoloner, som används vid t.ex. urinvägsinfektioner, och betareceptorblockerare, som används vid hjärt-kärlsjukdom.

En annan intressant grupp med specifik verkningsmekanism är moderna antidepressiva läkemedel, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) som är i ökande användning. I Läkemedelsverkets rapport finns här substanser som preliminärt klassas som giftiga/mycket giftiga och ej lättnedbrytbara i ett ekotoxikologiskt perspektiv och där kunskapen om effekter på arten människan är relativt god, men mycket tunn när det gäller andra arter. SSRI-läkemedlen förefaller alla vara svårnedbrytbara och ekotoxiska, men ej bioackumulerande (Läkemedelsverket, 2004).

Andra läkemedelsgrupper som kan omfatta giftiga/mycket giftiga och ej lättnedbrytbara substanser är läkemedel mot tumörer och rubbningar i immunsystemet, cytostatika/cytotoxiska läkemedel, antibiotika (se kapitel 5) och hormoner (se kapitel 6).

Läkemedelsindustrin, forskarvärlden samt myndigheter är ense om att det inte är de akut giftiga effekterna vi är oroliga för när det gäller läkemedel. De ekotoxikologiska tester som görs på läkemedel i dag duger alltså inte för att förutsäga vad som kan hända i naturen. Istället ska vi inrikta oss mot de kroniska effekterna som kan uppkomma över en lång tids exponering för låga doser. Detta kräver mer av såväl analytiska som ekotoxikologiska metoder och tester. Dessutom krävs det att miljöriskbedömningen måste närma sig hälsoriskbedömningen, för att ta del av de

biologiska effekter och mekanismer som vi redan känner till. I anslutning till detta bör också de ekotoxikologer som arbetar med miljöriskbedömning få tillgång till värdefulla farmakologiska register.

För att få ut så mycket som möjligt av framtidens miljöriskbedömningar av läkemedel anges avslutningsvis en inriktning som kan kombinera ekonomi med vetenskapligt innehåll på ett effektivt sätt:

- Fokusera på den akvatiska miljön, eftersom läkemedel förr eller senare hamnar i denna miljö.
- Använda samma testdjursgrupper som används för allmänkemikalier (REACH), men utöka utbudet för att på så sätt ha tillgång till representanter från fler och mer representativa ekosystem.
- Öka kunskapen om den grundläggande fysiologin hos de testdjursorganismer som valts ut för att representera ekosystemens innevånare.
- För in människan som en del av de ekosystem vi vill skydda eller åtminstone minska gapet mellan hälsorisk för människa och miljöriskbedömning.
- Använda farmakologiska data och in vitro (t.ex. cellkulturer) metoder för att ta reda på verkningsmekanismer och allmän biologisk aktivitet.
- Kombinera ovanstående punkter för att på ett effektivt sätt välja ut möjliga målorgan hos testdjurgrupperna (d.v.s. ekosystemens representanter) samt för att ge vägledning om hela eller kanske endast delar av deras livscykel behöver studeras. Varje förenkling, som inte bekostar det vetenskapliga innehållet och relevansen, är till stor ekonomisk nytta.

Referenser

Holmström K, Gräslund S, Wahlström A, Poungshompoo S, Bengtsson B-E & Kautsky N. (2003). Antibiotic use in shrimp farming and implications for environmental impacts and human health. Int. J. Food. Sci. Tech. , 38 (3), 255-266.

Hutchinson T H, Barrett S, Buzby M, Constable D, Hartmann A, Hayes E, Huggett D, Länge R, Lillicrap A D, Straub J O & Thompson R S (2003). A strategy to reduce the numbers of fish used in acute ecotoxicity testing of pharmaceuticals. Environmental Toxicology and Chemistry 22: 3031-3036.

Läkemedelsverket (2004). Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter. Rapport från Läkemedelsverket. Augusti 2004. 286 sidor.

Miljöklassificerade läkemedel 2005, Stockholms läns landsting.

Naturvårdsverket (1994). Biologisk Mångfald i Sverige – En Landstudie. Monitor 14. Naturvårdsverkets Förlag. 280 sidor.

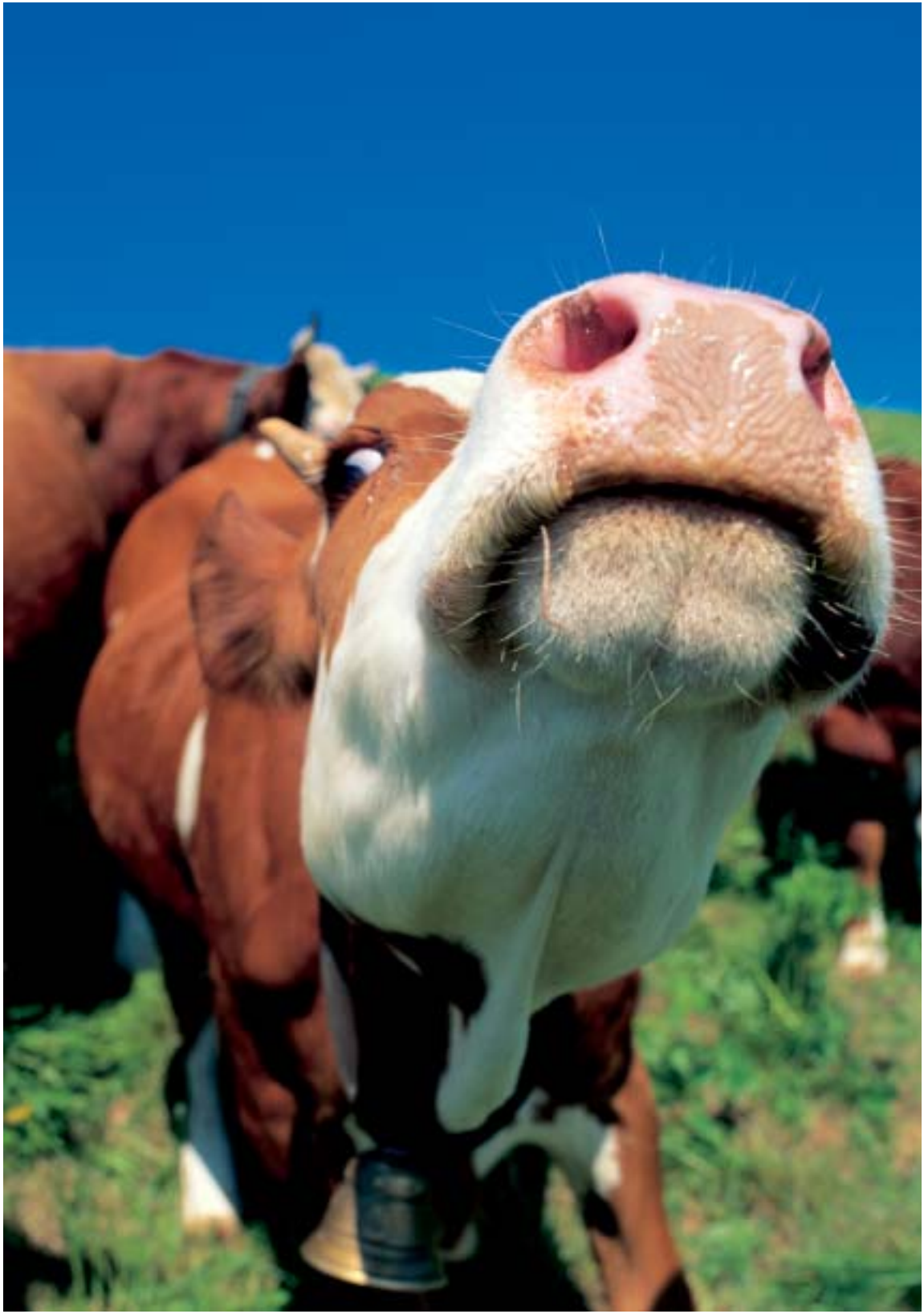
Personligt meddelande Åke Wennmalm, Stockholms läns landsting.

Schulte C & Nagel R (1994). Testing acute toxicity in the embryo of zebrafish (Brachydanio rerio) as an alternative to the acute fish test: preliminary results. ATLA 22: 12-19.

SFM (1992). Miljö från A till Ö – Svenska Folkets Miljölexikon. Det Naturliga Steget, Bokförlaget Bra Böcker. 320 sidor.

Uddenberg N (2004). Idéer om Livet. Band 1: En levande materia,; mångfald och utveckling. Natur och Kultur. 310 sidor.

Ulfstrand S (1996). Fågel, Fisk & Folk. Forskningens Frontlinjer, Universitetsförlaget. 147 sidor.



5 Antibiotika i miljön

Niklas Johansson, Naturvårdsverket och Roland Möllby, Karolinska Institutet

Antibiotika härleds ur grekiskans anti ”mot” och biotikos ”som hör till livet”. Antibiotika är pluralform till antibiotikum.

Många levande organismer har förmågan att bilda olika ämnen som kan påverka andra organismers möjlighet till tillväxt, fortlevnad, kommunikation, reproduktion och andra centrala processer. Även mikroorganismer har en mångfacetterad förmåga att hämma andra mikroorganismers tillväxt och funktion genom att bilda, och vid lämpliga tillfällen utsöndra, biologiskt aktiva ämnen. Vi kallar sådana ämnen för *antibiotika*. Dessa naturligt bildade antibiotika utgör i grunden en viktig reglerande faktor av olika ekosystems struktur och funktion.

Organismers förmåga att bilda antibiotika har även haft en avgörande betydelse för den evolutionära utvecklingen av olika livsformer och deras förmåga till anpassning till nya miljöer. Naturligt bildade antibiotika är även idag en viktig ingrediens i olika biologiska systems funktioner. Förskjutningar i dessa samspel eller av naturliga antibiotikas förmåga att påverka olika mikroorganismer kan därför potentiellt leda till stora förändringar i ekosystemen. Naturligtvis har många mikroorganismer även utvecklat olika metoder för att möta påverkan från antibiotika. Blotta närvaron av ett antibiotikum leder till att arter och stammar som är mindre känsliga för detta gynnas på bekostnad av arter som inte utvecklat denna försvarsförmåga. Att ha eller förvärva och underhålla en resistensförmåga är inte gratis för en organism. I en situation utan påverkan från antibiotika kan därför resistens vara en liten men negativ selektionsfaktor.

Paul Ehrlichs upptäckt av Salvarsan 1910 och Domagks beskrivning av sulfonamiders (sulfapreparatens) antibakteriella effekter 1935 fick avgörande betydelse för människans förmåga till och syn på behandling av bakteriella infektionssjukdomar. Möjligheterna till att behandla infektionssjkdomar förbättrades ytterligare av Alexander Flemmings och Henry

Waxmans upptäckt och karakterisering av penicillin respektive streptomycin. Preparatens terapeutiska betydelse var enorm, men man insåg snart att de inte räckte till i alla situationer. Detta ledde i sin tur till ansträngningar med syfte att få tillgång till mer specifika preparat som dessutom hade mindre uttalade biverkningar.

Utvecklingen av nya syntetiska antibiotika har varit framgångsrik och den har lett till att vi fått tillgång till ett stort antal ämnen med mer eller mindre specifika verkningsområden.

Dagens användning av syntetiska antibiotika leder till att en betydande andel kommer ut i miljön. Då antibiotika är biotillgängliga och många är svårnedbrytbara kan de utöva biologisk effekt även i miljön under lång tid. I vårt land är penicilliner den dominerande gruppen bland antibiotika. Dessa är inte alltid lätt nedbrytbara, vilket leder till att somliga kan utöva sin verkan i miljön under lång tid. Tetracykliner, som har stor användning inom veterinärmedicinen, bryts däremot ned relativt snabbt av UV-ljus, medan makrolider och kinolonderivat, som främst används inom humanmedicinen, ofta är svårnedbrytbara. Av de totalt 80 ton antibiotika som används i Sverige per år kan kanske 10 ton betraktas som mer svårnedbrytbara ämnen. Antibiotika används även i olika djurfoder. Denna användning har minskat markant. År 1986 användes 40-50 ton i foder, men minskade till 14 ton 1995. Idag är användningen i foder nere i ca 800 kg (Jordbruksverket, 2004). Den totala förbrukningen av antibotika inom veterinärmedicinen år 2003 uppgick till 16 ton. Det finns inget absolut samband, men naturliga antibiotika torde ofta vara mer lättnedbrytbara och därmed ha en kortare livstid i miljön. Vi kan idag inte kvantifiera den påverkan av ekosystemen som dagens antibiotikaanvändning kan komma att leda till på kort eller lång sikt.

När antibiotika kommer ut i miljön kan grupper av mikroorganismer hämmas av antibiotikas direkta effekter, medan andra kan utveckla mer eller mindre uttalad resistens mot dessa antibiotika. Bägge dessa effekter kan, om de är tillräckligt stora, komma att leda till att inte bara den biologiska mångfalden skulle kunna äventyras, utan även till att systemens funktion förändras.

Antibiotika i miljön kan inte bara påverka mikroorganismsamhällen som är känsliga för dessa ämnen. Det finns även en möjlighet att de mikroorganismer som för sin konkurrenskraft i stor utsträckning är beroende av produktion av antibiotika påverkas. Dessa kan komma att

i mindre omfattning ”dra nytta” av sin produktion genom att andra grupper av mikroorganismer på grund av trycket från syntetiska antibiotika ökat sin motståndskraft mot antibiotika. I det långa loppet skulle en förändring av mikroflorans sammansättning av sådana orsaker kunna visa sig vara minst lika betydelsefull som den som orsakas av antibiotikas (kortvariga) direkta effekter. För människan innebär en sådan resistensökning hos naturligt förekommande sjukdomsframkallande organismer en potentiell riskfaktor.

Den resistens som kan utvecklas kan vara av två olika typer. Den kan vara knuten till organismens centrala arvsmassa, kromosomerna, och kommer då huvudsakligen att följa arten/stammen i kommande generationer. Resistensen kan även vara knuten till anlag som finns i cellernas plasmider, små extrakromosomala element, d.v.s. i cellens inre fria DNA-element, som innehåller olika arvsanlag. Dessa plasmider kan överföras mellan olika stammar av bakterier, både inom samma art och mellan olika arter. När resistensanlaget sitter på en plasmid, och därmed även resistensen, kan det alltså överföras mellan skilda arter av bakterier på mycket kort tid om ett selektivt tryck finns för detta. Resistensgenens placering i organismens genom har också betydelse för överföringsrisken.

Bakterier saknar sexuell förökning, varför överföring av gener som finns på mindre, överförbara DNA-element (plasmider) hos bakterier sker i betydligt större utsträckning än utbyte av DNA-element från bakteriens kromosom. Risken för genöverföring är därför större mellan bakterier än mellan t.ex. transgena växter och bakterier.

Det faktum att antibiotikaresistens kan överföras från en mikroorganism till en annan, oberoende av dessas släktskap, kan i sig påverka den naturliga mikroflorans sammansättning, spridning och funktion.

Antibiotikaresistens introduceras även hos genetiskt modifierade organismer (GMO) som ett led i dess konstruktion. Som nämnts ovan kan genöverföring mellan bakterier ske frekvent, även i miljöer som jord och vatten (biofilmer). Om en gen inte ger ökat överlevnadsvärde, torde den försvinna relativt snabbt ur en bakteriepopulation. Utsätts däremot bakterierna för ett selektionstryck (i detta fall aktuell antibiotika), kvarstår antibiotikaresistensgenen i populationen. Gener kan även spridas mellan växter och bakterier, om än i låg frekvens, vilket innebär att genetiskt modifierade organismer som innehåller resistensgener utgör en källa till ytterligare spridning av dessa gener.

Antibiotika som växtskyddsmedel

Användningen av växtskyddsmedel är reglerad i Kemikalieinspektionens föreskrift. Enligt denna får inga växtskyddsmedel som innehåller antibiotika användas i Sverige. Däremot används fyra medel som innehåller mikroorganismer som kan bilda antibiotiska ämnen. Medlen används för betning av utsäde eller besprutning av odlingssubstrat i växthus. Anledningen till att växtskyddsmedel som innehåller mikroorganismer över huvudtaget används, är att de jämfört med konventionella bekämpningsmedel, vid rätt användning, är förhållandevis ofarliga för användaren och icke-toxiska för miljön. Risken för att sjukdomar sprids när bakterier används som verksamma ämnen i växtskyddsmedel är minimal, eftersom de bakterier som används inte är sjukdomsalstrande. Däremot kan användningen öka risken för att resistens mot antibiotika sprids, även till bakteriestammar som på sikt kan tänkas utgöra hot mot människors eller djurs hälsa. Därför finns det goda skäl att vara mycket återhållsam med användningen av sådana mikroorganismer som kan producera antibiotiska ämnen som används inom human- och veterinärmedicin, i synnerhet sådana som inte bryts ner tillräckligt snabbt utan riskerar att hinna spridas med föda och vatten. Sverige har i EU tagit upp frågan om antibiotika som växtskyddsmedel och då anfört:

- att ett arbete bör sättas igång omedelbart för att beskriva nuvarande användning, identifiera risker och bedöma relevanta åtgärder på nationell och EU-nivå,
- att man bör utnyttja de erfarenheter och rekommendationer som finns för antimikrobiella fodertillsatser även inom växtskyddsanvändningen,
- att uppmärksamhet även bör ägnas åt användningen av växtskyddsmedel innehållande mikroorganismer som kan producera ämnen som används inom human- och veterinärmedicin.

Inom EU har man beslutat att användningen av antibiotikaresistens i växtförädlingssyfte skall fasas ut inom de närmaste åren. De antibiotikaresistensmarkörer som ändå används i olika typer av forsknings- och utvecklingsarbete skall inte vara intressanta eller av potentiellt intresse för human- eller veterinärmedicinskt bruk. Andra markörer som kan användas i selektionssyfte är exempelvis herbicidresistens. Om herbicidresistensen finns kvar då den genetiskt modifierade växten kommer ut på marknaden, finns en uppenbar risk att bekämpningsmedel kan komma att används på ”fel” gröda.

År 2000 kom från Socialdepartementet en remiss om en ”Nationell handlingsplan mot antibiotikaresistens”. I förslaget framfördes att Sverige borde *”… verka för en utveckling som innebär att antibiotikaresistensgener ej används …”*. Naturvårdsverket betonade i detta sammanhang vikten av att alternativa tekniker måste vara ekologiskt och miljömässigt säkra. Alternativt skall de inte vara funktionella efter selektionsarbetet eller kunna tas bort ur genomet före utsättning av de modifierade sorterna.

Eventuella insatser på området bör inriktas mot avlägsnande av antibiotikaresistens hos genetiskt modifierade mikroorganismer som är avsedda för öppen användning i sådana miljöer där de riskerar att överföra resistens till humanpatogena bakterier. En diskussion pågår för närvarande inom EU om vilka antibiotika detta skall gälla, och här finns olika åsikter mellan GMO-producenter och sjukvårdspersonal, mellan miljövårdare, jordbruksexperter och medicinska mikrobiologer och inte minst mellan olika länder med olika syn på antibiotikaanvändning och resistensproblematikens betydelse. Av särskild betydelse anses sådana GMO vara som är avsedda för human konsumtion (t.ex. majs), vars gener alltså kommer att befinna sig i individer som kanske samtidigt konsumerar antibiotika. Risken för en överföring av resistensgener till humana mikroorganismer och deras utsläpp via avlopp till naturen är här högst påtaglig, även om man ännu inte har kommit överens om storleksordningen av denna risk.

