



Lægemiddelrester i hospitalsspildevand

- et miljøproblem?

Speciale af: Jette Wille Lentz

Vejledere: Jette Rank og Erling Jelsø



Institut for Miljø, Teknologi og Samfund - Roskilde Universitetscenter 2005

Forord

Dette projekt handler om udledning af lægemiddelrester og har fokus på hospitalsspildevand samt østrogene og genotoksiske effekter. Formålet og motivationen for projektet har været at formidle viden omkring de mulige miljøpåvirkninger, der kan opstå som følge af udledning af lægemiddelrester. Rester af lægemidler spredes til miljøet ad flere veje og forekommer i alt kommunalt spildevand, men projektet er afgrænset til at have fokus på lægemidler fra human anvendelse og afledning af sanitært spildevand fra hospitaler. Problematikken ligger i krydsfeltet mellem anvendelse og forurening med lægemidler. Budskabet er ikke at forbyde lægemidler, men derimod at påpege den manglende opmærksomhed og regulering, der er omkring udledning af lægemiddelstoffer via spildevand, og samtidig gøre opmærksom på, at der rent faktisk er mulighed for at reducere udledningen.

Kontaktfladen i forbindelse med dette projekt har været stor, og mange har bidraget til at gøre det spændende. Men en særlig tak til mine to vejledere Jette Rank og Erling Jelsø for den store interesse og de mange gode råd gennem hele projektet, herunder også tak til Jette Rank for at præsentere *Allium*-testresultaterne ved konferencen på Kos. Ligeledes tak til alle mine fantastiske oponenter Ewa Daniel, Kristian Syberg, Henrik Pedersen og Anders Elleby Engell-Kofoed, Børge Klemmensen, Mette Hviid Nielsen og Tyge Kjær for god støtte og konstruktiv kritik.

Fra DHI, Institut for vand og miljø i Hørsholm, skal Gitte I. Petersen fra DHI have en helt speciel tak, dels for at tro på ideen og muliggøre forsøg med zebrafisk og dels for god vejledning i forbindelse med forsøgene. Men alle, som jeg har haft kontakt med på DHI, skal have tak for så uforbeholdent at give mig frie hænder i jeres laboratorier og bakke mig op gennem hele projektet. I forbindelse med ophold på Syddansk Universitet i Odense (SDU) skal Henrik Holbech og Bente Frost Jacobsen fra biologisk institut ligeledes have tak for hjælp, vejledning og hyggeligt selskab. På Sveriges Landbrugsuniversitets veterinærmedicinske Institut skal Anne-Sofie Lundquist, Åsa Gessbo og Leif Norrgren have tak for at gøre mit ophold i Uppsala til en stor og lærerig oplevelse, tilmed i meget venlige og smukke omgivelser. Sidst, men ikke mindst, tak til Lars og mine tre teenagedøtre, som har bakket mig op, når det hele i perioder kun er gået op i ”*kromosomer og hormonforstyrrede fisk*”!



10. juni 2005

Jette Wille Lentz

Abstrakt

Lægemidler fra human anvendelse udskilles til miljøet via spildevand; at de kan være miljøskadelige i meget lave koncentrationer kom for alvor på den politiske dagsorden i starten af 2000, i forbindelse med fund af tvekønnede fisk i danske vandløb. Den øgede opmærksomhed har været koncentreret om østrogene lægemidler; men andre lægemiddelrester, med f.eks. genotoksiske egenskaber, udledes også til miljøet via spildevand. Viden om lægemidlers miljøegenskaber er på nuværende tidspunkt yderst sparsom. I dette projekt redegøres ud fra litteratur og ekspertinterviews for den eksisterende viden omkring lægemiddelstoffer i miljøet samt hvilken potentiel trussel, det indebærer. Særligt hospitaler, der dagligt anvender mange lægemidler, må formodes at udgøre lokale punktkilder til udledning af lægemiddelrester med miljøskadeligt potentiale. Ud fra denne hypotese søges det gennem projektet at belyse, hvorvidt hospitalsspildevand bør forrenses, før det afledes til det lokale kloaksystem. Med fokus på østrogene og genotoksiske stoffer blev der indsamlet sanitært spildevand fra fire centre på Hvidovre Hospital. Spildevandets østrogene potentiale blev undersøgt *in vitro* ved hjælp af et reporter-gen assay samt to *in vivo* ved eksponeringsforsøg med zebrafisk. Fiskene blev undersøgt for østrogen påvirkning i form af henholdsvis forhøjet indhold af æggeblommeprotein og ændret kønsratio. Det genotoksiske potentiale blev undersøgt ud fra antallet af kromosomskaeder på eksponerede *Allium cepa*-rodceller.