Utifrån ett brett miljöperspektiv bör målet vara att antibiotikaanvändningen i samhället inte skall leda till att riskerna för långsiktiga negativa effekter hos människor och husdjur ökar till följd av exponering för mikroorganismer med ökad antibiotikaresistens eller till att den biologiska mångfalden äventyras eller till att betingelserna för hållbar odling äventyras. För att nå detta mål är det nödvändigt att ta fram ytterligare kunskap om i vilken utsträckning som dagens antibiotikaanvändning leder

till biologisk påverkan i olika system i den yttre miljön och ytterst människan samt att öka vår kunskap om hur mycket, via vilka vägar och till vilka ”slutdestinationer” som olika typer av antibiotika årligen tillförs till miljön. Vidare behöver vi ta fram information om olika antibiotikas (kemiska och biologiska) nedbrytning i olika relevanta miljöer. För detta krävs utveckling av standardiserade analysmetoder för antibiotika och dessas nedbrytningsprodukter. Slutligen bör man i valet mellan olika preparat, där så är möjligt, välja sådana med så kort halveringstid i miljön (”kort ekoskugga”) som möjligt.

Resistenta mikroorganismer (bakterier)

Påverkan på miljön av antibiotika som släpps ut är i huvudsak risken att tillväxt av resistenta mikroorganismer gynnas och därmed också förekomsten av resistensgener som kan spridas vidare. Två olika problem kan särskiljas, dels ekologisk störning genom att vissa mikroorganismer växer på andras bekostnad och dels en selektion och underhåll av förekomsten av human(patogena) bakterier i avloppsvatten och recipienter.

Humana bakterier som innehåller resistensgener för vanliga antibiotika förekommer fritt i naturen, eftersom både sjukvården och veterinärmedicinen skapar sådana, och dessa släpps ut fritt. Emellertid har man också funnit att det i omgivningen kan finnas resistenta bakterier i högre grad än man noterat inom sjukvården, d.v.s. sällsynta bakterier med allvarlig resistens kan vara mycket vanligare än förväntat. Exempelvis utgör vankomycinresistenta enterokocker (i human tarm naturligt förekommande bakterier) ett hot mot sjukvården, men de förekommer normalt bara hos enstaka patienter per år. Trots detta kunde man finna ett stort antal sådana bakterier i olika avloppsvatten i Stockholms stad, mest i sjukhusavlopp (hälften av alla prover) och till och med i recipient för renat avloppsvatten (Iversen et al., 2002). Efter denna undersökning har dock frekvensen av patienter som rapporterats vara infekterade med denna typ av resistenta bakterier ökat dramatiskt, varför det finns anledning att misstänka att bakterierna först finns i humanpopulationen, utan att orsaka sjukdom, varifrån de sprids till miljön via avlopp och därifrån infekterar känsliga individer. Ett projekt som undersöker huruvida detektion av resistenta bakterier i olika avloppsvatten kan användas som ett ”early warning system” stöds för närvarande av Formas (Formas, 2003). Se även kapitel 10.

Anledningen till att dessa bakterier finns i avloppsvattnen är oklar. Antibiotikaresistens förväntas innebära en belastning för organismen, varför resistensen bör selekteras bort i frånvaro av ett selektivt antibiotikatryck. En möjlighet är dock att ett sådant tryck, om än mycket litet, faktiskt föreligger i humant avlopp, eftersom vankomycin används till viss del på våra sjukhus. Mätning av de låga koncentrationerna av antibiotika i avloppsvatten stöter på många tekniska problem och högre koncentrationer har inte påvisats. Andra förklaringar kan vara att bakterierna har utfört ”kompensatoriska mutationer”, d.v.s. ändrat på något annat i sin ämnesomsättning, så att resistensen inte längre utgör en belastning och därför kan finnas kvar för gott. Slutligen kan man tänka sig fickor eller ”nischer” i avloppssystemet, t.ex. biofilmer, där dessa speciella stammar förökar sig. Men detta är för närvarande endast spekulationer.

Utsläpp av antibiotika till miljön

Den stora mängden antibiotika som idag (över)används i human- och veterinärmedicinsk vård kommer sedan 1950-talet på olika sätt ut i omgivningen. Den faktiska betydelsen av dessa förhållanden är fortfarande otillräckligt känd. Vi kan identifiera följande huvudsakliga källor till utsläpp:

Sjukvården

Den största delen av konsumerad antibiotika utsöndras i aktiv form via avföring och urin, och når på så sätt avlopp och miljö. Antibiotika avsedda att bota t.ex. urinvägsinfektioner måste ju vara aktiva i urinen. Sjukvårdens utsläpp, åtminstone i öppenvården, utgör ett faktum som är svårt att ändra på. Inlämning av överbliven medicin till Apoteket gäller förstås även antibiotika. Konsumtionen av antibiotika har minskat något de senaste åren. År 2003 var konsumtionen 16,3 DDD (definierade dygnsdoser)/1000 invånare och dag jämfört med 16,8 år 2000 (Swedres 2003).

Av särskilt intresse är den stora användningen av kinoloner, t.ex. Ciprofloxacin och Norfloxacin, vilka utsöndras aktiva i urinen och är flitigt använda antibiotika för urinvägsinfektioner, men också många andra vanliga infektioner orsakade av tarmens bakterier (Beam, 1994). Dessa antibiotika är mycket svårnedbrytbara i naturen och förväntas ligga kvar i många år ännu. Av den anledningen och på grund av en uppkommen

resistensutveckling, försöker man nu minska användningen av dessa, men hittills med begränsat resultat. I Frankrike och Grekland är den efter penicilliner den vanligaste antibiotikagruppen, ca 7 DDD/1000 inv/dag jämfört med ca 1 i Sverige (Swedres, 2003). De långsiktiga effekterna av bruket av dessa svårnedbrytbara artificiella antibotika i naturen återstår att se.

Jordbruk och akvakultur

Även här sker en uppstramning av användandet och en viss minskning. 16 ton antibiotika användes för veterinärmedicinskt bruk under 2003, vilket är 7 procent mindre än 2002. I jordbruket kommer ofta utsöndrat antibiotikum mer direkt ut i naturen, utan att passera avloppsbehandlingsanläggningar, men även här gäller normalt låga koncentrationer. Ett särskilt problem, om än litet i Sverige men t.ex. mångfalt större i Norge, är användningen av antibiotika i fiskodlingar. Där tillsätts antibiotika direkt i vattnet och har därifrån möjligheter att sprida sig mer eller mindre fritt. Användningen i Sverige har minskat från 259 kg år 1994 till 40 kg år 2003 (Swarm, 2003). Utanför Norges kust ligger dock 200 ton kinoloner, som inte har brutits ned sedan tidigare, oförståndigare, användning, i sedimentlagren (Midtvedt, 1991). Antibiotikarester kan även följa med importerade livsmedel, t.ex. jätteräkor från främst Asien, där antibiotika kan användas även profylaktiskt. Förutom risken med antibiotikarester, så har dessa räkor sannolikt även resistenta patogener i sina tarmar (se kapitel 4).

Tillverkning

Här produceras de stora mängderna, men å andra sidan styrs och kontrolleras utsläppen från produktionslokaler, varför åtminstone i Sverige de inte anses utgöra ett problem idag. Oklarheter och dikussioner föreligger dock om betydelsen av utsläpp av antibiotikaproducerande mikroorganismer, olika förstadier och nedbrytningsprodukter av antibiotika etc.

Laboratorier

Inom forskning och diagnostik används antibiotika som verktyg vid analyser och vid odling av både humanceller och mikroorganismer. De är också nödvändiga vid framställning av genmanipulerade organismer. Utsläpp från sådan verksamhet har nyligen reglerats och nu får inte anti-

biotika som inte lätt bryts ned släppas ut utan föregående inaktivering/destruktion. Ofta förekommande inaktivering är autoklavering, d.v.s. upphettning till 120°C i 20 minuter, men upphettning inaktiverar inte alla antibiotika.

Utsläpp av resistenta bakterier/gener

Människan bidrar med utsläpp av resistenta bakterier och deras gener i naturen, genom att dessa växer på värdorganismer (människor och djur) och utsöndras. När utsläppet av resistenta bakterier kombineras med utsläpp av antibiotika uppstår den problematiska situationen att antibiotikumet selekterar för resistenta bakterier, både spontant uppkommande genom mutationer och genom selektiv tillväxtfördel för de redan resistenta. Det mest problematiska är dock att även spridning av resistensgener, såsom plasmider, främjas. Plasmider kan dessutom bära på resistensgener för flera olika antibiotika, vilka alla selekteras fram genom ett selektivt tryck av ett av dessa antibiotika. I själva verket är inom sjukvården problemet med resistens framkallad genom mutationer inte särskilt stort, utan det reella problemet är spridningen av resistenta bakterier och deras gener. I detta sammanhang framstår därför odling av genmanipulerad gröda (GMO) som innehåller gener för antibiotikaresistens såsom synnerligen missriktad.

Sammanfattning

Stora mängder antibiotika används idag inom human- och veterinärmedicinen, men antibiotika produceras också naturligt i miljön. Utsläpp av antibiotika till miljön ökar på risken för selektion av resistenta stammar med ekologisk påverkan som följd och ökar risken för resistens hos sjukdomsframkallande bakterier för människa och djur. Problemets omfattning i miljön i reella termer är föga känd, men vissa antibiotika är kända för att vara särskilt svårnedbrytbara i naturen, medan andra bryts ned lätt. All förekomst av antibiotika selekterar fram resistenta bakterier och all förekomst av resistenta bakterier och av resistensgener ökar sannolikheten att resistenta bakterier skall tillväxa. Eftersom resistensproblematiken är ett av de största hoten mot dagens sjukvård finns det all anledning att vara mycket uppmärksam på denna problematik i framtiden. Ingen antibiotika

till miljön och inget utsläpp av resistenta bakterier eller gener till miljön är framtidsvisionen för en bättre miljö, samtidigt som human- och veterinärmedicinen fortsätter att arbeta för en minskad och mer rationell användning av denna värdefulla grupp av läkemedel.

> ”Det finns inte längre utrymme för missbruk av antibiotika någonstans. Det är mikroberna som styr världen och vi kan inte ostraffat störa dem för mycket. Mikroberna slår tillbaka!”
>
> (Midtvedt och Norin, 2002)

Referenser

Beam T R Jr. (1994). ASM News 60:350-351.

Formas (2003). Antibiotikaresistenta bakterier i avloppsvatten och "early warning" för resistensutveckling i samhället. Projektledare: Inger Kühn.

Iversen A, Kühn I, Franklin A, Möllby R. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Swedish sewage. Appl Environ Microbiol. Vol 68(6):2838-42, 2002.

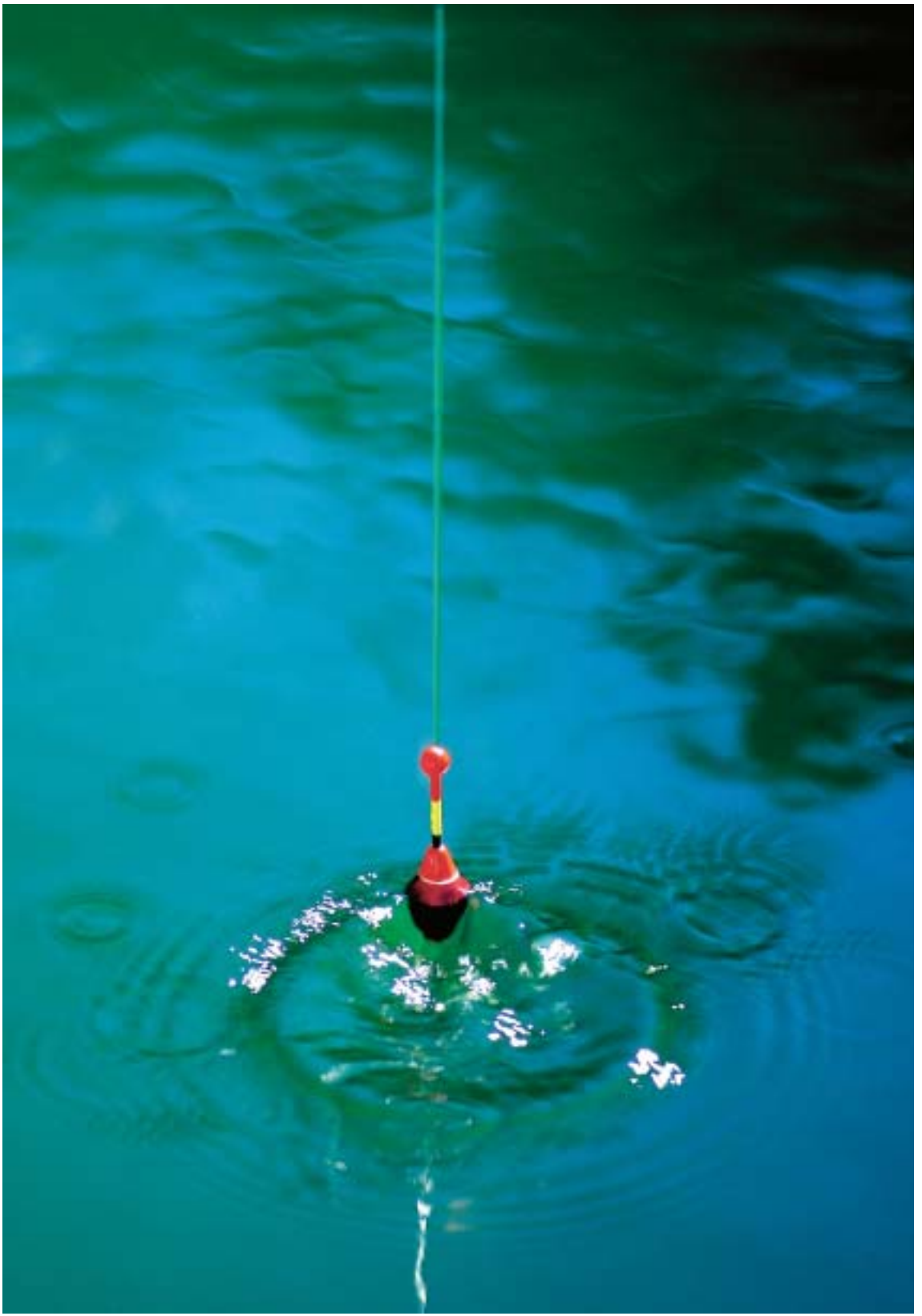
Jordbruksverket (2004). Jordbruksverketsfoderkontroll 2003. Rapport 2004:8 (se Internet: www.sjv.se).

Midtvedt T (1991). Antibiotic prescribers – when will they ever learn? Side Effects of Drugs Annual 15:245-5.

Midtvedt T och Norin E (2002). Antibiotika och ekologi. I ”Läkemedel och miljön” sid 35-49, Apoteket AB.

SWEDRES 2003, Strama, Smittskyddsinsitutet, 2004.

SWARM 2003, Swarm, Statens Veterinärmedicinska Institut, 2004.



6 Hormoner och hormonstörande ämnen i miljön

Joakim Larsson, Göteborgs universitet, Leif Norrgren, Sveriges lantbruksuniversitet och Lars Förlin, Göteborgs universitet

Hormonstörande ämnen – vad är det?

Kroppens olika delar kommunicerar med varandra via nerver och hormoner. Hormoner styr vitt så skilda processer som saltbalans, näringsupptag, fortplantning och tillväxt. Att hormonsystemen fungerar normalt är nödvändigt för att en organism skall kunna upprätthålla en ”inre jämvikt”, växa och utvecklas, och för att kunna anpassa sig till förändringar i den yttre miljön. Störningar av hormonsignaleringen kan därför ge upphov till en rad olika allvarliga effekter.

Flera definitioner av ”hormonstörande ämnen” har föreslagits, och avgränsningen vad som är ett hormonstörande ämne är inte helt självklar. En definition lyder: *”en exogen substans som negativt påverkar hälsan hos en intakt organism eller dess avkomma, som en konsekvens av förändringar i hormonell funktion”*. Hormonella (eller endokrina) störningar som mekanism för toxicitet har fått en växande uppmärksamhet alltsedan Theodora Colborn publicerade ”Our stolen future” 1996. De allra tydligaste exemplen på endokrina störningar kommer inte från studier på människa, utan från vilda djurpopulationer som har utsatts för olika typer av miljögifter.

I detta kapitel ges en kort introduktion till vad man känner till om endokrina störningar i naturen som kan vara kopplade till påverkan av just läkemedel. Forskarvärldens kunskap på området är fortfarande fragmentarisk, vilket betyder att vi endast i undantagsfall kan vara säkra på om läkemedel har hormonella effekter i miljön eller inte. Och även i de fall när effekter har påvisats, är det fortfarande svårt att säga hur omfattande och betydelsefulla dessa effekter är. För många läkemedelsgrupper kan vi bara ge en fingervisning om vilka effekter man skulle kunna tänka sig att få,

om läkemedlen kommer ut i potenta mängder i miljön. Den viktigaste spridningsvägen för läkemedelsrester till miljön är via avloppsvatten till vattendrag (kapitel 2 och 3). De flesta studier är därför gjorda på akvatiska organismer, och detta kapitel fokuserar på effekter på fisk där också kunskapen är störst.

Många läkemedel påverkar hormonsignalering

Många läkemedel verkar genom att påverka hormonella system. Tillstånd som beror på en minskad produktion, frisättning eller ibland känslighet för ett hormon kan ofta behandlas med hormonsubstitut, identiskt med det naturliga hormonet eller en syntetisk agonist (stimulerare). Agonister kan även ges när det inte föreligger en brist på hormonet, men då man av olika skäl vill förstärka verkan av det naturliga hormonet. Ett tredje användningsområde för agonister är när man eftersträvar att påverka ett negativt återkopplingssystem för att minska frisättningen av andra hormoner. Antagonister (blockerare) eller hormonsynteshämmare ges på motsvarande sätt vid överproduktion av ett hormon, eller då man av annan anledning vill minska effekten av ett hormon. Den eftersträvade effekten för patienterna av hormonella läkemedel är sammantaget mycket positiv, och doseringen är anpassad för att minimera eventuella biverkningar samtidigt som önskvärd effekt kvarstår. I de fall hormonrester når organismer i naturen har vi ingen kontroll över doseringen. Dessutom är de organismer som exponeras i naturen inte i behov av någon hormonsubstituering eller liknande, och den positiva effekten saknas därför helt för dem.

Konserverade hormonsystem

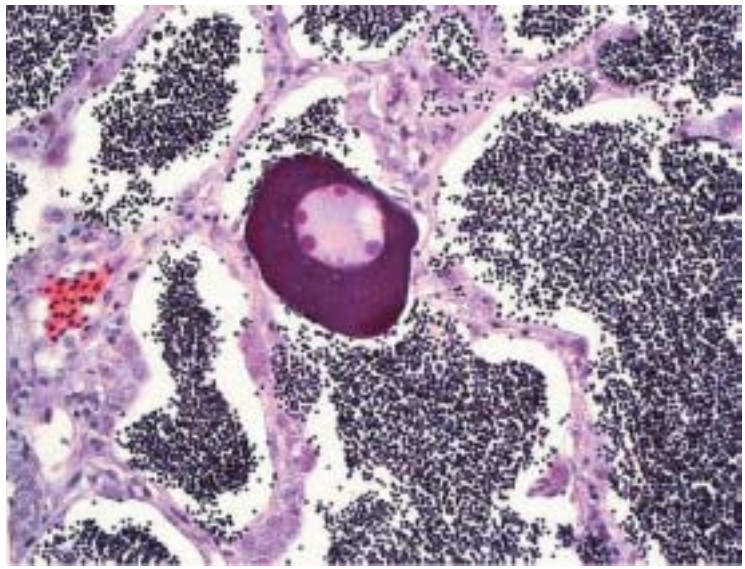
Många hormonsystem är evolutionärt mycket gamla och utnyttjas av många olika arter. Vissa hormoner är identiska mellan många arter, såsom många steroider, sköldkörtelhormon och tyrosinderivat, medan andra hormoner, särskilt stora proteiner, kan skilja sig mer åt. Hormonreceptorerna, som är proteiner, skiljer sig mer ofta åt mellan arter, men så länge hormonet är gemensamt fungerar vanligen även syntetiska agonister och antagonister över artgränserna. Generellt är både receptorer och hormoner mer lika ju närmare släkt organismerna är. Det är därför mer sannolikt att ett hormonellt läkemedel avsett att påverka människa också är potent i andra ryggradsdjur, t.ex. fiskar, än att det påverkar t.ex. kräftdjur, även om sådana exempel också finns från laboratorieförsök.

Effekter av hormonstörande ämnen

Trots att hormonerna och deras receptorer ofta är konserverade mellan arter kan de ha olika funktioner och styra olika fysiologiska processer. Hos äggläggande ryggradsdjur, t.ex. fåglar, fiskar och groddjur, styrs östrogenproduktionen av ägguleproteiner (vitellogenin) i levern. Äggen hos placentala däggdjur, såsom människan, saknar gula, och för dessa arter har således inte östrogen denna roll. En del andra funktioner hos östrogen är dock gemensamma. Bristande kunskap om skillnader i funktion hos olika hormoner mellan arter kan göra det svårt att bedöma konsekvenserna av en exponering.

De effekter man framför allt är oroad över är inte akut-toxiska effekter, utan problem relaterade till långvarig påverkan av den receptor eller hormonsystem läkemedlet i fråga är framställt för att påverka. Embryonalutvecklingen är i detta sammanhang ett särskilt känsligt skede, där även en måttlig exponering ibland kan ge allvarliga konsekvenser. En påverkan på hormonsystemen på adulta organismer avslöjar att man med stor sannolikhet har en påverkan även på organismers tidiga utvecklingsstadier. Effekterna på hälsotillståndet hos en exponerad vuxen individ kan vara relativt små, medan situationen för tidiga utvecklingsstadier kan vara betydligt allvarligare med konsekvenser på t.ex. organutveckling.

När hormonstörande ämnen påverkar fortplantningsförmågan hos vilda djur är situationen särskilt allvarlig. Det kan i värsta fall leda till att populationer försvinner. Reproduktionsstörningar på vilda djur i svenska områden har företrädesvis drabbat toppredatorer i Östersjöområdet, ett av jordens mest miljöbelastade hav. Reproduktionsstörningar kan vara svårare att upptäcka än när djuren får uppenbara kroppsliga skador som lättare kan iakttas av en lekman. Då många hormonsystem regleras av s.k. negativ återkoppling, kan ibland kroppen själv kompensera för en påverkan utifrån, utan att störningen ger upphov till några allvarliga effekter för individen. Detta kan göra det än svårare att upptäcka en påverkan när den är måttlig.



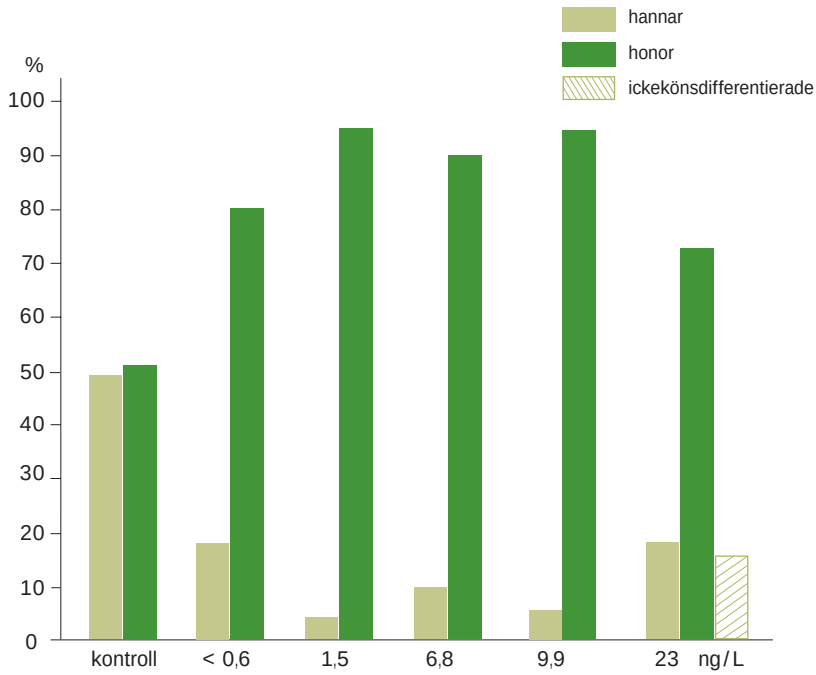
Ljusmikroskopisk bild av dubbelkönad mört. Figuren visar en äggcell insprängd i testikelvävnaden.

Redan sådana effekter som t.ex. könsbyte, eller att testiklarna innehåller äggceller, kan vara svåra att upptäcka. Ännu svårare är det att upptäcka om hormoner verkar som feromoner, d.v.s. påverkar kommunikationen mellan individer. Flera hormoner eller hormonderivat kan fungera som feromoner vid halter som är betydligt lägre än de halter som uppmätts i miljön (Kolodziej et al., 2003). Forskarna befarar inte i första hand att fiskar kan bli lurade av falska feromonsignaler, utan i stället att de blir överdoserade när de ”badar” i en omgivning med alldeles för mycket signaler som övermättar feromonernas naturliga kommunikationsbudskap.

Östrogener

Könstillhörighet – känsligt för hormonpåverkan

Fenomenet med dubbelkönade mörtar utanför kommunala reningsverk uppmärksammades i England under tidigt 90-tal. Denna observation var inledningen på ett forskningsområde som fokuserades mot hormoner och substanser med egenskaper som gör att de kan imitera kroppsegna hormoner, framför allt östrogen. Man visste sedan länge att könstillhörighet hos lägre ryggradsdjur, t.ex. fisk, är en dynamisk process som kan påverkas under perioden omedelbart efter kläckning. Exponering för östrogen leder hos många arter till en ökad andel honor, medan exponering för androgener leder till ökad andel hannar. Manipulering av könstillhörighet med hjälp av hormoner har länge använts inom akvakulturindustrin i flera länder. Vi kan misstänka att den yttre miljön, inklusive oönskad exponering för hormonella substanser, i större utsträckning styr funktionell könstillhörighet hos arter som saknar könskromosomer. Som exempel kan nämnas att sebrafisk som exponeras under juvenila stadier för etinylestradiol, enbart utvecklas till honor (Örn et al., 2003), medan exponering för androgenen trenbolon leder till enbart hannar. Man har länge känt till att om doseringen eller tidpunkten för hormonbehandling inte var optimal, kunde resultatet bli dubbelkönade fiskar. En god hypotes var därför att de dubbelkönade fiskarna nedströms brittiska reningsverk var påverkade av östrogena ämnen. Detta undersöktes av John Sumpter och hans kollegor vid Brunel University, och 1994 publicerades den första omfattande studien som visade att karp och regnbågslax som hölls i burar nedströms reningsverk, var kraftigt östrogenpåverkade (Purdom et al., 1994).



Effekter av etinylöstradiol på könstillhörighet.
Könskvoter hos sebrafisk efter exponering för etinylöstradiol under perioden för könsdifferentiering (omritat från Örn et al., 2003).

Bildning av guleprotein – ett sätt att mäta östrogenpåverkan

Östrogenpåverkan i fisk kan mätas relativt enkelt. Man känner till ett flertal proteiner som regleras av östrogen, däribland guleproteinet vitellogenin, som normalt uttrycks i levern hos könsmogna honor under påverkan av kroppseget östrogen. Vitellogeninet transporteras sedan med blodbanan till de växande äggfolliklarna där det tas upp och bildar äggulan. Hanfiskar och juvenila fiskar har vanligen låga eller omätbara nivåer av både östrogen och vitellogenin i blodplasman, men om man exponerar dem för östrogena substanser börjar levern producera vitellogenin som man kan mäta i blodplasman. Vitellogenin används därför ofta som biomarkör för östrogenpåverkan.

Identifiering av östrogener i avloppsvatten

Kunskapen om vilka östrogena substanser som hade påverkat fiskarna nedströms reningsverk var inledningsvis dålig. Misstankar förelåg att såväl olika industriella kemikalier, läkemedel, naturliga hormoner som hushållsprodukter, kunde vara aktuella. Initiala svårigheter att mäta hormoner som förekommer i nanogram/liter i avloppsvatten gjorde att det skulle dröja ett tag innan svaren kom.

En strategi för att ta reda på vilka ämnen som påverkade fiskarna var att kemiskt fraktionera avloppsvattnet och undersöka med biologiska metoder vilka fraktioner som var östrogena, och därefter försöka identifiera ämnen i dessa aktiva fraktioner. För att kunna testa fraktionerna biologiskt, valde forskarna att använda ett förenklat modellsystem för att studera östrogenicitet. De använde jästceller som försetts med en mänsklig östrogenreceptor. Resultatet av de brittiska undersökningarna var att de kraftigaste effekterna på jästcellerna berodde på naturligt östrogen (östron och östradiol) samt syntetiskt östrogen från p-piller (etinylöstradiol) (Desbrow et al., 1998).

Både naturligt och syntetiskt östrogen bidrar

När man väl lyckats mäta dessa steroider och även en del andra östrogena kemikalier i avloppsvatten, kunde man jämföra nivåerna med dos-responsstudier på fisk där man mätt effekter på vitellogeninproduktion (Purdom et al., 1994; Routledge et al., 1998). Jämförelsen tydde på att det framför allt var etinylöstradiol och naturligt östrogen som stod för den östrogena effekten i fisk. Parallella studier från Sverige (Larsson et al., 1999), där man studerade effekten på fisk, mätte östrogena ämnen i avloppsvatten och följde upptaget i fisken, gav en liknande bild, som också fått stöd i andra studier från flera olika länder. Naturligt östrogen förekommer ofta i nivåer från något ng/L till några tiotal ng/L i avloppsvatten, medan nivåerna av etinylöstradiol ofta ligger mellan 0,5 – 3 ng/L, även om flera gånger högre nivåer har uppmätts (Heberer, 2002). Dos-responsstudier på vitellogeninsyntes med regnbågslax har visat effekter redan vid 0,1 ng/L (Purdom et al., 1994), medan det krävs mellan 1 och 10 ng/L östradiol och ännu något mer för östron för motsvarande effekt (Routlegde et al., 1998).

Effektivt upptag av östrogener i fisk

I en studie av regnbågslax eponerad för avloppsvatten från ett mindre svenskt reningsverk, fann man att koncentrationen av östrogen, däribland etinylöstradiol, som återfanns i gallan, var mellan 100 000 och 1 000 000 gånger högre än omgivande vatten och ökade med tiden. Detta visade på en mycket effektiv biokoncentrering av östrogen (Larsson et al., 1999). Östrogen utsöndras från människokroppen som konjugat med vattenlösliga grupper som t.ex. glukuronid. Steroider i avloppsvatten återfinns dock framför allt som icke-konjugerade (Routledge et al., 1998; Larsson et al., 1999), d.v.s. i den biologiskt aktiva och fettlösliga formen, vilket underlättar upptag i organismer. Dekonjugeringen sker sannolikt med hjälp av bakterier, t.ex. *E.coli*, som det finns gott om i reningsverken.

Syntetiskt östrogen – svårare att bryta ned

Syntetiskt etinylöstradiol är mer motståndskraftigt mot nebrytning i reningsverk och miljön än vad naturligt östradiol är. I nedbrytningsstudier där man använt flodvatten från Themsen, hade etinylöstradiol en halveringstid på 17 dagar och östradiol 1,2 dagar. I Tyskland har man funnit etinylöstradiol i dricksvatten i koncentrationer tillräckligt höga för att kunna påverka fisk. Dock är inget känt som tyder på att så små koncentrationer som något ng/L kan ge effekter på djur eller människor som dricker vatten snarare än andas vatten, såsom fiskarna gör.

Källor för östrogen

Den huvudsakliga källan för naturligt östrogen är urin från kvinnor. Då östrogenproduktion och sekretion ökar dramatiskt under graviditeten kan andelen gravida kvinnor i ett samhälle ha betydelse för östrogenbelastningen vid ett reningsverk. En ytterligare möjlig källa för naturligt östrogen är olika preparat för östrogensubstituering. Etinylöstradiol förekommer i Sverige endast i antikonceptionsmedel. Kombinations p-piller, som vanligen innehåller 20-35 µg östrogen per tablett, utgör idag den största källan. Nya applikationssystem, såsom p-plåster och p-ring, innehåller avsevärt mer, och det mesta östrogenet finns kvar i plåstret/ringen efter användning. Det är därför mycket viktigt att dessa destrueras på lämpligt sätt efter användning, t.ex. genom att de lämnas tillbaka till Apoteket (Larsson et al., 2003). Mängden gestagener (progesteronlika substanser) i antikonceptionsmedel är avsevärt större än mängden etinylöstradiol.

En fraktion av vissa etinylerade gestagener, t.ex. noretisteron och lynestrenol, kan aromatiseras till etinylöstradiol i kroppen och möjligen också i miljön, men det senare är inte undersökt. Det är inte undersökt om östrogenreceptorantagonister, som används vid behandling av östrogenberoende tumörer, passerar reningsverk och når miljön. Det har rapporterats att vissa solskyddsmedel kan vara östrogena för fisk i höga koncentrationer, men det är inte känt om sådana mängder förekommer i miljön (Inui et al., 2003).

Olika effekter av östrogen

Påverkan på vitellogeninsyntes har observerats i en lång rad studier från olika länder. Ett av EU initierat forskningsprogram påbörjades 1999 (COMPREHEND) med mål att bedöma avloppsvattens östrogenicitet i delar av Europa. Resultaten visade att spridning av östrogena ämnen från både kommunala som industriella reningsverk var ett vanligt fenomen inom Europa. Att producera stora mänder vitellogenin utgör sannolikt en kostnad för fisken, men man är mest orolig för andra kanske mer allvarliga störningar av östrogenpåverkan, som kan vara svårare att mäta. Exempel på det är utvecklingen av könsdelar som nämnts tidigare, fördröjd könsutveckling, asynkron utveckling av könskörtlar, stört sexuellt beteende, embryodödlighet och olika typer av missbildningar hos yngel som leder till onormalt hög dödlighet. En vanlig mätparameter på fisk är könskörtlarnas storlek i förhållande till kroppsvikt. Detta mått har under många år använts vid miljöövervakning för att relativt enkelt kunna bedöma könsutveckling. Eventuella effekter av hormonliknande substanser på populationsnivå är sparsamt studerad. Detta bl.a. beroende på att ett mycket stort material är nödvändigt för en korrekt bedömning. I ett omfattande försök i Kanada har man under flera års tid avsiktligt tillsatt etinylöstradiol till en sjö. Där har nu fortplantningen hos fisken avstannat och populationen håller på att försvinna.

När det gäller dubbelkönigheten hos mört, som var upptakten till undersökningarna av östrogena effekter på fisk, har man intensifierat studierna för att bedöma incidens, svårighetgrad och fortplantningsförmåga. Senare års undersökningar visar att dubbelkönighet förekommer hos en rad fiskarter som lever i sötvatten, t.ex. braxen, sandkrypare och lake, men att fenomenet även uppträder hos marina arter som plattfisk och tånglake.

Feminiserade hanmörtar nedströms brittiska reningsverk har visats ha nedsatt fertilitet. Såväl spermieproduktion, -rörlighet, -täthet, befruktningsförmåga och andelen fiskar som kunde släppa mjölke, var nedsatt (Jobling et al., 2002).

Det finns indikationer på att vissa populationer av braxen i Holland har en överrepresentation av honor. Uppmätta könskvoter bland fångade fiskar behöver dock inte reflektera den verkliga könskvoten i naturen. Redskapsval, näringstillgång, plats och tidpunkt för fångsten kan påverka vilket kön som företrädelsevis fångas, t.ex. beroende på naturliga könsskillnader i tillväxt och beteende. Dessutom behöver inte könskvoten hos vuxna fiskar vara samma som könskvoten hos unga fiskar, om t.ex. dödlighet eller vandringsbenägenhet skiljer sig mellan könen. Könsbestämning av embryon hos vivipara (levandefödande) arter har därför använts för att kringgå dessa problem (Larsson and Förlin, 2002). Studier genomförda i svenska vatten tyder på att dubbelkönighet hos fisk inte är helt kopplad till exponeringssituationen, utan att fenomenet även förekommer i mört från sjöar belägna i områden utan direkt påverkan av mänsklig aktivitet. Dubbelkönighet kan variera från svårartad, vilken karakteriseras av förekomst av ett stort antal mer eller mindre färdigbildade äggceller i en mogen testikel, till den dominerande typen, d.v.s. mindre utvecklad dubbelkönighet som karakteriseras av enstaka omogna ägg utspridda i testikelvävnaden. En rad olika faktorer i miljön kan hos vissa arter påverka könstillhörighet, varav hormonpåverkan är en sådan faktor. I många fall bör man därför vara försiktig att, utan ytterligare studier utförda under en längre period, dra alltför snabba slutsatser om såväl orsakerna bakom, som konsekvenserna av dubbelkönighet eller skeva könskvoter. Det måste betonas att eventuella effekter över flera generationer samt i fält på populationsnivå, inklusive betydelsen av genetisk variation, är viktigt att undersöka i framtiden.

Studier av endokrinstörande substansers effekter på vilda amfibier finns också. Det finns tecken som tyder på feminisering av leopardgroda i olika delar av USA där herbiciden atrazin är vanligt använd. Mellan 10 och 92 procent av hannarna uppvisar olika typer av förändringar av könskörtlar, som fördröjd utveckling och dubbelkönighet. Dessa observationer har konfirmerats vid experimentella studier med atrazin (Hayes et al., 2002).

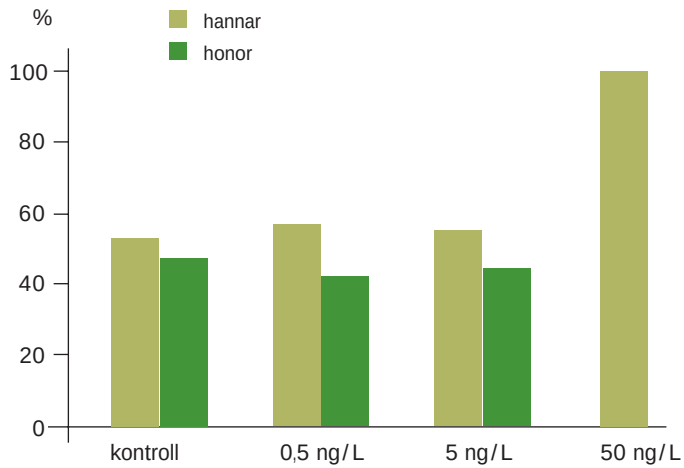
Androgener

Den vetenskapliga litteraturen om hormonstörningar i miljön domineras av undersökningar som rör östrogena effekter. De effekter som studeras är oftast knutna till fortplantning och utveckling. På andra plats på listan kommer androgener och antiandrogener. Även här studeras oftast fortplantning och utveckling.

Androgener i avloppsvatten

Androgener har identifierats i vatten från kommunala reningsverk. Undersökningar visar att halterna kan variera mycket och det har rapporterats upptill flera 10-tals ng/L av t.ex. testosteron och androstendion (Thomas et al., 2002; Kolodziej et al., 2003). Man har också påvisat androgener i kommunalt avloppsvatten med hjälp av in vitro tester där man använt jästceller som försetts med en human androgenreceptor (Svenson and Allard, 2004). På så sätt har man påvisat androgenhalter som motsvarar upp till 100 ng/L dehydro-testosteron-ekvivalenter. Det mesta av detta tror man har naturligt ursprung och att det således utsöndras från oss människor. Urin från män innehåller betydande mängder androgener.