Lægemidler har hidtil ikke været inddraget i en miljøreguleringsmæssig kontekst, men fra oktober 2005 skal alle nye lægemidler miljøvurderes. Kravet har været undervejs fra EU i mere end 10 år, og i projektet belyses det, i hvilket omfang det kommende krav vil medføre en miljømæssig gevinst. For så vidt angår spildevand fra hospitaler, betragtes og reguleres det i dag som almindeligt husspildevand der afledes uden særlige krav til det offentlige kloaksystem. For at vurdere eventuelle muligheder for at reducere udledningen af miljøskadeligt hospitalsspildevand, er der foretaget en undersøgelse af det lovmæssige grundlag for regulering af spildevand samt, hvordan de lokale myndigheder udmønter lovgivningen i praksis.

Ud fra litteraturen er den overordnede konklusion, at der stort set forekommer lægemiddelrester overalt i miljøet, og at konsekvensen heraf er ukendt. Den kommende miljøvurdering af lægemidler formodes ikke at få særlig betydning for den mængde, der udledes til spildevandet, og der er ikke initiativer på vej fra miljømyndighedernes side for at ændre dette. For så vidt angår afledning af spildevand fra hospitaler, udledes det urensset og stort set uden myndighedernes opmærksomhed.

De udførte eksponeringsforsøg med hospitalsspildevand viste statistisk signifikant effekt på *Allium cepa*-rodceller og ligeledes statistisk signifikant feminiserende effekt på zebrafisk. Dette indikerer forekomst af såvel genotoksiske som østrogene stoffer i hospitalsspildevandet. Undersøgelserne i projektet peger dermed på, at spildevand fra Hvidovre Hospital bør forrenses, før det afledes til det offentlige kloaksystem. Ligeledes peges der i projektet på, at der er behov for initiativer, dels i form af øget forskning og dels i form af øget samarbejde mellem de ansvarlige myndigheder så der kan skabes klare retningslinjer, som kan sikre en hensigtsmæssig regulering af lægemidler og hospitalsspildevand i fremtiden.

Abstract

Pharmaceutical residues from human use are released to the environment via wastewater. That they also – even in very low concentrations - can cause environmental damage became a part of the political discussion in 2000, in connection with the findings of intersex fishes in the Danish waters. The increased attention was concentrated on estrogenic related pharmaceuticals, however other pharmaceuticals, e.g. with genotoxic properties, are released through the sewage as well. The knowledge of the environmental properties of pharmaceuticals is currently sparse; in this project the existing knowledge about pharmaceuticals in the environment and their potential threat, is presented based on literature review and expert interviews. Especially sanitary effluent from hospitals contains high concentrations of pharmaceuticals, and these hospitals are therefore a local source of potentially harmful chemicals. Based on this hypothesis, the need for pre-treatment of the hospital effluent before it is released to the local sewage system is examined. Sanitary effluent from four centres at Hvidovre Hospital was collected to conduct studies with the focus on estrogenic and genotoxic chemicals. The estrogenic activity in the wastewater was investigated by *in vitro* YES assay and *in vivo* Zebrafish exposure. The Zebrafish were tested for increased concentration of egg yolk precursor protein vitellogenin and changes in the sex ratio. The genotoxic potential was investigated by recording chromosomal damage on exposed *Allium cepa*- roottip-cells

Currently, there is no requirement for environmental risk assessment of pharmaceuticals; however, from October 2005 all new pharmaceuticals must be evaluated in regard to their environmental effects. This regulation has been in development for more than a decade, and in this project the possible environmental gains from this regulation are investigated. Wastewater from hospitals is presently discharged to the sewage system without any restrictions. The legislation of wastewater release from hospitals and the actual practice was investigated in order to evaluate the potential possibilities for reducing the current discharge.