Även t.ex. kor och hästar utsöndrar avsevärda mängder hormoner. I närheten av kreatursuppfödare och stuterier kan man därför upptäcka hormonstörningar som tillskrivs naturliga östrogener och androgener, men man misstänker också att syntetiska hormonpreparat kan vara orsaken. I en nyligen publicerad amerikansk rapport upptäckte man en tydlig maskulinisering hos fisk, en elritsa-liknande art (fathead minnow), i närheten av stora uppfödare av köttdjur (Orlando et al., 2004). Vid uppfödning av köttdjur används i vissa länder (dock ej Sverige) hormonsupplement för att stimulera tillväxt och öka omvandlingen av födan till muskelmassa. Forskarna har emellertid ännu inte kunnat avgöra om det är naturliga hormoner eller syntetiska hormonpreparat som orsakar maskuliniseringen hos fiskarna. Den amerikanska undersökningen i närheten av köttuppfödare i USA för tankarna till dopning och missbruket av anabola steroider hos vissa kroppsbyggare och idrottsutövare. Vi känner dock inte till om man lyckats spåra några sådana ämnen i t.ex. reningsverk eller i naturen. Förhoppningsvis är detta missbruk inte tillräckligt stort för att det ska kunna ha någon betydelse för vår natur. Experimentella studier på sebrafisk visar att såväl exponering för metyltestosteron (Örn et al., 2003) som för den syntetiska anabola steroiden trenbolon resulterar i sänkta koncentrationer av vitellogenin och en ökad andel hannar.



Könskvoter hos sebrafisk efter exponering för den syntetiska androgenen trenbolon under perioden för könsdifferentiering.

Sätt att mäta androgenpåverkan

Det finns flera sätt att mäta androgenpåverkan. Androgener påverkar såväl primära (könsorganen) som sekundära könskaraktärer hos många ryggradsdjur, däribland fisk. Hos guppy och besläktade arter påverkar en rad olika androgener att analfenan utvecklas till något som liknar ett hanligt parningsorgan – ett så kallat gonopodium. I mer än 20 år har man känt till att honfiskar av mosquitofish nära pappersmassatillverkare i södra USA utvecklar ett sådant gonopodium. Man är inte riktigt säker på vad orsaken är, men mycket tyder på att det i avloppsvattnet finns vedegna steroider som maskuliniserar fisken. Det kan vara svårt att konstatera om könstillhörigheten är påverkad hos vilda organismer. Nära en svensk pappersmassaindustri har man dock i flera år kunnat konstatera en hanskev könskvot hos tånglakeembryon – en effekt som kan kopplas till utsläppet (Larsson and Förlin, 2002). Mycket tyder på att skevheten orsakas av androgenpåverkan, då avloppsvattnet inducerar flera hanliga könskaraktärer i honfisk i laboratorieförsök. Exempel på det är färgsättning hos guppy och spigginproduktion, ett androgenreglerat protein i storspigg.

En av de mest kända hormonstörningarna i vattenmiljön är imposex hos vissa marina snäckor (Matthiessen and Gibbs, 1998). Det innebär att honsnäckorna får penisutväxt och äggledaren tillbakabildas och snäckorna blir sterila. Orsaken är organiska tennföreningar (t.ex. tributyltenn, TBT) som finns i vissa båtbottenfärger för att motverka påväxt på båtskrovet. TBT förefaller störa den naturliga homonsignaleringen i exponerade organismer.

Det är viktigt att komma i håg att en minskning i uttryck av honliga eller östrogenreglerade karaktärer ibland, men långt ifrån alltid, beror på androgenexponering (stimulering av androgenreceptorer), utan kan t.ex. bero på minskad stimulering av östrogenreceptorer. Vid förändringar av till exempel könskvoter kan det ofta vara svårt att veta om grundorsaken är förändrad östrogen- eller androgenreceptorstimulering, eller kanske något annat.

Andra steroider

Det finns relativt gott om undersökningar som beskriver främst östrogeners, men även androgeners, hormonstörande effekter i miljön. Även förekomst av andra steroider i miljön finns beskrivna (Kolpin et al., 2002), men i betydligt mindre omfattning. Uppgifter om kortikosteroider och eventuella miljöeffekter är mycket knapphändiga trots en mycket stor användning. Många kortisonpreparat administreras dessutom på huden, vilket kan leda till att en stor del aldrig metaboliseras i kroppen utan sköljs av vid tvätt och duschning. Italienska forskare har publicerat en studie av prednison, en kortikosteroid, och man konstaterar att det potentiellt kan påverka vattenlevande organismer, särskilt deras omvandlingsprodukter som bildas efter bestrålning med UV-ljus (DellaGreca et al., 2003). Noretisteron, en substans i vissa antikonceptionsmedel med progesteronliknande verkan, passerar reningsverk (Kolpin et al., 2002), men man vet inget om dess effekter. Ett stort problem, som gäller för de allra flesta läkemedel inklusive steroiderna, undantaget östrogener och androgener, är att man vet inte vilka specifika effekter man skall studera för att avgöra om organismer i miljön är påverkade.

Aminosyraderivat

Sköldkörtelhormon eller tyroideahormon är aminosyraderivat med viktiga funktioner i alla ryggradsdjur, bland annat för reglering av metabolism. Hos grodor och paddor har sköldkörtelhormon en speciell och mycket påtaglig roll. Amfibier till skillnad mot andra ryggradsdjur lever sin första del av livet i vatten för att under den andra delen vandra upp på land. Denna del av livscykeln, metamorfosen, är hormonellt styrd och kan delas upp i tre perioder, *premetamorfos*, *prometamorfos* och den slutliga *metamorfosen*. Sköldkörtelhormon initierar de anatomiska och fysiologiska förändringar som groddjuren genomgår vid övergången från akvatisk till terrester miljö och från växtätare till predator. Då grodyngel andas vatten löper de risk att biokoncentrera läkemedel och andra miljögifter som finns i vattnet. Groddjur betraktas som en alltmer hotad djurgrupp. Groddjurens naturliga biotoper har gradvis förändrats, t.ex. genom förändringar av jordbrukslandskapet, utdikning, väggbyggen etc. Studier av kemikalier som påverkar amfibiers utveckling har hittills fokuserats mot generella toxikologiska effekter. Utvärdering av modellsubstanser med sköldkörtelliknande effekter pågår. Dessa koordineras av OECD för att uppnå en global acceptans vid framtida utvärdering av kemikalier med tänkbara sköldkörtelrelaterade effekter. Vi känner inte till några studier om att läkemedel som påverkar sköldkörteln eller dess hormon passerar reningsverk.

Flera aminosyraderivat kan fungera både som hormoner och som signalsubstanser i nervsynapser. En sådan grupp läkemedel med utbredd användning är betablockerare. De hämmar katekolaminers normala verkan genom att blockera beta-adrenerga receptorer. Betablockerare används i stor omfattning för att behandla t.ex. högt blodtryck och kärlkramp, och de återfinns i ng/L till mg/L i vatten från både europeiska och amerikanska reningsverk (Ternes, 1998; Hugget et al., 2003). När det gäller effekter i miljön av dessa ämnen finns det bara några få studier publicerade i den vetenskapliga litteraturen. Nyligen publicerade Hugget et al., 2002, undersökningar av några beta-blockerares effekter på tre utvalda evertebrater och en fiskart (medaka). LC_{50}, d.v.s. letal koncentration för dessa ämnen, varierade mellan ca 1 mg/L till 10-tals mg/L. För en av betablockerarna, propranolol, undersökte man även påverkan på fortplantningen. Deras undersökning indikerar att det knappast är troligt att propranolol påverkar fortplantningen hos de testade evertebraterna vid de koncentrationer man hittar i miljön, medan däremot så kan vara fallet

för fiskar, eftersom man fann att medakans fortplantning påverkades vid vattenhalter på 0,0005 mg/L. Det är nivåer som rapporterats i ytvatten eller vatten från reningsverk.

Protein-peptidhormoner

De flesta av kroppens hormoner tillhör gruppen peptid- och proteinhormoner. Dessa hormoner är involverade i allt från reproduktion till metabolism, blodtrycksreglering och saltbalans. Flera proteinhormoner är konserverade mellan olika ryggradsdjur, men vissa skillnader i aminosyrasekvens mellan arter förekommer ofta. I förhållande till enkla aminosyraderivat och steroider är proteinhormoner tämligen bräckliga och har sannolikt svårt att motstå nedbrytning i reningsverk. Vi känner inte till några exempel på något proteinhormon som passerar reningsverk och når miljön. Dock kan det mycket väl finnas substanser i avloppvatten, kanske från läkemedel, som påverkar syntes, frisättning och verkan av olika proteinhormoner i organismer i miljön.

Den komplicerade bevisbördan

Att koppla orsaker och effekter – ett detektivarbete

Att föra i bevis att en organism i miljön är påverkad av ett läkemedel, eller vilket annat miljögift som helst, kan vara ganska komplicerat: dels bör man kunna mäta upp substansen i miljön, d.v.s. vanligen i vatten eller föda, dels bör man ha observerat en effekt på organismer på den plats där man kan mäta upp läkemedelsresterna. Denna effekt skall kunna återskapas genom kontrollerade laboratorieförsök med samma sorts organism, där doseringen som ger en viss effekt skall överensstämma någorlunda med de effekter och de mängder av läkemedel man finner i miljön. Allt detta förutsätter naturligtvis att man vet vilken effekt man skall studera, vilket ofta inte är fallet. Att utnyttja kunskaper om läkemedlens verkningsmekanismer och de exponerade organismernas fysiologi kan vara en av flera vägar att hitta sådana effekter, eller biomarkörer. Ur bevisningssynpunkt är det alltid en fördel om man kan förstå hur substansen i fråga skulle kunna ge upphov till den observerade effekten. Det är ofta svårt att veta hur kraftigt exponerade vilda djur egentligen är, då de ofta kan förflytta sig mellan exponerade och relativt rena områden, samtidigt som exponeringen dessutom kan variera på en och samma plats över tiden. Det är där-

för viktigt att kontrollera om organismerna i miljön tagit upp läkemedlet i fråga, i vilken utsträckning, och helst när detta har skett. Sedan bör man känna till något om specificiteten hos effekten. Kan effekten ha uppkommit som resultat av påverkan av något annat ämne? Kan effekten ha modifierats genom interaktioner med andra ämnen? Till detta tillkommer en epidemiologisk bevisföring, vilket t.ex. kan innebära att effekten enbart skall förekomma på platser där organismerna är exponerade för läkemedlet, och helst överallt där läkemedlet förekommer i tillräcklig mängd. Om man har möjlighet att ta fram data till en sådan bevisföring är det ett mycket övertygande sätt att koppla ett läkemedel till en viss effekt.

Tyvärr säger sådana observationer fortfarande mycket lite om hur allvarlig läkemedelspåverkan är för individens, populationens eller ekosystemets fortsatta existens. Man kan ibland göra kvalificerade gissningar, men för att kunna ge riktigt bra svar på sådana frågor krävs ofta omfattande epidemiologiska studier och kontrollerade flergenerationsstudier med såväl enskilda organismer som med hela ekosystem samt modelleringar. Att avgöra hur allvarliga effekter man kan förvänta sig kan därför vara en omfattande uppgift som är mycket resurskrävande.

Hur mycket bevis skall vi kräva?

Med allt detta i åtanke kan det vara värt att fundera över i vilket läge det skulle kunna vara befogat att tillämpa en försiktighetsprincip. Hur stark måste bevisföringen vara för att man skall vidta någon form av åtgärd? Räcker mätningar av substanserna i miljön, eller krävs det att dessa koncentrationer också ger någon form av effekt i laboratorieförsök? Måste man dessutom påvisa effekter i fält, eller måste man visa att exponeringen påverkar fortplantningen eller rent av har effekter på population- eller ekosystemnivå? När man svarar på frågan om hur och när man bör tillämpa någon form av försiktighetsprincip måste man naturligtvis samtidigt ta hänsyn till kostnaderna, såväl de ekonomiska som de potentiellt negativa effekterna på vår hälsa. Detta är uppenbarligen inget lätt avgörande.

Kunskapsluckor och pågående forskning

Det finns stora kunskapsluckor när det gäller hur läkemedel påverkar djurs utveckling. Riskerna med exponering är dåligt kända vid exponering in utero, under prepubertal period eller under speciellt känsliga fönster av utvecklingen. Ett hittills försummat och svårt område är den komplexa exponeringssituation genom exponering för allt fler kemikalier som även vid låga doser tillsammans kan ge upphov till samverkanseffekter. Samtidigt är det svårt att svara på sådana frågor innan men ens känner till vad de enskilda substanserna kan ha för effekter. För de flesta läkemedel saknas kunskap om specifika responser hos vilda djur som skulle kunna användas för att undersöka om de är exponerade och påverkade av läkemedel (biomarkörer). Ett sådant svenskt projekt, stött av MISTRA och FORMAS, som syftar till att utveckla s.k. biologiska fingeravtryck i fisk, har nyligen startat och väntas pågå i fyra år. Angreppssättet med storskaliga analyser av gen- och proteinuttryck väntas spela en allt viktigare roll inom ekotoxikologin i framtiden. Ett annat utvecklingsarbete koordineras just nu av OECD med mål att skapa laboratoriemodeller specialanpassade för att kunna förutsäga långsiktiga miljöeffekter av hormonstörande ämnen. Hittills har detta arbete resulterat i att tre nyckelarter föreslagits, sebrafisk, japansk medaka samt en amerikansk elritsa. För närvarande pågår utvärdering av tester inkluderande exponering av vuxen fisk (21 dagar), reproduktionstest på vuxen fisk (42 dagar), embryo/juvenil test (60 dagar) samt en flergenerationsstudie (ca 8 månader).

Referenser

Colborn T, Dumanoski D and Peterson Myers J (1996). Our stolen future. Dutton, Penguin Books, USA.

DellaGreca M, Fiorentina A, Lesce M R, Isidori M, Nardelli A, Previtera L and Temussi F (2003). Identification of phototransformation products of prednisone by sunlight: Toxicity of the drug and its derivates on Aquatic organisms. Environmental Toxicology and Chemistry 22, 534-539.

Desbrow C, Routledge E J, Brighty G C, Sumpter J P and Waldock M (1998). Identification of estrogenic chemicals in STW effluents. 1. Chemical fractionation and in vitro biological screening. Environmental Science and Technology 32, 1549-1558.

Hayes T, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele C and Vonk A (2002). Feminization of male frogs in the wild. Nature, 419, 895-896.

Heberer T (2002). Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the Aquatic environment: a review of recent data. Toxicology Letters 131:5-17.

Hugget D B, Brooks B W, Peterson B, Foran C M and Schlenk D (2002). Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (B-Blockers) on aquatic organisms. Archives of Environmental Contamination and Toxicology 43, 229-235.

Hugget D B, Khan I A, Foran C M and Schlenk (2003). Determination of beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals in United States wastewater effluent. Environmental pollution, 121, 199-205.

Inui M, Adachi T, Takenaka S, Inui H, Nakazawa M, Ueda M, Watanabe H, Mori C, Iguchi T and Miyatake K (2003). Effect of UV screens and preservatives on vitellogenin and choriogenin production in male medaka (Oryzias latipes). Toxicology 194, 43-50.

Jobling S, Beresford N, Nolan M, Rodgers-Gray T, Brighty G C, Sumpter J P, Tyler C R (2002). Altered sexual maturation and gamete production in wild roach (Rutilus rutilus) living in rivers that receive treated sewage effluents. Biology of Reproduction 66, 272-281.

Kolodziej E P, Gray J L and Sedlak D L (2003). Quantification of steroid hormones with pheromonal properties in municipal wastewater effluent. Environmental Toxicology and Chemistry 22, 2622-2629.

Kolpin D W, Furlong E T, Meywe M T, Thurman E M, Zaugg S D, Barber L B and Buxton H T (2002). Pharmaceuticals, hormones and other organic waste-water contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. Environmental Science and Technology 36, 1202-1211.

Larsson D G J (2003). Potentiella miljörisker med EVRA och Nuvaring. Information från Läkemedelsverket 14 (1), 4-7.

Larsson D G J, Adolfsson-Erici M, Parkkonen J, Pettersson M, Berg H, Olsson P-E, Förlin L (1999). Ethinyloestradiol – an undesired fish contraceptive? Aquatic Toxicology 45, 91-97.

Larsson D G J and Förlin L (2002). Male-biased sex ratios of fish embryos near a pulp mill: Temporary recovery after a short-term shutdown. Environmental Health Perspectives. 110, 739-742.

Matthiessen P and Gibbs P E (1998). A critical appraisal of the evidence for tributyltin mediated disruption in molluscs. Environmental Toxicology and Chemistry 17, 37-43.

McAllister B G and Kime D E (2003.) Early life exposure to environmental levels of the aromatase inhibitor tributyltin cause masculinisation and irreversible sperm damage in zebrafafish (Danio rerio). Aquat. Toxicol. 65, 309-316.

Orlando E F, Kolok A S, Binzcik G A, Gates J L, Horton M K, Lambright C S, Earl Gray L Jr., Soto A M and Guillette L J Jr. (2004). Endocrine-disrupting effects of cattle feedlot effluent on an aquatic sentinel species, the fathead minnow. Environmental Health Perspectives, 112, 353-358.

Purdom C E, Hardiman P A, Bye V J, Eno N C, Tyler C R and Sumpter J (1994). Estrogenic effects from sewage treatment works. Chem. Ecol. 8, 275-285.

Routledge E J, Sheahan D, Desbrow C, Brighty G C, Waldock M and Sumpter J P (1998). Identification of estrogenic chemicals in STW effluents. 2. In vivo responses in trout and roach. Environmental Science and Technology 32, 1559-1565.

Svenson A and Allard A-S (2004). Occurrence and some properties of the androgenic activity in municipial sewage effluents. Journal of Environmental Science and Health. Part A – Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering, A39 (3), 693-701.

Thomas K V, Hurst M R, Matthiessen P, McHugh M, Smith A and Waldock M J (2002). An assessment of in vitro androgenic activity and the identification of environmental androgens in United Kingdom estuaries. Environmental Toxicology and Chemistry 21, 1456-1461.

Örn S, Holbech H, Madsen T H, Norrgren L and Petersen G (2003). Gonad development and vitellogenin production in zebrafish (Danio rerio) exposed to ethinylestradiol and methyltestosteron. Aquatic Toxicology 65, 397-411.

7 Bedömning inom kemikaliekontrollen av kemikaliers miljöfarlighet och risker

Alf Lundgren, Kemikalieinspektionen

Kemikalier spelar en viktig roll i vårt moderna samhälle. De ingår i de flesta av våra dagliga aktiviteter och har bidragit till dagens materiella välstånd. Kemikalieanvändningen har ökat exponentiellt sedan andra världskriget och detta har också bidragit till välfärdens avigsidor. Den oavsiktliga exponeringen av människa och miljö för ett mycket stort antal kemiska ämnen ökar ständigt. Kunskapen om exponering och effekter av kemiska ämnen är emellertid bristfällig, framför allt när det gäller miljön.

De klassiska miljögifterna (DDT, PCB, tungmetaller etc.) var länge i fokus på miljöområdet, men på senare tid har uppmärksamheten allt mer inriktats på den stora mängden kemikalier, som idag används i vårt samhälle. På europamarknaden räknar man med att ca 30 000 kemiska ämnen är i bruk. Alla som använder eller hanterar kemikalier har ett ansvar för att förhindra att skador uppstår av deras användning.

Tillverkare och importörer av kemikalier har ett särskilt ansvar för kemikaliesäkerheten genom att de skall förse användarna med relevant information om de kemiska produkternas/ämnenas farliga egenskaper, så att de kan utforma en säker hantering. Kemikalieinspektionen är den centrala myndighet i Sverige som svarar för tillsynen av att tillverkare och importörer tar sitt ansvar.

Kemikaliekontrollen är till sin natur internationell, dels för att kemiska ämnen inte känner nationella gränser utan kan spridas via luft och vatten över stora områden, dels för att handeln med kemikalier sker globalt. I Agenda 21 av UNCED (United Nations Conference on Environment and Development) ägnas hela kapitel 19 åt kemikaliekontroll.

Den internationella handeln med kemikalier gjorde att OECD tidigt arbetade för att utveckla bedömningen av kemiska ämnens farlighet och risker och för att harmonisera bedömningarna mellan medlemsländerna. Det var ur frihandelssynpunkt viktigt att tekniska handelshinder inte uppstod som följd av onödiga nationella skillnader. EU är också i grunden en frihandelsorganisation och det är därför inte förvånande att lagar och regler på kemikaliekontrollens område är totalharmoniserade inom EU. Detta innebär att lagar och regler varken är mer eller mindre långtgående i Sverige än i övriga EU-länder och att våra insatser för att utveckla och förändra regelverket görs inom ramen för EU-arbetet.

Riskbedömning – en syntes av en serie delanalyser

Definitioner

Begreppet riskanalys definieras i Kemikommissionens huvudbetänkande (SOU 1984:77), som föregick inrättandet av Kemikalieinspektionen som en ny statlig myndighet 1986:

Riskanalys: Bedömning av sannolikheten för att en skada skall uppkomma och av skadans möjliga omfattning.

Den definitionen ställer omfattande krav på bedömningen med bl.a. kvantitativa uppskattningar av sannolikheten för att skador skall inträffa. I det praktiska arbetet har man sällan möjlighet att kunna göra så noggranna bedömningar och där talar man mera om riskkaraktärisering:

Riskkaraktärisering: Att uppskatta hur allvarliga och omfattande de skadliga effekter är, som sannolikt kan inträffa i populationer av människor eller i delar av miljön som en följd av verklig eller beräknad exponering för ett ämne och kan inkludera en "riskuppskattning", d.v.s. kvantifiering av denna sannolikhet. (TGD 2003).

I det följande kommer begreppet riskbedömning att användas för att täcka både riskanalys och riskkaraktärisering. En viktig komponent i riskbedömningen är faroanalysen, som också fungerar ensam som grund för klassificering och märkning av kemikaliers miljöfarlighet.

Faroanalys: Bedömning av kemiska ämnens inneboende möjligheter att framkalla skada på hälsa och miljö (SOU 1984:77).

Riskbedömningar kan se olika ut

Man kan urskilja tre modeller för riskbedömningar.

Den första är en modell där man tillämpar en generisk riskbedömning. Denna typ av bedömning utgör utgångspunkten för EU:s riskbedömning av nya och existerande ämnen samt biocider och innebär att man startar från tänkta generella scenarier, som skall kunna gälla för hela EU. Scenarierna är valda så att de representerar ett realistiskt värsta fall (realistic worst case). Detta görs för att försäkra sig om en hög skyddsnivå. I EU görs bedömningarna på tre nivåer representerande den lokala, regionala och kontinentala skalan.

I den andra typen av bedömning tillämpas en platsspecifik (site specific) riskbedömning. Då utgår man från ett verkligt scenario, t.ex. området som påverkas av ett punktutsläpp med dess speciella utsläppsmängder och miljöfaktorer. Denna modell används huvudsakligen i USA, men kan också vara aktuell vid mera förfinade bedömningar i den lokala skalan i EU:s bedömningar.

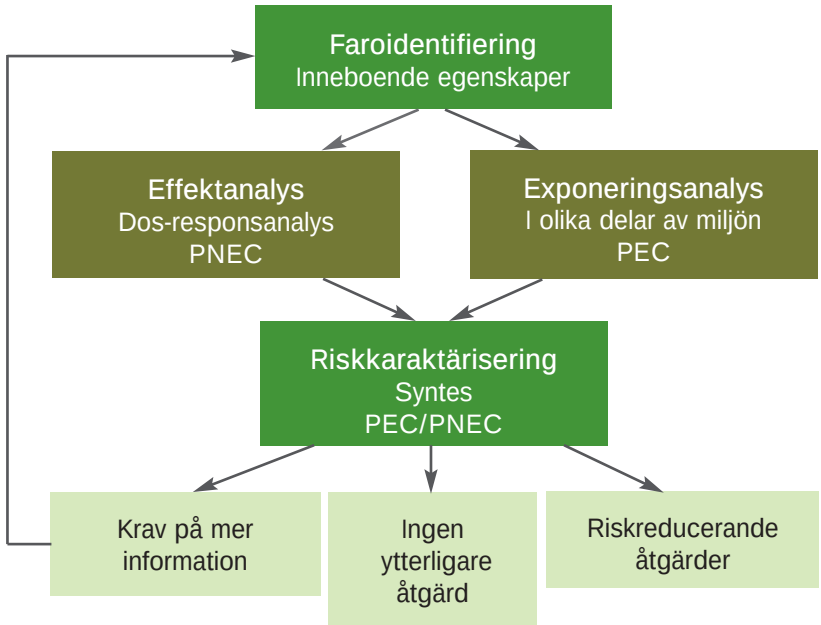
En tredje form är en probabilistisk riskbedömning och här börjar man närma sig den mera strikta definitionen av riskanalys. Här tar man hänsyn till statistiska fördelningar av ingående parametrar såsom känsligheten för det kemiska ämnet hos olika arter, variationer i vattenföring (och därmed utspädning) i de vattendrag som fungerar som recipient för punktkällor etc. Denna modell för riskbedömning är ovanlig, då den kräver tillgång till mycket omfattande information, men delar av konceptet kan förekomma i de andra två modellerna.

Oberoende av vilken modell som används handlar det om att i en analys av exponering och effekter väga samman informationen i en riskbedömning (se principschema nästa sida). Effektanalysen mynnar ut i en PNEC (Predicted No-Effect-Concentration) avseende långtidseffekter. Exponeringsanalysen leder fram till en PEC (Predicted Environmental Concentration). Alla riskbedömningar utgör underlag för någon form av beslut. I EU:s program för existerande ämnen finns tre möjliga slutsatser som resultat av riskbedömningen:

i) Det finns ett behov av ytterligare information och/eller testning.

ii) Det finns för närvarande inga behov av ytterligare information och /eller testning och inga behov för riskreducerande åtgärder utöver befintliga åtgärder.

iii) Det finns behov av att minska riskerna; befintliga riskreducerande åtgärder skall tas med i beräkningen.



Principschema över riskbedömningsprocessen i EU.

Riskbedömning – en stegvis process

Tillgången på data för riskbedömningen kan variera inom mycket vida gränser både vad gäller kvalitet och omfattning. Med detta följer också varierande grad av osäkerhet i bedömningen. Riskbedömningsprocessen får då ofta göras stegvis, där man går från ett begränsat underlag med hög grad av osäkerhet mot allt mer omfattande och realistiskt underlag med

lägre grad av osäkerhet. I riskbedömningen kompenserar man osäkerheten i bedömningen med olika applikationsfaktorer (se nedan). En av fördelarna med ett stegvis förfarande är att man kan hålla nere kostnaderna för riskbedömningen och t.ex. grunda sina beslut på relativt översiktliga bedömningar för lågrisk-kemikalier.

Faroidentifiering

Faroidentifieringen grundar sig helt på kemiska ämnens inneboende egenskaper och i riskbedömningen utgör den det första steget i processen. Syftet är att identifiera relevanta miljöeffekter och deras dos-responssamband. I detta steg bestäms PNEC, men här tar man också fram ett förslag till miljöfaroklassificering.

Klassificering av miljöfarliga ämnen

Specifika miljöfarlighetskriterier för vattenmiljön och för ozonnedbrytande ämnen ingår i EU:s regelverk sedan 1991 (KIFS 1994:12, omtryckt i KIFS 2001:3) och kriterier för landmiljön är under utveckling i OECD. Översiktligt kan man säga att ämnen som är mycket giftiga för vattenlevande organismer ($LC_{50} \leq 1$ mg/L) klassificeras som miljöfarliga. Även ämnen som är giftiga eller skadliga för vattenlevande organismer (1mg/L $< LC_{50} \leq 100$ mg/L) klassificeras om de inte är lätt nedbrytbara och/eller är bioackumulerande (BCF >100). BCF eller Biconcentration Factor = Kvoten mellan koncentrationen i testorganismen, t.ex. fisk, och omgivande medium, t.ex. vatten, vid jämnvikt.

Ämnen som är svårlösliga i vatten, vilket kan påverka tolkningen av deras toxicitet, kan dessutom klassificeras om de är bioackumulerande och inte lätt nedbrytbara. De specifika kriterierna refererar till resultat från standardiserade tester i Bilaga V till EU:s Ämnesdirektiv (67/548/EEC), vilka i huvudsak är kopior av OECD:s ”Test Guidelines for Chemical Substances”. Saknas data från dessa standardtester kan klassificeringen grundas på andra likvärdiga tester eller i vissa fall beräknas från kvantitativa struktur – aktivitetssamband (QSAR). Bedömningen av den akvatiska toxiciteten grundas på information om giftigheten för tre grupper av organismer (fisk, kräftdjur och alger) representerande tre olika nivåer i näringskedjan. Den känsligaste gruppen bestämmer den akvatiska toxiciteten.

Kemikaliers klassificering och märkning är utomordentligt viktiga bärare av information om kemikaliernas farliga egenskaper. I och med att detta grundas på inneboende egenskaper är det även allmänt tillämpligt och oberoende av hur eller var kemikalien används. Information om kemikaliernas farliga egenskaper är en förutsättning för att användarna skall kunna utforma sin användning på ett säkert sätt och förhindra en exponering som kan leda till skador i miljön.

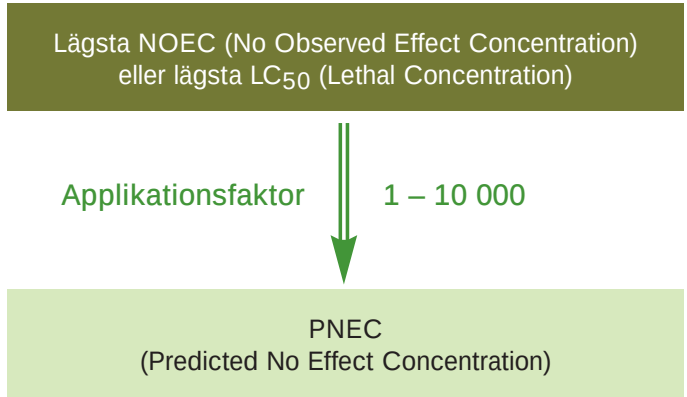
EU:s klassificeringskriterier, med vissa smärre modifieringar, ingår i FN:s pågående arbete enligt Agenda 21 för en global harmonisering av klassificering av kemiska ämnen och beredningar, GHS (Global Harmonization of Systems for Hazard Classification and Labelling of Chemicals), (United Nations, 2003).

Effektbedömning – beräkning av PNEC

I EU:s riskbedömning beräknas PNEC för organismer i olika delar av miljön separat:

1. Reningsverk (mikroorganismer)
2. Inlandsvatten (vatten- och sedimentlevande organismer)
3. Terrestra ekosystem (jordlevande organismer)
4. Toppredatorer
5. Atmosfär (endast kvalitatativ bedömning)
6. Marina vatten (vatten- och sedimentlevande organismer)
7. Marina toppredatorer

Vid beräkningen av PNEC tas osäkerheten i underlaget med i form av applikationsfaktorer, som skall kompensera för variationer i känslighet mellan arter, osäkerhet vid bedömning av långtidseffekter från korttidstester, överföring av laboratoriedata till fält etc. Normalt ligger NOEC-värdet (No Observed Effect Concentration) från känsligaste arten till grund för PNEC-beräkningen. Om stora mängder relevanta testdata finns tillgängliga kan dock en statistisk beräkning av PNEC göras. Applikationsfaktorerna för t.ex. vattenlevande organismer varierar från 10 000, om endast data från korttidstester på tre trofinivåer finns tillgängliga, till mellan 1 och 5 när stora mängder data finns tillgängliga eller data finns från fältexperiment eller modellekosystem. (Trofinivå eller trofisk nivå = nivå i näringskedjan, t.ex. växt – växtätare – rovdjur.)



Procedur för beräkning av PNEC för vattenlevande organismer med hjälp av applikationsfaktorer.

Exponeringsbedömning – beräkning av PEC

Miljön kan exponeras för kemiska ämnen under hela deras livscykel från tillverkning till avfall. I EU:s riskbedömning tar man fram koncentrationer av ämnet i alla delar av miljön som antas kunna exponeras. I denna analys inkluderar man normalt följande steg i livscykeln:

- Produktion
- Transport och lagring
- Formulering av kemiska preparat
- Industriell/yrkesmässig användning och handel
- Konsumentanvändning
- Varors livslängd
- Avfallshantering (inkl. behandling, lagring, destruktion och återvinning)

I exponeringsbedömningen inkluderas alla direkta utsläpp av ämnet, men också oavsiktlig bildning av ämnet, såsom bildning i förbrännings-processer eller som följd av nedbrytning av andra kemiska ämnen. Hänsyn skall också tas till om ämnet bryts ned, biotiskt eller abiotiskt, i miljön till stabila nedbrytningsprodukter. I så fall skall en bedömning även av dessa nedbrytningsprodukter göras.

PEC för de olika delarna av miljön kan kan tas fram med modell-beräkningar eller med direkta mätningar (exempelvis i industrins program

för utsläppskontroll). Där relevanta och representativa mätningar finns, ges dessa företräde. Med tanke på osäkerheten i exponeringsbedömningarna skall såväl mätdata och modellberäkningar ingå i analysen. I TGD 2003 finns vägledning för hur man kan tolka olika utfall av direkta mätningar och modellberäkningar.

I ett första led analyseras utsläppen från varje steg i livscykeln, liksom till vilken del av miljön utsläppen sker. Därefter analyseras ämnets uppträdande i miljön med exponeringsvägar samt biotiska och abiotiska omvandlingar. Kvantifieringen av fördelning och nedbrytning i miljön som funktion av tid och rum leder fram till beräkningen av PEC.

Ett flertal exponeringsmodeller kan utnyttjas för dessa beräkningar och en av dessa, EUSES, bygger direkt på TGD:n och används rutinmässigt vid EU:s riskbedömningar. Exponeringsanalysen enligt TGD:n och EUSES kan genomföras på mycket varierande underlag och tillåter ett stegvis förfarande, från ett ”worst case” med mycket konservativa bedömningar, till allt mer realistiska bedömningar med ökande och mera precis kunskap om användningsmönster, utsläpp etc. Principen är den att saknas information på någon punkt anvisas konservativa ”default”-värden, så att man alltid skall kunna beräkna ett PEC-värde. Utgångspunkten för t.ex. det regionala scenariot för ytvatten är att området är 200 x 200 km med 20 miljoner invånare och att 10 procent av hela Europas produktion och användning sker där, d.v.s 10 procent av de beräknade utsläppen sker inom detta område. TGD:n innehåller också mera preciserade scenarier för vissa typer av kemikalier, s.k. Emission Scenario Documents.

Riskbedömning – syntesen av effekt- och exponeringsbedömningen

När effekt- och exponeringsbedömningarna är klara görs en direkt jämförelse mellan PEC och PNEC i en miljöriskbedömning (jämför principschemat på sid. 108). Är kvoten PEC/PNEC över 1 bedöms en risk för skador föreligga. Är den under 1 bedöms ingen risk föreligga. Någon extra säkerhetsmarginal (Margin of Safety, MOS) tillämpas inte vid miljöriskbedömnigen, eftersom osäkerheten i underlaget redan är inbakad i beräkningarna genom applikationsfaktorer och konservativa ”default”-värden. Ett undantag kan möjligen sägas vara att vid godkännande av biocider skall man se om det finns mindre miljöfarliga alternativ om

PEC/PNEC-kvoten är mellan 0,1 och 1. Finns sådana alternativ, som i övrigt är likvärdiga, skall man överväga att inte godkänna biociden. Detta är en, i regelverket för biocider, inskriven tillämpning av produktvalsprincipen (substitutionsprincipen).

PBT- och vPvB-ämnen – viktigt specialfall

Medan den klassiska riskbedömningen, som den beskrivits ovan, fungerat tillfredsställande i den lokala och regionala skalan, har den visat sig vara otillräcklig i den globala skalan. Erfarenheten har visat att ämnen som bryts ned mycket långsamt och som ackumuleras i växter och djur, såsom DDT, PCB etc., kan ge toxiska effekter efter avsevärt längre tid och på större avstånd från källorna än ämnen utan dessa egenskaper. Långtidsexponeringen från denna typ av ämnen och det faktum att många toppredatorer har långa livscykler, gör det svårt att upptäcka potentiella effekter på ett tidigt stadium. När väl effekter börjar uppträda och åtgärder sätts in för att stoppa utsläppen, kan det ta mycket lång tid, kanske flera generationer, innan miljöer som redan påverkats har återhämtat sig och risken för ytterligare skador eliminerats. I TGD:n behandlas dessa problem i kapitlet om marin riskbedömning, men i det föreslagna nya regelverket (REACH) skall det gälla alla delar av miljön.

I princip handlar detta om ämnen, som är Persistenta, Bioackumulerande och Toxiska (PBT) eller mycket persistenta och mycket bioackumulerande, vPvB (very Persistent and very Bioaccumulating) eller har andra egenskaper som kan ge upphov till liknande problem.

I TGD:n anges specifika kriterier för PBT- och vPvB-ämnen (se tabell på nästa sida). Uppfyller ett ämne kriterierna resulterar detta i slutsatsen att det finns behov av riskreducerande åtgärder. Eftersom denna bedömning gäller oberoende av PEC, handlar det om utfasning av utsläppen.

Harmonisering av faro- och riskbedömningar

Ett kemiskt ämne kan ha flera olika användningsområden. Så kan t.ex. en industrikemikalie även fungera som aktivt ämne i ett växtskyddsmedel. I EU regleras industrikemikalier och växtskyddsmedel i olika regelverk,

Kriterium	PBT-kriterier	vPvB-kriterier
P	Halveringstid >60 d i saltvatten eller >40 d i sötvatten eller >180 d i marina sediment eller >120 d i sötvattensediment	Halveringstid >60 d i saltvatten eller sötvatten eller >180 d i marina eller sötvattensediment
B	BCF >2000	BCF >5000
T	Kronisk NOEC <0,01 mg/l eller CMR eller hormonstörande effekter	Ej tillämpligt

Tabell över kriterier för identifiering av PBT- och vPvB-ämnen enligt TGD (2003).

men det säger sig självt att bedömningen av risken för skador bör följa samma principer, oberoende av användningsområdet. Det vore orimligt om risken för skador i miljön av ett ämne skulle vara olika om ämnet använts på olika sätt innan det kommer ut i miljön. I EU finns en klar ambition att harmonisera både faro- och riskbedömningarna i de olika regelverken, så att onödiga avvikelser undviks. Detta har kommit till klart uttryck i bl.a. EU:s marina strategi (EU 2002). De procedurer som beskrivits ovan bygger på TGD (2003). TGD:n är framtaget för och följs vid miljöriskbedömningar av allmänkemikalier (existerande och nya notifierade ämnen) samt för biocider. I EU:s Ramdirektiv för vatten (Dir.2000/60/EC) beskrivs hur gränsvärden för kemiska ämnen i vatten, s.k. vattenkvalitetsstandarder, skall beräknas. Beskrivningen följer TGD:n och vattenkvalitetsstandarden utgörs i princip av PNEC. Riskbedömningen av växtskyddsmedel följer samma principer som TGD:n med endast mindre avvikelser. TGD:n börjar alltmer få karaktären av norm för riskbedömning av kemiska ämnen, men arbetet med att harmonisera regelverken fortsätter och det är då särskilt angeläget att inte införa onödiga avvikelser i nya regler och vägledningar.