According to the literature, the conclusion in this project is that pharmaceutical residues are present everywhere in the environment and the consequences are beyond our knowledge. The future risk assessment of new pharmaceuticals will presumably not have any direct effect on the release of pharmaceuticals to the environment via the wastewater, and currently, there are no initiatives to change that. Further more; the release of untreated wastewater from Danish hospitals takes place without any attention from the authorities. The experiments in the project showed significant genotoxic effect on *Allium cepa* root cells and also significant effect on sex ratio and vitellogenin concentration in zebra fishes exposed to hospital effluent. This indicates that effluent from Hvidovre Hospital contains estrogenic as well as genotoxic chemicals, and that there is a need for pre-treatment of the wastewater before it is released to the public sewage system. The project also indicates a need for more research and cooperation between the responsible authorities, which will ensure an appropriate regulation, of pharmaceuticals and effluent discharge from hospitals, in the future.

KAPITEL 1 – INDLEDNING OG PROBLEMFELT	1
PROBLEMFORMULERING	2
UNDERSØGELSESDSIGN.....	3
PROJEKTOPBYGNING OG VALG AF FOKUSOMRÅDER	4
KAPITEL 2 – MEDICINHISTORIE OG SPILDEVAND.....	11
DE FØRSTE LÆGEMIDLER	11
DE FØRSTE HOSPITALER	14
DEN FØRSTE KLOAKLOV OG SPILDEVANDSREGULERING	15
KAPITEL 3 - PÅVIRKNING FRA LÆGEMIDLER OG HOSPITALER.....	18
LÆGEMIDDELPRODUKTION OG KONTROL	18
LÆGEMIDDEFORBRUG	20
PRES PÅ HOSPITALER	25
DISKUSSION/DELKONKLUSION - HISTORIE/PÅVIRKNINGER	26
KAPITEL 4 – LÆGEMIDLER I MILJØET	28
DEL 1 – GENOTOKSISKE LÆGEMIDLER.....	33
ANTIBIOTIKA.....	35
CYTOSTATIKA	38
RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER.....	41
DEL 2 – ØSTROGENER OG ØSTROGENE LÆGEMIDLER	45
ØSTROGENE EFFEKTER PÅ FISK	46
ØSTROGENERS POTENSITET	48
KAPITEL 5 – UNDERSØGELSE AF HOSPITALSSPILDEVAND.....	50
DEL 1 - GENOTOKSISKE EFFEKTER.....	55
ALLIUM-TEST	55
DISKUSSION/DELKONKLUSION - GENOTOKSISKE LÆGEMIDLER OG EFFEKTER.....	62
DEL 2 - ØSTROGENE EFFEKTER.....	65
YEAST ESTROGEN SCREEN ASSAY	65
NON-SPAWNING FISH SCREENING ASSAY	68
FISH SEXUAL DEVELOPMENT TEST.....	72
DISKUSSION/DELKONKLUSION – ØSTROGENER OG UNDERSØGELSE AF EFFEKTER.....	78
KAPITEL 6 – REGULERING AF SPILDEVAND OG LÆGEMIDLER	81
SPILDEVANDSREGULERING.....	83
EKSISTERENDE TILSLUTNINGSTILLADELSER FRA HOSPITALER	86
REGULERING AF RADIOAKTIVT SPILDEVAND FRA HOSPITALER.....	92
EU-KRAV OM MILJØVURDERING AF LÆGEMIDLER	96
DISKUSSION/DELKONKLUSION – REGULERING/SAMLET.....	100
KAPITEL 7 – KONKLUSION.....	106
PERSPEKTIVERING	107
REFERENCER.....	108
ORDLISTE	115
FORKORTELSER.....	117
BILAG	118

Kapitel 1 – Indledning og problemfelt

Ved behandling med lægemidler udskilles overskydende lægemiddelstoffer til det sanitære¹ spildevand via afføring eller urin. Større lokale punktkilder til udledning af humanmedicinske² lægemidler må formodes at være hospitaler, fertilitetsklinikker, psykiatriske institutioner, plejehjem m.m. Hospitaler er i dag store institutioner med mange aktiviteter, hvor der ud over lægemidler anvendes mange andre miljøskadelige stoffer i forbindelse med den daglige drift. Det er derfor oplagt, at spildevand fra hospitaler er meget komplekst, men der eksisterer stort set ikke undersøgelser af hospitalsspildevands sammensætning eller miljøskadelige potentiale. De fleste sygehuskommuner betragter ikke hospitaler som egentlige virksomheder, der genererer forurenede spildevand. Spildevand fra hospitaler reguleres derfor som almindeligt husholdningsspildevand og udledes urensset til det offentlige kloaksystem og videre til det lokale renseanlæg. Det er imidlertid ikke alle lægemiddelstoffer, der nedbrydes eller oprenses i renseanlæg (Ingerslev 2000; Heberer 2002; Kjølholt *et al.*, 2003). En del af disse stoffer vil derfor spredes til miljøet enten via slamgødning eller via udløbsvand fra renseanlæg.

Der er i dag ikke kendskab til de miljømæssige konsekvenser som følge af lægemiddelstoffers forekomst i miljøet, men de fleste lægemidler er lipofile, hvilket øger risikoen for bioakkumulering og ophobning i fødekæden (Halling Sørensen B. *et al.*, 1996). Samtidig er lægemiddelstoffer specifikt designet til at virke biologisk og tilmed udøve effekt i meget lave doser. Lægemidler indgår endnu ikke som en parameter, der tages højde for i spildevandsreguleringen. Der er således heller ikke fokus på at måle for eller oprense for lægemiddelstoffer.

Forekomst og spredning af lægemidler via spildevand er imidlertid ikke ny viden. Siden midten af 1940'erne har der været kendskab til at antibiotika forekom i hospitalsspildevand. For andre lægemidler blev der allerede i 1976 fundet rester af blodtrykssænkende midler i spildevand, og i 1985 udkom et review, som viste fund af en lang række svært nedbrydelige lægemidler i forskellige miljømatricer (Richardson og Bowron 1985). De observerede koncentrationer var imidlertid så lave, at det ikke skabte den store interesse, og udledningerne fortsatte derfor. Antallet af lægemiddelstoffer i miljøet steg fortsat, og i 1996 var der observeret 25 stoffer. Tre år efter var der detekteret 68 stoffer, og kun et år efter var der påvist mere end 100 forskellige lægemiddelstoffer i miljøet (Halling Sørensen *et al.*, 1996; Halling-Sørensen 1998, Ingerslev *et al.*, 1999; Ingerslev, 2000). Dette har medført internationalt fokus i de senere år, men drivkræfterne bag de fleste undersøgelser har primært været frygt for udvikling af antibiotikaresistens³, og de har derfor omhandlet effekter af antibiotika. I dag er antibiotika påvist i såvel grundvand som overfladevand, spildevand og spildevandsslam (Hartmann *et al.*, 1998; Guardabassi og Dalsgaard, 2002; Heberer, 2002; Alder, 2003; Lynettefællesskabet, 2004a). Foruden antibiotika har der de senere år været fokus på effekter fra naturlige østrogener og østrogene lægemidler, men undersøgelser af miljøeffekter som følge af andre lægemidler er endnu meget sparsom. På grund af den øgede opmærksomhed omkring østrogene lægemiddelstoffer i miljøet igangsatte Miljøstyrelsen i 2002 en litteraturudredning omkring lægemidlers mulige miljørisiko. Rapporten omfattede ikke hospitaler, men udelukkende anvendelse af lægemidler i primærsektoren⁴.

¹ Spildevand fra toilet, vask, husholdning mv.