Referenser

SOU (Statens offentliga utredningar) 1984:77. Kemikaliekontroll.
ISBN 91-38-08497-X.

TGD 2003. Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances and Comission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances.
(Se Internet: http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/).

EUSES 2.0 (Se Internet: http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/).

KIFS (1994:12). Kemikalieinspektionens föreskrifter (KIFS 1994:12) om klassificering och märkning av kemiska produkter.
(Se Internet:http://www.kemi.se/Kemi/Kategorier/Lagar/KIFS/1026453232.html).

OECD Test Guidelines for Testing of Chemicals.
(Se Internet: http://www.oecd.org/).
EU 2002. Communication from the commission to the council and the European parliament. Towards a strategy to protect and conserve the marine environment. COM (2002) 539, final.

United Nations (2003). Globally Harmonized System for Classification and Labelling of Chemicals (GHS). United Nations Publication No. E.03.11.E.25.
ISBN 92-1-116840-6.

EU:s lagstiftning. (Se Internet: http://europa.eu.int/eur-lex/sv).

8 Miljöriskbedömning och miljöklassificering av läkemedel

Bo Gunnarsson, Apoteket AB och Åke Wennmalm, Stockholms läns landsting

Läkemedel är kemiska produkter avsedda att diagnostisera, bota eller lindra sjukdom. Vanligen består läkemedlet av den aktiva substansen (AS) som tillsammans med en eller flera hjälpsubstanser och förpackningen utgör läkemedelsprodukten. Hjälpsubstanserna kan t.ex. vara avsedda att ge produkten tillräcklig volym och hållbarhet, göra den lätt att tillverka, lätt att intaga eller att ge den färg.

Läkemedel (utom vissa diagnostika) är avsedda att ha någon form av effekt på patientens organ eller vävnader, eller på mikroorganismer som finns i eller på patienten. Detta innebär att läkemedel också kan ha effekt på andra organismer, som exempelvis däggdjur, fiskar och även lägre stående arter. Läkemedel kan också ha effekt på växter.

De flesta läkemedel är avsedda att sväljas ned. För att klara passagen genom magsäcken utan att brytas ned av den sura miljön och av magsäckens enzymer, måste läkemedelssubstansen vara motståndskraftig. Läkemedel har avsiktligt fått egenskaper som kan skilja dem från flertalet andra kemikalier: de är kemiskt stabila och de har biologisk effekt på många celler och organismer.

Läkemedel utsöndras vanligen via njurarna till urinen. Många läkemedel uppträder i urinen utan att ha förändrats kemiskt. De har då kvar sin biologiska aktivitet. Utsöndringen i urinen är en väsentlig orsak till att läkemedel kan påverka vår miljö, i första hand ytvatten och grundvatten.

Det finns olika metoder för att beskriva graden av miljöpåverkan av kemiska produkter (se kapitel 7). Dessa metoder kan även appliceras på läkemedel, som ju är kemikalier (se Kümmerer, 2004). Man kan dels göra en *faroidentifiering* och dels göra en *riskbedömning*. Vid faroidentifieringen

värderar man substansens inneboende kemiska och fysikaliska egenskaper och bestämmer utifrån dessa data, tillsammans med uppgift om substansens ekotoxikologiska egenskaper, graden av inneboende farlighet hos substansen (KIFS, 1994). Vid riskbedömningen bestäms enligt en modell den koncentration av substansen (Predicted Environmental Concentration, PEC) som kan förväntas uppkomma i miljön, t.ex. i ytvatten. Genom att beräkna kvoten mellan PEC och den högsta koncentrationen som kan anses ofarlig (Predicted No Effect Concentraion, PNEC) erhålls ett kvantitativt mått på risken.

Riskbedömning av läkemedel

Den modell som beskrivs nedan ansluter väsentligen till den metod som beskrivs i EMEA:s guidelines för riskbedömning av läkemedel (EMEA, 2005). Bedömningen avser vattenmiljön och sker i tre (a-c) steg.

a. Exponeringsbedömning – beräkning av PEC

Försäljningen av produkten i en viss region beräknas som viktsmängden av den aktiva substansen (AS). När det gäller läkemedel i Sverige finns uppgifter om detta i statistik från Apoteket AB. Hela den försålda mängden AS i produkten antas konsumeras, utsöndras och spädas i avloppsvattnet (schablonmässigt 200 L/person/dygn), och utsläppet från reningsverket till recipienten antas ge en ytterligare spädning (schablonmässigt x10). PEC kan då grovt uppskattas enligt nedan:

$$PEC_{AS} = \frac{AS\ (kg/år) \times 10^9}{antal\ invånare \times 200 \times 10 \times 365}\ \mu g/L$$

Om denna koncentration ej överstiger 0,01 µg/L, och om det inte föreligger några särskilda skäl att förmoda att substansen är miljöbelastande, anses miljörisken så liten att ytterligare utredning ej erfordras.

b. Effektbedömning – beräkning av PNEC

NOEC (No Observed Effect Concentration) är den högsta koncentrationen av AS som i vattenmiljö visats ej ha någon negativ effekt på endera av tre olika vattenlevande organismer: vanligen fisk, *Daphnia magna* och alger (se kapitel 4). Om dessa organismer är olika känsliga för AS väljs den lägsta koncentrationen vid utvärderingen. En applikationsfaktor införs för att kompensera för att NOEC i akuta försök troligen är betydligt högre än vid kronisk exposition, att det kan finnas skillnader i känslighet mellan olika populationer av de testade organismerna, att det kan föreligga högre känslighet hos arter som ej är testade, samt för att laboratorieförsök kan ge annorlunda resultat än i naturen. Applikationsfaktorn sätts, beroende på datakvalitet, testbetingelser med mera, till ett värde mellan 1 och 10 000. Ett vanligt värde på applikationsfaktorn vid effektbedömning av läkemedel är 100. Det innebär att den högsta koncentration av aktiv substans som kan förmodas ej ha någon effekt på vattenlevande organismer är:

$$PNEC_{AS} = NOEC_{AS} / 100$$

c. Riskbedömning genom sammanvägning av exponerings- och effektbedömning

Om exponeringsbedömningen (se ”a” ovan) visar att PEC >0,01 µg/L, eller om särskilda skäl föreligger, görs en riskbedömning genom beräkning av kvoten PEC/PNEC. Om kvoten >1, d.v.s. om PEC_{AS} är större än $PNEC_{AS}$, kan negativa effekter av aktiv substans förväntas i vattenmiljön. Om däremot kvoten <1, d.v.s. om PEC_{AS} är mindre än $PNEC_{AS}$, bör negativa effekter av aktiv substans teoretiskt ej förväntas i vattenmiljön.

Denna typ av mycket grov värdering kan endast användas för att ge en ungefärlig uppfattning om risken för negativa miljöeffekter. Metoden innehåller många approximeringar som såväl över- som underskattar risken för negativ miljöpåverkan.

Riskvärdering och miljöklassificering

En riskvärdering av ett läkemedel eller annan kemikalie är som framgått ovan behäftad med flera osäkerhetsfaktorer. Såväl PEC som PNEC bygger på approximationer och antaganden och värdet på dessa storheter varierar i geografin och över tiden. Substansen kan komma att användas i helt andra mängder än vad som antagits och flera tillverkare av samma substans kan komma på marknaden, varför en samlad bedömning då rimligen måste göras. Grunden för en riskbedömning är att man känner substansens inneboende negativa egenskaper, d.v.s. substansens farlighet. Det är därför viktigt att dessa egenskaper, miljöfarligheten, fastställs med så god precision som är rimlig. Farlighetsbedömningen är oberoende av exposition, antal tillverkare, vattenflöden etc. Utifrån sin farlighet kan läkemedel (liksom andra kemikalier) farlighetsklassas. Farlighetsbedömning och riskbedömning kan inte ersätta varandra men väl komplettera varandra.

Farlighetsbedömning och miljöklassificering av läkemedel

Det finns idag ingen myndighetsstandard för hur läkemedel skall klassificeras eller farlighetsbedömas ur miljösynvinkel, vare sig internationellt eller nationellt. Stockholms läns landsting och Apoteket AB har efter samråd med Kemikalieinspektionen och annan ekotoxikologisk expertis tagit fram en arbetsmodell (”Stockholms-modellen”) för klassificering av läkemedel, som presenteras nedan. Avsikten med denna modell är att den genom användning skall kunna testas, utvecklas och förfinas till att bli ett instrument som dels ger värdefull miljöinformation till förskrivare, patienter och andra intressenter inom läkemedelsområdet, och dels stimulerar läkemedelsproducenterna att utveckla framtida läkemedel med så ringa miljöpåverkan som möjligt.

På initiativ av Läkemedelsindustriföreningen (LIF), och i samverkan mellan LIF, Läkemedelsverket, Apoteket AB, Sveriges Kommuner och Landsting och Stockholms läns landsting, har modellen utvecklats på en rad väsentliga punkter. Förhoppningen är att den utvecklade modellen skall kunna etableras som en svensk standard (”den svenska modellen”).

De båda modellerna beskrivs nedan:

I. ”Stockholms-modellen”

a. Bedömningskriterier

Inneboende miljöfarlighet bedöms med utgångspunkt från kriterierna (i) biologisk nedbrytbarhet, (ii) potentiell bioackumulerbarhet och (iii) toxicitet för akvatiska organismer, enligt följande.

Biologisk nedbrytbarhet bedöms enligt OECD:s test guidelines eller motsvarande andra nedbrytbarhetstester.

Potentiell bioackumulerbarhet bedöms från fördelningskoefficienten n-oktanol/vatten, Pow, där substanser med log Pow >3 bedöms som potentiellt bioackumulerande. Om simuleringsdata för bioackumulerbarhet (verklig bioackumulation i fettväv hos testorganism) finns tillgängliga kan även dessa användas.

Toxicitet för akvatiska organismer bedöms från ekotoxikologiska basdata omfattande de tre utvecklingsnivåerna fisk, Daphnia (kräftdjur) och alger. Testerna som används är:

Akut toxicitetstest för fisk. Ett korttidstest som i första hand syftar till att bestämma LC_{50} (Lethal Concentration), den testkoncentration vid vilken 50 procent av fiskarna beräknas dö, efter 96 timmars exponering.

Akut toxicitetstest för Daphnia sp. Ett korttidstest som syftar till att bestämma EC_{50} (Effect Concentration), den testkoncentration vid vilken 50 procent av testdjuren beräknas vara orörliga /immobiliserade/, efter 24 eller 48 timmars exponering.

Tillväxthämningstest för alger. Ett korttidstest som syftar till att bestämma IC_{50} (Inhibition Concentration), den testkoncentration som beräknas medföra en 50 procent hämning av tillväxten eller tillväxthastigheten hos algerna, efter 72 timmars exponering.

Om de tre testade arterna visar olika känslighet för testsubstansen används värdet för den känsligaste organismen i bedömningen. Toxiciteten indelas i fyra kategorier:

$LC/EC/IC_{50}$	< 1mg/l	mycket hög toxicitet
$LC/EC/IC_{50}$	1-10mg/l	hög toxicitet
$LC/EC/IC_{50}$	10-100mg/l	måttlig toxicitet
$LC/EC/IC_{50}$	>100mg/l	låg toxicitet

b. Sammanvägning och utvärdering

Vägning av de tre bedömningskriterier som angivits ovan sker enligt nedan:

(i) för biologisk nedbrytbarhet:	
Lätt nedbrytbar	0
Ej lätt nedbrytbar	3
(ii) för potential till bioackumulation:	
Ja	3
Nej	0
(iii) för toxicitet:	
Mycket hög toxicitet	3
Hög toxicitet	2
Måttlig toxicitet	1
Låg toxicitet	0

Sammanvägning innebär att ett läkemedels värden enligt ovan för resp. nedbrytbarhet (0 eller 3), för potential till bioackumulation (0 eller 3) och toxicitet (0-3) adderas till en summa. Ett läkemedel som är lätt nedbrytbart, saknar potential till bioackumulation och har låg toxicitet, får då det sammanvägda värdet 0 (0+0+0), medan ett läkemedel som ej är lätt nedbrytbart, har potential till bioackumulation och har mycket hög toxicitet, får värdet 9 (3+3+3). Det sammanvägda värdet skall ses som en indikation på den aktiva substansens inneboende miljöfarlighet och kan ge en fingervisning om substanser som kan vara intressanta att studera vidare ur miljöfarlighetssynpunkt.

Ovanstående klassificeringsmodell tar inte hänsyn till läkemedlens metaboliter som kan var mer eller mindre miljöfarliga. Vidare bygger den på akuta effekter, d.v.s. den tar inte hänsyn till långtidsexponering av vattenlevande organismer för låga koncentioner. För ytterligare information om modellen hänvisas till artikel i Drug Information Journal (Wennmalm och Gunnarsson, 2005). Utfall av klassificering av 159 aktiva läkemedelssubstanser återfinns på Stockholms läns landstings hemsida för läkemedelsinformation (Janus).

II. ”Den svenska modellen”

Denna skiljer sig i två viktiga avseenden från Stockholms-modellen. Dels bygger den på en kombination av risk- och farlighetsbedömning, och dels presenteras risk/farlighet på tre olika målgruppsnivåer, nämligen patient-, förskrivar- och specialistnivå. Vidare införs möjlighet till värdering av läkemedelsmetaboliter, samt PBT- och vPvB-bedömning (se kapitel 7).

a. Patientnivån

Miljöinformation ges genom en enkel verbal riskbedömning i en mening enligt nedan:

PEC/PNEC $\leq$ 0.1	Användning av läkemedlet har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan
0.1 < PEC/PNEC $\leq$ 1	Användning av läkemedlet har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan
1 < PEC/PNEC $\leq$ 10	Användning av läkemedlet har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan
PEC/PNEC > 10	Användning av läkemedlet har bedömts medföra hög risk för miljöpåverkan
Om PEC/PNEC inte kan beräknas p.g.a. databrist anges:	Risk för miljöpåverkan kan inte uteslutas då data saknas.
Om PEC:PNEC <1 men läkemedlet uppfyller EU-kriterierna för PBT eller vPvB anges:	Miljöfarliga egenskaper.

b. Förskrivarnivån

Miljöriskinformationen som presenterats på patientnivån upprepas här. Dessutom tillkommer uppgifter om PBT för läkemedlets aktiva substans.

Nedbrytning:	Läkemedlet bryts ned i miljön *eller* Läkemedlet bryts ned långsamt i miljön
Bioackumulation:	Läkemedlet har inte potential att lagras upp i vattenlevande organismer *eller* Läkemedlet har potential att lagras upp i vattenlevande organismer
Om läkemedlet uppfyller EU-kriterierna för PBT och/eller vPvB anges:	Ämnet uppfyller EU:s kriterier för PBT/vPvB-klassificering.

c. Specialistnivån

Denna nivå presenterar tillgängliga miljödata för produkten i detalj, t.ex.:

- Resultat från ekotoxikologiska test.
- Resultat från nedbrytningstest.
- Fördelningskoefficient, t.ex. oktanol/vatten eller annan tillämplig indikator på bioackumulation.
- Information om i vilken form läkemedlet utsöndras (som modersubstans eller metaboliter, samt uppgift om relativa andelar av dessa).
- Resultat från CMT-test (carcinogen, mutagen, reproduktionsstörande) samt uppgift om möjlig potential till hormonstörning.
- Farmakologisk aktivitet hos metaboliterna.
- Total försåld mängd (kg) i Sverige av den aktiva substansen (skall inkludera alla produkter med samma aktiva substans). Uppgiften skall avse nyaste tillgängliga data.
- Integrerad tolkning av data från risk- och farlighetsbedömningen.
- Beräkning av riskvärdering.

Avslutande kommentar

Det arbete som bedrivits i Sverige rörande miljöbedömning och miljöklassificering av läkemedel är unikt. Utsläpp av läkemedelsrester i miljön har ännu ej visats ha några direkta effekter på folkhälsan. Arbetet kan därför sägas vara förebyggande och i enlighet med försiktighetsprincipen.

Framtagande av en modell för miljörisk- och farlighetsbedömning har pekat på brister i det testunderlag som föreligger för flertalet läkemedel när det gäller möjlighet till en bra bedömning. Dessa brister måste elimineras. Det vore också önskvärt att riskvärderingen kunde baseras enbart på kroniska toxicitetsdata i stället för akutdata, vilket idag är det vanligaste alternativet. Vidare borde läkemedlets farmakologiska effekt hos testorganismerna värderas i stället för dess ekotoxiska effekter. För närvarande kan icke-letala farmakologiska effekter av läkemedlet hos akvatiska organismer inte inkluderas i riskvärderingen, vilket givetvis är olyckligt. Ett ökat hänsynstagande till utsöndrade metaboliter av läkemedlet är också önskvärt.

För att detta skall vara möjligt måste farmakologisk och ekotoxikologisk effekt hos utsöndringprodukterna bestämmas.

Som framgår av dessa rader är det ett utomordentligt omfattande arbete som föreligger innan bra risk- och farlighetsbedömningar kan göras för hela läkemedelssortimentet. Det är troligt att mer omfattande tester kommer att göras framgent på nya läkemedel, medan de redan etablerade medlen knappast kommer att bli föremål för några nya omfattande utvärderingar. Därigenom kommer i första hand den naturliga omsättningen av läkemedelssortimentet att utgöra basen för bättre miljövärderingar i framtiden.

Referenser

Kümmerer Klaus (red). Pharmaceuticals in the Environment, 1-527. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg 2004.

Kemikalieinspektionens allmänna råd till föreskrifterna (KIFS 1994:12) om klassificering och märkning av kemiska produkter. KEMI. Allmänna råd. 2001:1.

EMEA. Committée for medicinal products for human use. Draft. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. London, 20 January 2005. (Se Internet: www.emea.eu.int.)

Wennmalm Å och Gunnarsson B. Public health care management of water pollution with pharmaceuticals: environmental classification and analysis of pharmaceutical residues in sewage water. Drug Information Journal 2005, vol 39, sid. 291-297.

Janus. Läkemedelsinformation för sjukvården/Miljö och läkemedel. (Se Internet: www.janusinfo.se/miljoklassificering.)

9 Miljöhänsyn i läkemedelslagstiftningen

Birgitta Bratthall, Socialdepartementet och Anna-Karin Johansson, Läkemedelsverket

Bakgrund

Riksdagen har på förslag från regeringen fastställt 15 miljökvalitetsmål som kontinuerligt skall följas upp. Ett av dessa mål är särskilt relevant för läkemedel, nämligen Giftfri miljö.

Målet Giftfri miljö lyder: *Miljön skall vara fri från ämnen och metaller som skapats i eller utvunnits av samhället och som kan hota människors hälsa eller den biologiska mångfalden. Miljökvalitetsmålet i ett generationsperspektiv innebär att:*

- halterna av ämnen som förekommer naturligt i miljön är nära bakgrundsnivåerna,
- halterna av naturfrämmande ämnen i miljön är nära noll,
- den sammanlagda exponeringen i arbetsmiljö, yttre miljö och inomhusmiljö för särskilt farliga ämnen är nära noll och för övriga kemiska ämnen inte skadlig för människor,
- förorenade områden är undersökta och vid behov åtgärdade.

Enligt proposition 2000/01:130 Svenska miljömål – delmål och åtgärdsstrategier – har regeringen angivit att miljöarbetet bör integreras i alla verksamheter och att var och en måste ta sin del av ansvaret. Sektorsansvaret, d.v.s. att myndigheter, företag och andra organisationer inom olika samhällssektorer tar ansvar för miljöfrågor inom sina respektive verksamhetsområden, har slagits fast som ett viktigt arbetssätt i svensk miljöpolitik. I verksförordningen (1995:1322) har statliga myndigheters ansvar för att bidra till en ekologiskt hållbar utveckling lagts fast.