² Humanmedicinske lægemidler benævnes herefter blot som lægemidler.

³ Forekomst af antibiotikaresistente bakterier kan anvendes som biomarkør for forekomst af antibiotika.

⁴ Lægemiddelsalg og forbrug til private, både receptpligtig medicin og håndkøbsmedicin

Rapporten påpegede mange uafklarede spørgsmål samt akut mangel på data omkring lægemiddelstoffers forekomst og skæbne i miljøet (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2002). Som opfølgning på rapporten blev der udført en række målinger på spildevand fra to danske renselanlæg. Ud af elleve lægemiddelstoffer og tre østrogener blev tre lægemidler og alle østrogenerne genfundet i udløbet (Kjølholt *et al.*, 2003).

Laboratorieforsøg viser, at kønsforstyrrelser på fisk kan forekomme ved eksponering med p-pille hormonet ethinylestradiol i koncentrationer ned til 0,1 ng/l. I Danmark er der bl.a. på den baggrund udført en kortlægning af den østrogene aktivitet i forskellige vandige miljøer. Kortlægningen viser, at der udledes stoffer med østrogen aktivitet fra 70 % af de undersøgte renselanlæg, og at det gennemsnitlige niveau i udløbsvandet ligger over effektgrænsen for kønsforstyrrelser på fisk (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2005). Hospitalsspildevand fra afdelinger, som tilbyder behandling med østrogene lægemidler og samtidig har en stor gennemstrømning af gravide kvinder, kan være potentielle kilder til udledning af østrogener i koncentrationer, der kan medføre kønsforstyrrelser hos fisk. Udledning af genotoksiske lægemidler er ligeledes bekymrende, da disse stoffer ofte har kræftfremkaldende, mutagene og reproduktionsforstyrrende egenskaber (CMR-stoffer). Der eksisterer ingen tidligere undersøgelser af hospitalsspildevands østrogene potentiale. Derimod viser udenlandske undersøgelser, at hospitalsspildevand indeholder rester af genotoksiske lægemiddelstoffer og metabolitter (Guiliani *et al.*, 1996; Hartmann *et al.*, 1999; Alder, 2003).

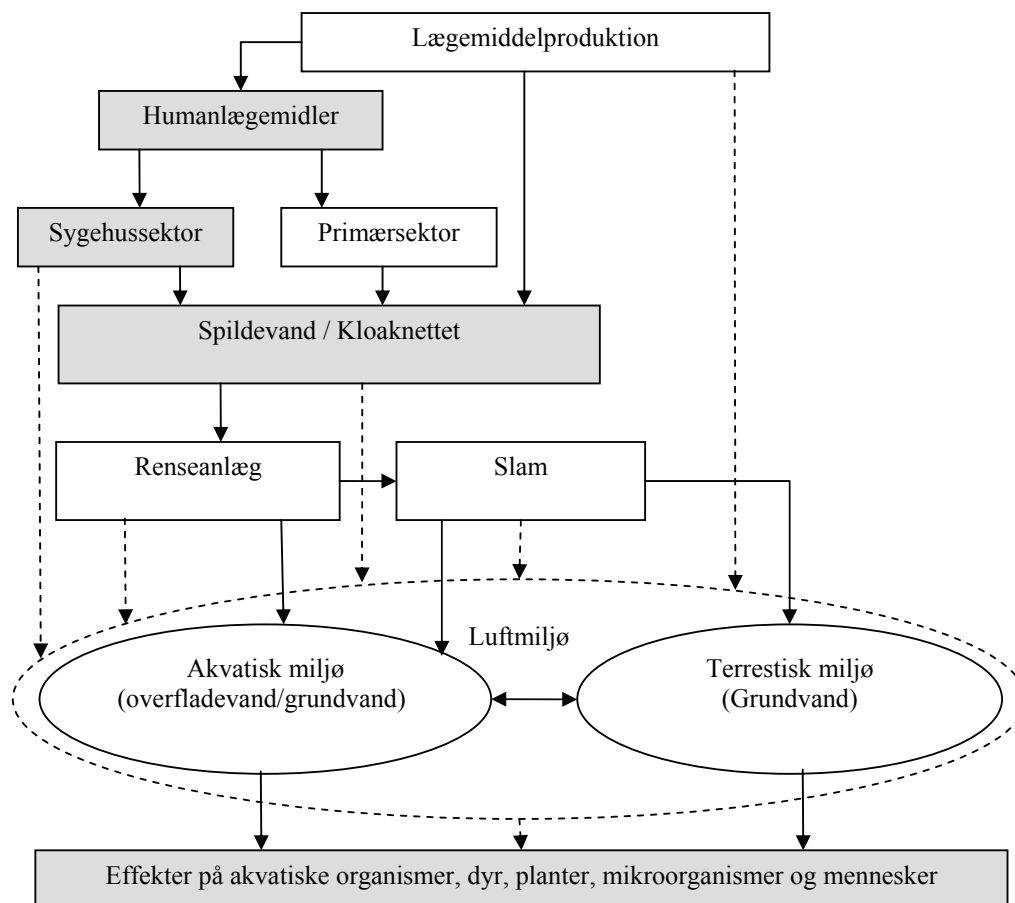
Problemformulering

Ud fra ovenstående er det fundet interessant at undersøge sanitært hospitalsspildevands østrogene og genotoksiske potentiale. Ligeledes er den manglende regulering og miljømæssige fokus på lægemidler og hospitalsspildevand interessevækkende. På den baggrund er der opstillet følgende problemformulering:

I hvilken grad udgør hospitaler en kilde til udledning af sanitært spildevand med genotoksiske og østrogente potentiale og – inden for hvilke rammer reguleres udledning af lægemidler og spildevand fra hospitaler i dag, og er der herigennem mulighed for at reducere udledningen til det offentlige kloaksystem?

Projektet har to hovedformål. Indledningsvis at af- eller bekræfte projektets hypotese om, at sanitært hospitalsspildevand indeholder miljøskadelige stoffer i et omfang, der nødvendiggør en reguleringsmæssig opstramning og/eller forrensning før afledning til offentlig kloak. Projektets andet formål er løsningsorienteret og søger at afklare, om der eksisterer et juridisk grundlag og/eller tekniske muligheder for at reducere udledningen af lægemiddelrester fra hospitaler før afledning til det offentlige kloaksystem.

Undersøgelsesdesign



Figur 1. Humanmedicinske lægemidler spredes til miljøet ad flere veje, men primært via spildevand. Radioaktive lægemidler anvendes kun i sygehussektoren og spredes ligeledes via spildevand, men også via luft. Spredningen for disse er markeret med stiplede linjer. Der sker ligeledes en vis spredning ved fremstilling af lægemidler. Projektets fokusområder er markeret med gråt.

Fokus for den miljømæssige konsekvens er effekter i det akvatiske miljø (figur 1), undersøgelsen belyses derfor med udgangspunkt i recipienten. Her undersøges den eksisterende viden om lægemidlers egenskaber, forekomst og spredning til det akvatiske miljø via renselanlæg.

Projektets hovedfokus er de konkrete problemer, der er forbundet med udledning af lægemiddelrester via hospitalsspildevand til det offentlige kloaksystem. Der arbejdes ud fra en kildeorienteret tilgang, hvor hospitaler betragtes som forurenende virksomheder. Ud fra en gennemsnitsbetragtning undersøges input af lægemidler til hospitaler, og der foretages konkrete undersøgelser af spildevandets miljøskadelige potentiale. Undersøgelsen afsluttes med en analyse af det eksisterende regelsæt omkring afledning af spildevand fra hospitaler samt hidtidige tiltag omkring miljøregulering af lægemidler.

Projektet bevæger sig inden for et nyt forskningsområde, hvor det videnskabelige grundlag omkring lægemidlers miljøegenskaber er meget mangelfuldt og litteraturen yderst sparsom. Problemstillingen er tværfaglig, og der er endnu ikke en klart defineret problem erkendelse. En nødvendig forudsætning for at forstå de bagvedliggende årsager til dette problemkompleks har derfor været at koble samfundsudviklingen inden for lægemidler, hospitaler og spildevand sammen i et historisk perspektiv.