Regeringen har också under våren 2001 lagt fram propositionen 2000/01:65 Kemikaliestrategi för Giftfri miljö. I propositionen, som har antagits av riksdagen, anges bl.a. att nyproducerade varor som används på ett sådant sätt att de kommer ut i kretsloppet skall så långt det är möjligt vara fria från cancerframkallande ämnen, arvsmassepåverkande och fortplantningsstörande ämnen senast år 2007. Varorna skall heller inte innehålla några nya organiska ämnen som är långlivade och bioackumulerande senast från år 2005. För övriga organiska ämnen som är mycket långlivade och mycket bioackumulerande är tidpunkten för utfasning senast år 2010, och för övriga organiska ämnen som är långlivade och bioackumulerande är tidpunkten senast år 2015.

Vidare gäller att det senast år 2010 skall finnas uppgifter om egenskaperna hos alla avsiktligt framställda eller utvunna kemiska ämnen som hanteras på marknaden. Detta gäller både nya och existerande ämnen. Senast år 2010 skall varor vara försedda med hälso- och miljöinformation om de farliga ämnen som ingår.

Läkemedelsverket fick i december 2002 i uppdrag från regeringen att utreda miljöpåverkan från läkemedel inklusive förpackningar. I uppdraget ingick att göra en riskbedömning för miljöpåverkan utifrån ansamling i miljön relaterad till aktuell försäljningsvolym. Verket skulle lämna förslag till åtgärder för att minska miljöpåverkan från läkemedel såväl nationellt som inom EU. Därutöver skulle Läkemedelsverket utreda hur informationen om kvantitet och innehåll av kemiska ämnen i läkemedel kan göras lättillgänglig samt se över möjligheten att på nationell nivå införa miljöklassificering av läkemedel. Uppdraget redovisades till regeringen i augusti 2004 (Läkemedelsverket, 2004).

Regeringsuppdraget

För att genomföra uppdraget tillsatte Läkemedelsverket en intern arbetsgrupp och en styrgrupp. Vidare upphandlades konsulttjänster för att utföra olika delar av utredningen. Som ett led i att förankra uppdraget hos externa intressenter genomfördes ett idéseminarium i april 2003 där inbjudna myndigheter, forskare och industri deltog. Vid seminariet diskuterades bl.a. prioriterade områden/förslag på delprojekt, begränsningar/avgränsningar samt åtgärdsförslag.

Datainsamling

En insamling av uppgifter om produkterna genomfördes i samarbete med Läkemedelsindustriföreningen. Insamlingen berörde främst stabilitetsdata (halveringstider), bioackumuleringsdata, ekotoxikologiska data samt kemisk-fysikaliska data för aktiva substanser.

För många läkemedelsprodukter saknas data, vilket kan bero på att de inte är relevanta för alla produktgrupper/produkttyper, men det kan också bero på kunskapsluckor och sådana har varit angelägna att påvisa i utredningen. En statistikbearbetning av inkomna data genomfördes.

Miljöriskbedömningar

De insamlade uppgifterna har legat till grund för miljöriskbedömningar. Varje enskild substans kunde dock inte komma i fråga för en miljöriskbedömning. Med hjälp av en sammanvägning av halveringstider/nedbrytbarhet, i litteraturen funna uppgifter om förekomst i miljön samt svensk försäljningsstatistik, valdes ett mindre antal aktiva substanser ut. Även ett antal hjälpämnen valdes ut för miljöriskbedömning utifrån svensk försäljningsstatistik och befintlig miljöklassificering.

De insamlade uppgifterna har även legat till grund för en pilotstudie som innefattar kemisk karaktärisering och klassificering av läkemedelssubstanser utifrån deras kemisk-fysikaliska egenskaper med användning av principalkomponentanalys (PCA). Ambitionen var att välja ut representativa substanser för framtida studier och (kvantitativ) struktur-aktivitetsmodellering – (Q)SAR.

Kartläggning av massflöden

Ett försök att kartlägga mängder och flöden av aktiva substanser och hjälpämnen i läkemedel genomfördes tillsammans med Apoteket AB.

Miljöklassificering

En juridisk granskning av möjligheterna att på nationell nivå införa miljöklassificering av läkemedel genomfördes.

Nuvarande läkemedelslag och läkemedelsförordning

I den nu gällande läkemedelslagen (1992:859) står ordet miljö nämnt på enbart några få ställen.

I 6 § står att godkännande av ett läkemedel som har meddelats i en annan medlemsstat i Europeiska unionen skall erkännas här i landet, om det saknas anledning att anta att läkemedlet kan medföra risk för människors eller djurs hälsa eller för *miljön*. Detta syftar på den ömsesidiga proceduren för godkännande av läkemedel.

Enligt 19 § skall den som hanterar läkemedel vidta de åtgärder och iaktta de försiktighetsmått i övrigt som behövs för att hindra att läkemedlen skadar människor, egendom och miljö.

I 9 a § läkemedelsförordningen (1992:1752) föreskrivs att om Läkemedelsverket, vid sin prövning av en ansökan om erkännande av ett godkännande av försäljning av ett läkemedel som meddelats av en annan medlemsstat i Europeiska unionen, finner anledning att anta att läkemedlet kan medföra risk för människors eller djurs hälsa eller för *miljön* skall verket utan dröjsmål underrätta sökanden etc….

Läkemedelslagen är en ramlag. Den är kortfattad och förutsätter att regleringen av området sker mer i detalj av Läkemedelsverket. Enligt 29 § läkemedelslagen och 17 § läkemedelsförordningen får Läkemedelsverket meddela de ytterligare föreskrifter som behövs för att skydda människors eller djurs hälsa eller miljön.

Det är i Läkemedelsverkets författningssamling (LVFS) och allmänna råd man bör leta efter regler som har med miljöaspekter att göra, d.v.s. i bilaga 1 och 3 i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om godkännande av läkemedel för försäljning (LVFS 1995:8), senast ändrad genom LVFS 2003:8.

Reviderad EU-lagstiftning avseende läkemedel och miljö

Den europeiska läkemedelslagstiftningen har vuxit fram successivt sedan det första direktivet om godkännande av läkemedel kom år 1965.

I dag har vi två direktiv (ett för humanläkemedel – Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel som ändrats genom direktiv 2004/27/EG och ett motsvarande för veterinärmedicinska läkemedel – direktiv 2001/82/EG som ändrats genom direktiv 2004/28/EG) samt en förordning (Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, som ersatt förordning (EEG) nr 2309/93). Här finns bestämmelser för bl.a. godkännande, säkerhetsövervakning och marknadsföring av läkemedel.

Här finns även bestämmelser gällande bedömning av eventuella miljörisker vid ansökningar om godkännande av nya läkemedel, art. 8 punkten 3g i dir. 2001/83/EG (humanläkemedel) samt art. 12 punkten 3g i dir. 2001/82/EG (veterinärmedicinska läkemedel). För veterinärmedicinska läkemedel finns en gemensam riktlinje för miljöriskbedömning inom EU, Fas I: CVMP/VICH/592/98-FINAL, Fas II: CVMP/055/96-FINAL. Fas II: CVMP/VICH/1790-03-FINAL träder i kraft i oktober 2005. För humanläkemedel finns ännu ingen fastställd riktlinje, men arbetet med en sådan pågår, CHMP/SWP/4447/00 draft.

Den gällande europeiska lagstiftningen har setts över och förslag till förändringar har förhandlats fram inom EU mellan medlemsstaterna och kommissionen. I två omgångar har först ministerrådet och sedan Europaparlamentet ställt sig bakom dessa ändringar i lagstiftningen och under år 2004 trädde den reviderade lagstiftningen i kraft i vissa delar. Det finns olika tider för när bestämmelserna i direktiven och förordningen skall vara införda i nationell lagstiftning. Förordningen, som mest reglerar den centrala proceduren och EMEAs roll gäller ord för ord precis som den är formulerad, medan direktiven skall skrivas om i enlighet med svensk tradition. Vissa bestämmelser kommer att återfinnas i läkemedelslagen, vissa i förordningen och de allra flesta i Läkemedelsverkets författningssamling.

Om vi nu fokuserar på vad som sägs om miljö i dessa reviderade rättsakter finner vi i direktivet om humanläkemedel ett antal skrivelser som är av intresse när det gäller miljöaspekter knutna till godkännandet av läkemedel.

Direktivet

Av ingressen framgår av punkt 18:

Miljöpåverkan bör studeras och särskilda bestämmelser för att minska den måste utarbetas för varje enskilt fall. Miljöpåverkan bör dock inte utgöra ett kriterium för en vägran att bevilja godkännande för utsläppande på marknaden.

I artikel 1, där vissa begrepp definieras, anges därför följande i punkt 28:

> risk i samband med användning av ett läkemedel:
>
> – varje risk som har att göra med läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt med avseende på användarens hälsa eller folkhälsan.
>
> – *varje risk för oönskade miljöeffekter.*

I artikel 8 behandlas vissa förutsättningar för godkännande för försäljning av ett läkemedel. I artikel 8.3 anges att ansökan skall åtföljas av vissa uppgifter och viss dokumentation. Här framgår att bl.a. följande skall anges:

> *”ca) Bedömning av läkemedlets eventuella miljörisker. Denna miljöpåverkan skall studeras och särskilda åtgärder för att minska den skall tas fram i respektive fall.”*
>
> ”g) Skälen för eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av läkemedlet, administrering till patienter och bortskaffande av avfallsprodukter *samt uppgift om potentiella miljörisker som läkemedlet kan medföra.*

Motsvarande skrivelser finns för veterinärmedicinska läkemedel, med den skillnaden att det inte anges att miljöpåverkan inte bör utgöra ett kriterium för en vägran att bevilja godkännande för utsläppande på marknaden.

Punkt 40 i Direktivet avseende humanläkemedel rör bl.a. särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av oanvända läkemedel och hänvisning till lämpliga och befintliga insamlingssystem. Under punkt 87 finns följande precisering:

> Medlemsstaterna skall se till att det finns lämpliga system för insamling av oanvända läkemedel eller vars sista förbrukningsdag har gått ut.

Motsvarande skrivningar finns för de veterinärmedicinska läkemedlen. Samtliga medlemsländer skall således ha insamlingssystem för överblivna läkemedel och kan dessutom vidta särskilda åtgärder om så erfordras. I Sverige finns ett avtal mellan staten och Apoteket AB om att Apoteket skall medverka till ett säkert och miljöanpassat system för läkemedelsdestruktion avseende allmänhetens läkemedelsavfall.

Förordningen

I ingressen till förordningen anges i punkt 36:

> Läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer kan medföra risker för miljön. För sådana produkter behöver det föreskrivas att en miljöriskbedömning av samma slag som föreskrivs i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön skall utföras parallellt med utvärderingen av produktens kvalitet, säkerhet och effekt inom ramen för gemenskapens gemensamma förfarande.

Därför har följande bestämmelse införts beträffande ansökan om godkännande av humanläkemedel:

Artikel 6.2. Om ett humanläkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer i den mening som avses i artikel 2 i direktiv 2001/18/EG, skall ansökan bl.a. åtföljas av:

a) en kopia av de behöriga myndigheternas skriftliga medgivande till avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön i forsknings- och utvecklingssyfte i enlighet med del B i direktiv 2001/18/EG eller del B i rådet direktiv 90/220/EEG av den 23 april 1990 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön,

c) en miljöriskbedömning enligt principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG.

Direktiv 2001/18/EG har för svensk del införlivats genom förordningen (2002:1086) om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön. Begreppet ”avsiktlig utsättning” i artikel 6.2.a) ovan avser de kliniska prövningar som genomförts. Läkemedelsverket har i författningen Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2004:10) om avsiktlig utsättning vid klinisk prövning av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer, satt upp tilläggskrav för kliniska prövningar av läkemedel som innebär ett avsiktligt införande av genetiskt modifierade organismer i miljön utan någon särskild inneslutning. LVFS 2004:10 kompletterar Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17, LVFS 2003:6 och LVFS 2004:9) om klinisk prövning av läkemedel för såväl humant som veterinärt bruk. Bl.a. skall en miljöriskbedömning med samma krav som anges i artikel 6.2.c) ovan bifogas ansökan om tillstånd för prövningen.

Enligt förordningen inrättas en kommitté för humanläkemedel. Kommittén skall ingå i Europeiska läkemedelsmyndigheten. Kommittén har till uppgift att utarbeta myndighetens yttranden i olika avseenden. I artikel 6.3 fjärde stycket sägs följande:

I fråga om humanläkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer skall ovannämnda kommitté i sitt yttrande ta hänsyn till kraven på miljösäkerhet i direktiv 2001/18/EG.

Om tillsynsmyndigheterna eller de behöriga myndigheterna i någon annan medlemsstat anser att tillverkaren eller importören som är etablerad i gemenskapen inte längre uppfyller sina skyldigheter enligt avdelning IV i direktiv 2001/83/EG (d.v.s. bestämmelserna om tillverkning och import), skall de skyndsamt underrätta Kommittén för humanläkemedel och kommissionen och därvid utförligt redovisa skälen och föreslå åtgärder. Av artikel 20.4 framgår:

Om det är av avgörande betydelse att skyndsamma åtgärder vidtas för att skydda människors hälsa eller miljön, får en medlemsstat inom sitt territorium på eget initiativ eller på anmodan av kommissionen tillfälligt förbjuda användningen av ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med denna förordning.

Motsvarande bestämmelser finns för veterinärmedicinska läkemedel. En proposition till riksdagen med förslag till ändringar i läkemedelslagen och läkemedelsförordningen kommer att läggas fram under våren 2005.

Referenser

Läkemedelslagen (1992:859).

Läkemedelsförordningen (1992:1752).

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr (726/2004) om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.

Europaparlamentets och rådets direktiv (2004/27/EG) om ändring av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel.

Europaparlamentets och rådets direktiv (2004/28/EG) om ändring av direktiv 2001/82/EG om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel.

Läkemedelelsverket (2004). Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter. Rapport från Läkemedelsverket. Augusti 2004.

10 Late Lessons from Early Warnings: the Precautionary Principle 1896-2000[1]

David Gee, European Environmental Agency (EEA)

"Precaution, whether or not described as a formal principle, has served mankind well in the past and the history of public health instructs us to keep the spirit of precaution alive and well" (John Graham, 2002).

John Snow and the London cholera outbreak

Graham might have been thinking of the Broad Street pump episode of 1854 when precaution did indeed serve well the people of London in drawing attention to polluted water as the cause of the cholera outbreaks that were plaguing such urban centres in those days. In a 10-day period from 31 August to 9 September 1854, there were about 500 deaths from cholera in the parish of St. James, Soho. John Snow, a London physician, was asked to investigate. Prior to this outbreak, Snow had been studying cholera and the water supplies from two different water companies in South London: one 'clean' and the other 'polluted' with sewage. This incomplete study was already producing data that supported his theory that cholera was caused by contaminated water when he went to investigate the Soho outbreak.

A short investigation revealed that virtually all of the 83 people who had died in the period between 31 August and 5 September had drawn water from the popular Broad Street water pump, rather than from the available, cleaner, yet less popular, (because it did not sparkle so much) piped water supplies. On 7 September, Snow recommended the removal of the Broad Street water pump on the grounds that there was "no...

[1] This presentation is based on "Late Lessons from Early Warnings: the Precautionary Principle 1896-2000" (EEA, 2001), supplemented by observations on several issues that have tended to dominate discussions on the integration and practical application of the precautionary principle since publication of the report.

Cholera… except amongst persons, who were in the habit of drinking the water of the (Broad Street) water pump". In Soho the local church authorities accepted the advice of Dr Snow and removed the handle from the Broad Street water pump on September 8, 1854. In so doing they helped not only to shift the focus of scientific attention from air to water pollution as the most likely cause of cholera but also to demonstrate the precautionary role of public authorities in using an uncertain but appropriate level of scientific evidence to justify action to reduce exposure to a serious hazard (EEA, 2001, Introduction). The cholera outbreak had already died out, partly because most of the population had fled, but the prompt precautionary action prevented further infection from that source and helped to establish Snow as one of the founders of modern epidemiology.

Snow later produced one of the first epidemiological maps of disease and possible causes at a presentation to the Epidemiological Society of London in 1854, which included the map of cholera deaths and the wells in the Broad Street area.

Snow's views on cholera causation were not shared by the majority of relevant scientists. The Royal College of Physicians inquiry into the earlier 1853-54 cholera outbreak had considered Snow's thesis and rejected it as 'untenable'. The London General Board of Health in 1854 took a similar view: 'we see no reason to adopt this belief'. They believed that cholera was caused by airborne contamination. This particular scientific "certainty" soon turned out to be certainly mistaken, with the last remaining doubt being removed when Koch in Germany identified the cholera vibrio in 1884. From the *association* between exposure to water polluted with human faeces, and cholera, observed by Snow in 1854, to Koch's discovery of the *"mechanism of action"*, took 30 years of further scientific inquiry.

Association or causation?

This successful "precautionary prevention" in 1854, and many other examples from the "Late Lessons" report, illustrate the need to take precautionary actions when there is an appropriate level of scientific evidence about the *association* between potentially hazardous exposures and ill health, (or environmental damage), without waiting for the"certainty" of *"causation"*, or for the knowledge about *mechanisms of action* to appear, which can take many decades of further research. As Hegel observed, "the owl of Minerva spreads its wings only with the falling of the dusk" . Waiting for "dusk"

before taking action to reduce exposures, especially when there is a long time between such exposures and serious impacts, would often be too late to avoid costly damage. Precautionary action therefore may need to be taken while the "owl" is still sleeping.

The Broad Street example also serves to illustrate the contingent nature of knowledge. Today's scientific certainties can be tomorrow's mistakes, and today's research can both reduce and increase tomorrow's uncertainties, as the boundaries of the "known" and the unknown expand. Waiting for the results of more research may not only take decades but the new knowledge may identify previously unknown sources of both *uncertainty* and *ignorance*, as awareness of what we do not know expands.

"The more we know, the more we realise what we don't know" is not an uncommon scientific experience. Socrates observed that it is a wise man who acknowledges what he does not know. This is an early lesson that has been lately forgotten by many scientists and politicians, who often put "misplaced certainty" (EEA, 2001, Preface) in today's scientific knowledge, or assume that uncertainty can only be reduced, and not increased, by further research.The distinction between uncertainty and ignorance is important. *"Ignorance"* is the source of scientific *"surprises"* and is distinct from *"uncertainties"* which arise from the gaps in knowledge due to variances in sampling and measurement; parameter variability; model assumptions; and other relative simplicities.

Acting to prevent hazards in the context of ignorance presents particular challenges to decision-makers. At first sight it looks impossible to do anything to avoid or mitigate *"surprises"* when we have no idea that they are going to occur, or what they will be. Preventing hazards from "known" risks is relatively easy and does not require precaution. For example, banning smoking or asbestos today requires only acts of *prevention*. However, it would have needed *precaution*, (or foresight, based on a sufficiency of evidence), to have justified acts to avoid exposure to the lesser known risks of asbestos in the 1930's –50s, or to tobacco smoke in the 1960's. Such acts would have saved many more lives than acts of prevention alone have done. Both prevention and precaution are included as key, if undefined, principles in the European Treaty (Art. 174.2, Maastricht Treaty). Many international treaties have included reference to the precautionary principle, or, as the US prefers to say, to the precautionary approach. The third North Sea Ministerial Conference, 1990, called for "action to avoid poten-

tially damaging impacts of substances, even where there is no scientific evidence to prove a causal link between emissions and effects". This text has often (sometimes mischievously) been misinterpreted to mean that action is justified even where there is "no scientific evidence" that *associates* exposures with effects.

The North Sea Conference text on the precautionary principle clearly links "no scientific evidence" with the words that directly follow i.e. "to prove a *causal* link". We have already seen with the Broad Street pump example that there is a significant difference between evidence about an *"association"* and evidence that is robust enough to establish a *"causal"* link. The precautionary principle is used to justify actions on exposures when there is a "lack of full scientific certainty" about *causation*; but the need for some scientific evidence of an *association* between exposures and impacts is clear, if only implicitly so, in all serious definitions of the precautionary principle.

What is precaution?

There is still much heated disagreement and discussion about the interpretation and practical application of the precautionary principle, due, in part, to this lack of clarity over its definition. For example, most definitions, including the well known Rio and Wingspread definitions (Raffensberger and Tickner, 1999) use a double negative to define the precautionary principle: they identify reasons that *cannot* be used to justify *not* acting. They also fail to explicitly identify the sufficiency of evidence needed to justify the case specific action required to avoid serious hazards. The Communication from the EU on the precautionary principle, CEC 2001, does specify that "reasonable grounds for concern" are needed to justify use of the precautionary principle, but it does not make explicit that these grounds will be case specific: nor does it explicitly distinguish between risk, uncertainty and ignorance. The EU Commission considers that a precise definition of the precautionary principle is inappropriate, as it would be for other similarly broad legal and administrative principles such as "justice", or "equality". However, EEA experience over the last 5 years is that much unnecessary debate arises from the lack of a clearer definition of the precautionary principle. The EU Treaty, which identifies both "prevention" and "precaution" as legal and administrative principles necessary to achieve a "high level of protection" for Europe's citizens and environments, does not however, define them.

The working EEA definition of the precautionary principle used in the "Late Lessons" report has been improved in light of subsequent discussions and is provided below in the hope that it will facilitate constructive debate on its interpretation and application . The definition explicitly specifies both uncertainty and ignorance as contexts for applying the Precautionary Principle. It also identifies a case specific sufficiency of scientific evidence needed to justify public policy action to avoid or reduce hazards. It is explicit about the trade off between action and inaction. It also widens the conventionally narrow and quantifiable interpretation of "costs and benefits "to embrace the wider, and sometimes unquantifiable, "pros and cons", which can include a wider range of issues. Some of these issues, such as loss of the ozone layer, or of public trust in science, are unquantifiable, but they may sometimes have been more damaging to society than the quantifiable impacts.

The level of scientific evidence that would be appropriate to justify public action in each case varies with the pros and cons of action or inaction; with the availability of alternatives; and with the overall goals of public policy. Like the precautionary principle itself, the use of different levels of proof is not a new idea: societies often use different levels of proof for different purposes.

For example, a high level of proof (or strength of evidence) such as "beyond all reasonable doubt" is used to achieve good science where A is seen to cause B only when the evidence is very strong. Such a high level of proof is also used to minimise the costs of being wrong in the criminal trial of a suspected murderer, where it is usually regarded as better to let several guilty men go free than it is to wrongly convict an innocent man. However, in a different, civil trial setting where, say, a citizen seeks compensation for neglectful treatment at work which has resulted in an accident or ill health, the court often uses a lower level of proof commensurate with the costs of being wrong in this different type of situation. In compensation cases an already injured party is usually given the benefit of the doubt by the use of a medium level of proof, such as "balance of evidence or probability". It is seen as being less damaging (or less costly in the wider sense) to give compensation to someone who was not treated negligently than it is to not provide compensation to someone who was treated negligently. The "broad shoulders" of insurance companies are seen as able to bear the costs of mistaken judgements rather better than the much narrower shoulders of an injured citizen. In each of these two illustrations

it is the nature and distribution of *the costs of being wrong* that determines the level of proof (or strength of evidence) that is "appropriate" to the particular case.

Identifying an appropriate strength of evidence has been an important issue in the climate change debates. The International Panel on Climate Change (IPPC) discussed this issue of levels of proof before formulating their 1995 conclusion that "on the balance of evidence" mankind is disturbing the global climate. They further elaborated on this issue in their 2001 report where they identified 7 levels of proof (or strengths of evidence) that can be used to characterise the scientific evidence for a particular climate change hypothesis.

Choosing an appropriate level of proof for a particular case is clearly based on a value judgement about the acceptability of being wrong. This is why it is necessary to involve the public in decisions about serious hazards and their avoidance and to do so for all stages of the risk analysis process.

The contingency of knowledge; ignorance and "surprises"; and appropriate levels of scientific evidence for policy actions, are critical to the successful application of scientific knowledge and the precautionary principle to public policy-making. They are therefore also relevant to discussions about the potential hazards that are now emerging e.g. from nanotechnology or from the non-ionising radiations arising from the use of mobile phones.

The issue of *time* is also a critical component in discussions on the precautionary principle. For example, the time from the first scientifically based early warnings (1896 for medical x-rays, 1897 for benzene, and 1898 for asbestos) to the time of policy action that effectively reduced damage was often 30-100 years. Some consequences of the failures to act in good time (e.g. on CFCs or asbestos) continue to cause damage over even longer time periods. The ozone hole will cause many thousands of extra skin cancers in today's children but the cancers will only peak around the middle of this century because of the long latent period between exposure and effect. Such long-term impacts mean those questions of liability and compensation for foreseeable if remotely likely hazards are critical, if difficult, issues that need to be addressed when applying the precautionary principle.

Different levels of proof are illustrated in the table.

Different levels of Proof for Different Purposes: Some Examples and Illustrations

Probability	Quantitative descriptor (Probability bands based on IPCC 2001)[1]	Qualitative descriptor	Illustrations
100% probability	Very Likely	• "Statistical significance"	• Part of strong scientific evidence for "causation"
		• "Beyond all reasonable doubt"	• Most criminal law. And the Swedish Chemical law, 1973, for evidence of "safety" of substances under suspicion-burden of proof on manufacturers
90%	Likely (66-90%)	• "Reasonable certainty"	• Food Quality Protection Act, 1996 (US)
		• "Sufficient scientific evidence"	• To justify a trade restriction designed to protect human, animal or plant health under World Trade Organisation Sanitary and Phytosanitary (SPS) Agreement, Art. 2.2, 1995
50%	Medium Likelihood (33-66%)	• "Balance of evidence"	• Intergovernmental Panel on Climate Change 1995 & 2001
		• "Balance of probabilities"	• Much Civil and some administrative law
		• "Reasonable grounds for concern"	• European Commission Communication on the Precautionary Principle 2000
		• "Strong possibility"	• British Nuclear Fuels occupational radiation compensation scheme, 1984 (20-50% probabilities triggering different awards up to 50%+, which then triggers full compensation)
	Low Likelihood (10-33%)	• "Scientific suspicion of risk"	• Swedish Chemical law, 1973, for sufficient evidence to take precautionary action on potential harm from substances-burden of proof on regulators
10%		• "Available pertinent information"	• To justify a provisional trade restriction under WTO SPS Agreement, Art. 5.7, where "scientific information is insufficient"
	Very Unlikely (1-10%)	• "Low risk"	• Household fire insurance
0% probability		• "Negligible and insignificant"	• Food Quality Protection Act, 1996 (US)

Source: David Gee, EEA, 2003, based on IPCC, 2001.

[1] Third Assessment Report from the Intergovernmental Panel on Climate Change, "Summary for Policymakers" Final, 2001, simplified by removing the top (>99%) and bottom (<1%) levels.

The concept of "Early warning”

A good example of such an early warning from the EEA report “Late Lessons” case studies is that provided by the UK Medical Research Council in 1969. They were asked to assess the evidence for risks of resistance to antibiotics in humans following the prolonged ingestion of trace amounts of antibiotics arising from their use as growth promoters in animal feed. (Chapter 9, EEA “Late Lessons” report).

A sufficiency of evidence was identified and described which justified the need for public authorities to restrict the possibility of exposures to antibiotics from animal growth promoters, despite the gaps in knowledge, the need for more research, and ignorance about the mechanisms of action. This early warning was initially heeded, but was then progressively ignored by the pharmaceutical companies and regulatory authorities until 1985 in Sweden, and then in the EU in 1999, when the use of antibiotics as growth promoters was banned. Pfizer, the monopoly supplier of such antibiotics, appealed against the EU decision, pleading, inter alia, an insufficiency of scientific evidence. They lost this case at the European Court of Justice (Case T-13/99-Pfizer, 2002).

Another example of an early warning comes from the lead in petrol story, a warning that was largely ignored for over 50 years, resulting in much damage to the intelligence and behaviour of children in America, Europe and the rest of the motorised world. Yandell Hendersson, Chair of the Medical Research Board, US Aviation Service, who had been asked to look at the scientific evidence on the possible hazards of tetraethyl lead during the temporary ban on lead in petrol, in 1925, concluded:

“It seems likely that the development of lead poisoning will come on so insidiously that leaded gasoline will be in nearly universal use … before the public and the government awakens to the situation”. (Rosner and Markowitz, 2002).

There are 14 case studies in the EEA “Late Lessons” Report, covering chemicals (TBT, Benzene, PCBs, CFCs, MTBE, SO2 and Great Lakes pollution); two other pharmaceuticals (DES/diethylstilboestrol, and beef hormones); two physical agents (asbestos and medical x-rays); one pathogen (BSE); and Fisheries.

Authors of the case studies in the report were asked to structure their chapters around four questions concerning the timing and origins of the first scientifically based early warnings; the responses of society; the costs

and benefits of the actions or inactions; and lessons that can be drawn that may help future decision-making to reduce the overall costs of economic activities.

All of the case studies environmental or health stressors are "false negatives" in the sense that they were regarded as not harmful for some time before evidence showed that they were indeed hazardous. The report tried to include a "false positive" case study in the report, but failed to find either authors or sufficiently robust examples to use. Providing evidence of "false positives" is more difficult than for "false negatives": how robust does the evidence of the absence of harm have to be? However, vol. 2 of "Late Lessons", which the EEA intends to publish in 2006, in partnership with Collegium Ramazzini, will include a chapter exploring the lessons to be learned from such, apparently, "false positives", as the EU ban on food irradiation and restrictions on saccharin. Why are there so many "false negatives" to write about? Conclusions based on the first "Late Lessons" case studies point to two main answers: the bias within the health and environmental sciences towards avoiding "false positives", thereby generating more "false negatives": and the dominance within decision-making of short term, specific, economic and political interests over the longer term, diffuse, and overall welfare interests of society as a whole. The latter point needs to be further explored, particularly within the political sciences. Researchers could examine the ways in which society's long-term interests can be more effectively located within political and institutional arrangements that have, or could have, a mandate to look after the longer term, and to resist the short term pressures of particular economic or political interests. The judiciary in democracies can play part of this role, as can long running advisory bodies.

The current and increasing dominance of the short term in markets and in parliamentary democracies makes this an important issue. The experiments we are conducting with planet earth and its systems requires, inter alia, more long term monitoring of "surprise-sensitive" parameters which could, hopefully, give us early warnings of impending harm. Such long term monitoring requires long term funding, via appropriately designed institutions; such funding and institutions are in short supply. The case studies in Vol. 1 of "Late Lessons" illustrate the value, but relative paucity, of such long term monitoring.

The art of accurate scientific evaluation

The evaluation of scientific evidence in the environmental health sciences, at least since 1965, is often implicitly or explicitly based on the nine, so-called, "Bradford Hill Criteria", which were produced in response to the smoking controversy (Bradford Hill, 1965). However, they have often been misused to show that there is little evidence of an association between exposures and harm (e.g. for endocrine disrupting substances, by the WHO in 2002 and by Ashby et al in 1999), when in fact the evidence suggests that there may be such a link.

Even the apparently more robust of the nine "criteria" (which Bradford Hill actually called "features" of evidence rather than "criteria") may not provide robust evidence against an association. For example, the criterion "consistency" of study findings, in the context of multi-causality, complexity and gene/host variability, is not always to be expected. As Professor Needleman, who provided the first of what could be called the second generation of early warnings on lead in petrol in 1979 has observed: *"Consistency in nature does not require that all or even a majority of studies find the same effect. If all studies of lead showed the same relationship between variables, one would be startled, perhaps justifiably suspicious"* (Needlemann, 1995).

The *presence* of consistency of results between studies on the same hazard can provide robust evidence *for* a causal link, but the *absence* of such consistency may not be very robust evidence for the *absence* of a real association. In other words, the "criterion" of consistency is asymmetrical, like most of the other Bradford Hill "criteria", a point which is often lost on the misusers of these "criteria".

Similarly, the criterion of "temporality", which says that the putative cause X of harm Y must come before Y appears, is robust in a simple, unicausal world. In a multi-causal, complex world of common biological end points that have several chains of causation this may not necessarily be so. For example, falling sperm counts, or rising breast cancer rates, can have multiple, co-causal factors, some of which may have been effective at increasing the biological end point in question in advance of the stressors in focus, thereby confusing the analysis of temporality. Chlorine based chemicals cannot be dismissed on temporality grounds as a possible causal factor in falling sperm counts just because sperm counts started falling in some regions before chlorine chemical production took off. This is because the other causal factors responsible for the earlier fall in sperm counts could

have been later joined by chlorinated chemicals, whose new, additional effects on sperm counts could have been combined with the impacts of the other, and differentially changing, co-causal factors.

The resulting overall sperm count trends could then be rising, falling or static, depending on the combined direction and strengths of the causal factors and their impact latencies.

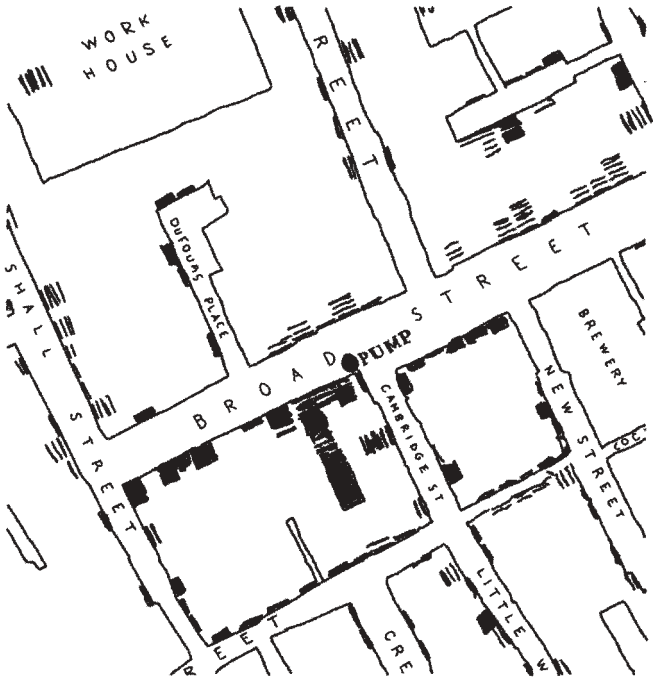
In other words, the *presence* of temporality may be robust evidence *for* an association being causal, but its *absence* may not provide robust evidence against an association. Bradford Hill was well aware of the asymmetrical nature of the "criteria": his followers have sometimes not been so aware.

Chlorine chemicals may or may not be co-causal factors in falling sperm counts: but the above use of the "temporality" argument does not provide robust evidence that they are not causally involved.

The EEA Report on the Precautionary Principle ends with "Twelve Late Lessons" which attempt to synthesise the fourteen different experiences from the very different case study chapters into generic knowledge that can inform current policy-making. The immense difficulties of doing this "in the eye of the hurricane" of current controversies, such as GMOs, nanotechnologies, and mobile phones, and without the benefit of hindsight, are recognised. The origin of each of the lessons is illustrated by several examples from the case study chapters e.g. "evaluate alternative means of providing services" (lesson 4) is illustrated with examples from the asbestos, CFC's, PCB, and antibiotics chapters. Three of the twelve lessons (Nos 3, 9 and 10) explicitly invite early involvement of the public and other stakeholders in all stages of risk analysis, a development which has been actively encouraged by many influential reports during the last decade, (e.g. the US Presidential Commission on Risk, 1996). However, this is not easy and the different ways of doing this are still at the "experimental" stage.

The capacity of "Homo sapiens" (who should perhaps be called, "Homo stupidous" as few, if any other, species consciously destroy their habitat) to foresee and forestall disasters is limited, but, unlike Albert Schweitzer, we do not think that "we will end up destroying the earth". Armed with greater humility, less hubris, and a wider and wiser application of the precautionary principle, we could use the best of systems science to foresee and forestall hazards more successfully than in the past 100 years, whilst also stimulating innovation.

We have so much to learn about the science of nature. The dramatic innovations in the way we use energy and materials to meet our needs could power an “Economic Revolution” that would put Europe at the hearth of cleaner, greener and less hazardous technologies and social systems.



This epidemiological map of the cholera outbreak in the Broad Street area in 1854 was used by John Snow to illustrate his findings. Dr Snow´s practical application of the precautionary principle was successful.

References

Ashby J et al, (1997). “The Challenge posed by endocrine disrupting Chemicals”, env Health Pers., vol 105, No 2, 164-169.

Bradford Hill A (1965). “The Environment and Disease: Association or Causation?”, Proc Royal Soc of Med., vol 58, p 295-300, London.

EEA (2001) “Late Lessons from Early Warnings. The Precautionary Principle 1896-2000”, European Environment Agency, Copenhagen.

Graham J (2002). “Europe’s Precautionary Principles: promise and pitfalls”, J of Risk Research, Vol. 5, No 4, 375.

Needleman H (1995). “Making models of real world events : the use and abuse of inference”, Neurotoxicology and Teratology, vol 17, no 3.

Raffensperger C and Tickner J A (1999). Protecting Public Health and the Environment. Implementing the Precautionary Principle, Island Press, Washington, DC.

Rosner D and Markowitz G (2002). Deceit and Denial. The Deadly Politics of Industrial Pollution, University of California Press, USA.

WHO (2002). “Global Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors.”, World Health Organisation, Geneva.

Författare

Bengtsson, Bengt-Erik
Stockholms universitet, Stockholm
bengt-erik.bengtsson@itm.su.se

Bergqvist, Jan
Apoteket AB, Stockholm
jan.bergqvist@hogsbo.goteborg.se

Björlenius, Berndt
Stockholm Vatten, Stockholm
berndt.bjorlenius@stockholmvatten.se

Bratthall, Birgitta
Regeringskansliet,
Socialdepartementet, Stockholm
birgitta.bratthall@social.ministry.se

Breitholtz, Magnus
Stockholms universitet, Stockholm
magnus.breitholtz@itm.su.se

Castensson, Staffan
Apoteket AB, Stockholm
staffan.castensson@apoteket.se

Fick, Jerker
Umeå universitet, Umeå
jerker.fick@chem.umu.se

Förlin, Lars
Göteborgs universitet, Göteborg
lars.forlin@zool.gu.se

Gee, David
Europen Environment Agency
Köpenhamn, Danmark
david.gee@eea.eu.int

Gunnarsson, Bo
Apoteket AB, Stockholm
bo.gunnarsson@apoteket.se

Johansson, Anna-Karin
Läkemedelsverket, Uppsala
anna-karin.johansson@mpa.se

Johansson, Niklas
Naturvårdsverket, Stockholm
niklas.johansson@naturvardsverket.se

Kallenborn, Roland
Norsk Institutt for Luftforskning, Kjeller, Norge
rok@nilu.no

Larsson, Joakim
Göteborgs universitet, Göteborg
joakim.larsson@fysiologi.gu.se

Lundgren, Alf
Kemikalieinspektionen, Sundbyberg
alf.lundgren@kemi.se

Möllby, Roland
Karolinska Institutet, Solna
roland.mollby@mtc.ki.se

Norrgren, Leif
Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala
leif.norrgren@bvf.slu.se

Tysklind, Mats
Umeå universitet, Umeå
mats.tysklind@chem.umu.se

Wahlberg, Cajsa
Stockholm Vatten, Stockholm
cajsa.wahlberg@stockholmvatten.se

Wennmalm, Åke
Stockholm läns landsting, Stockholm
ake.wennmalm@lk.sll.se