Projektopbygning og valg af fokusområder

Som inspiration til at strukturere projektet har jeg valgt at tage udgangspunkt i DPSIR-konceptet. DPSIR beskriver miljøtilstand og påvirkning ud fra en række indikatorer, som er opdelt i følgende fem trin:

D Driving forces	- De samfundsmæssige kræfter og forhold som skaber miljøpåvirkningen
P ressure	- Miljøbelastninger fx forbrug, udledninger, emissioner mv.
S tate	- Miljøets tilstand fx forekomst af lægemiddelstoffer i miljøet
I mpact	- Effekter som har betydning for mennesker og miljø
R esponse	- Tiltag for at begrænse miljøbelastningen/påvirkningen fx øget forskning, lovindgreb, handlingsplaner m.m.

(Christensen og Møller, 2001)

Modellen er internationalt anerkendt og hyppigt anvendt ved komplekse miljøproblemstillinger. Modellen er en videreudvikling af OECD's PSR-koncept. OECD har siden 1989 anvendt PSR-konceptet i et forsøg på at udvikle et sæt af indikatorer, der efterfølgende kan anvendes som et redskab til at integrere de miljømæssige aspekter i de politiske beslutningsprocesser (Christensen og Møller, 2001). Det overordnede princip er at koble de bagvedliggende samfundsmæssige drivkræfter sammen med de miljømæssige konsekvenser og derigennem forsøge at definere kausale sammenhænge og/eller vekselvirkninger i samspillet mellem dem. Modellen indeholder således både naturvidenskabelige og samfundsvidenskabelige parametre. Overgangen mellem dem er flydende, og modellen er dynamisk på den måde, at de enkelte indikatorer ofte vil ændres i forhold til hinanden. Eksempelvis vil en ændring i R-delen, evt. i form af et lovindgreb, ofte medføre ændringer i alle dele. Undtagelser kan være, hvor der handles for sent eller utilstrækkeligt i forhold til et hastigt accelererende problem, hvor tilstanden bliver irreversibel.

Ved kendskab til modellens fem trin skulle der teoretisk set være mulighed for at analysere udviklingen af et miljøproblem i forhold til eventuelle tiltag; men selv med uddybende kendskab om hver enkelt parameter vil det ofte ikke være tilstrækkeligt til at finde direkte årsagssammenhænge eller spredningsveje. Der vil dog i højere grad være mulighed for at opfange tendenser og vurdere, om der er behov for handling, evt. i form af øget forskning, før et miljøproblem udvikler sig alvorligt.

I dette projekt er modellen anvendt som inspiration på den måde, at der ud fra den opstillede problemstilling er udarbejdet en række arbejdsspørgsmål, som knytter sig til hver af de fem parametre. Formålet, samt de undersøgelser der er udført for at besvare disse spørgsmål er kort opridset i det følgende.

Driving force (Historisk)

- Hvilke samfundsaktiviteter eller -behov er direkte eller indirekte årsag til, at lægemidler og spildevand fra hospitaler udgør et potentielt miljøproblem?

Det undersøges, hvilke historiske og samfundsmæssige paradigmer der danner baggrund for den regulering, der udmøntes i dag. Udviklingen af lægemidler, spildevand og hospitaler undersøges og kobles i et historisk perspektiv. Undersøgelsen er primært baseret på litteraturstudie. Formålet er at opnå en rammeforståelse, som efterfølgende kan anvendes til at sætte løsningsmulighederne i den relevante kontekst.

Driving force/Pressure (i dag)

- Hvilke krav stilles til lægemidler før markedsføring, og har det betydning i miljømæssig sammenhæng?
- Er der ud fra lægemiddelforbruget tendenser, der bør tilskrives særlig opmærksomhed omkring miljøpåvirkninger via spildevandsudledninger fra hospitaler?
- Har ændringer i antallet og anvendelsen af hospitaler betydning for den påvirkning af miljøet, der sker gennem udledning af lægemidler via hospitalsspildevand?

Formålet er at vurdere den nuværende eller fremtidige miljøbelastning med lægemidler via spildevand fra hospitaler. Det undersøges, hvilke krav til toksikologiske tests der i dag stilles til lægemidler før de kan godkendes. Udviklingstendensen i sygehusstrukturen undersøges og der foretages en analyse af lægemiddelforbruget. Ud fra denne undersøges om der er mulighed for at vurdere, hvilke lægemidler der bør være særlig opmærksomhed på i forhold til miljøet. Analyserne bygger på primært på offentligt tilgængelige oplysninger samt data fra Lægemiddelindustrien, Lægemiddelstyrelsen, Landspatientregisteret m.m.

Pressure/State

- Hvilken viden eksisterer i dag omkring udledning af lægemidler via spildevand; herunder forekomst, skæbne og miljøpåvirkninger, og hvilke fokus har der hidtil været på området?

Ud fra en litteraturgennemgang samt ekspertinterviews, undersøges den eksisterende viden omkring lægemidler i en miljømæssig kontekst. Formålet er at opnå et teoretisk fundament til at vurdere, om udledning af lægemiddelrester via hospitalsspildevand udgør et potentielt miljøproblem. Hensigten er ligeledes at belyse, hvilket vidensgrundlag miljømyndighederne har eller har haft mulighed for at handle ud fra, og om der er/har været belæg for at anskue problemet som bekymrende tidligere.

Impact

- Indeholder hospitalsspildevand østrogene og/eller genotoksiske stoffer, der kan medføre effekter på akvatiske organismer?

Formålet er at af- eller bekræfte hypotesen om, at sanitært hospitalsspildevand er miljøskadeligt i et omfang, som nødvendiggør særskilt regulering/forrensning før afledning til det offentlige kloaknet. For at afklare dette undersøges de fysiske forhold, som har betydning for spildevandsafledningen på Hvidovre Hospital, og der indsamles spildevandsprøver, som undersøges for østrogen og genotoksisk potentiale. Valg af testmetoder uddybes senere.

Response

- Hvilket regelsæt er gældende for afledning af spildevand og hvordan tages der i reguleringen højde for udledning af lægemidler fra hospitaler?
- Hvordan reguleres lægemidler i forhold til miljøet, og hvilke betydning kan det kommende EU-krav om miljøvurdering af lægemidler forventes at få for miljøet?

Formålet er at afklare om der er et juridisk grundlag eller tiltag på vej, som kan reducere den udledning af lægemiddelrester der i dag er til det offentlige kloaksystem. For at afklare dette undersøges det eksisterende regelsæt omkring afledning af spildevand fra hospitaler. Ligeledes undersøges de lokale miljømyndigheders udmøntning af lovgivningen i praksis. På lægemiddeldområdet undersøges, i hvilke omfang lægemidler indgår i miljøreguleringen samt, hvilke miljømæssige krav der fremover vil blive stillet til lægemidler før godkendelse. Ovenstående udføres gennem interviews i relevante myndigheder samt gældende lovforskrifter.

Valg af fokusområder

Til hvert af de ovenstående arbejdsspørgsmål knytter der sig yderligere en række metodiske overvejelser og valg, som uddybes i det følgende. Det drejer sig om valg af:

- Sanitært hospitalsspildevand og hospital
- Testmetoder til undersøgelse af hospitalsspildevand
- Lægemidler
- Regulering af spildevand fra hospitaler og lægemidler

Sanitært hospitalsspildevand og hospital

Sanitært spildevand fra hospitaler er en kompleks cocktail af mange typer af sundheds- og miljøskadelige stoffer. Ud over rester fra lægemidler forekommer der rester fra hygiejneprodukter, rengøringsmidler m.m. (tabel 1). For processpildevand vil det ofte være muligt at registrere forbruget af kemikalier og derudfra estimere en ca. koncentration fx fra laboratorier m.m. Derimod er det ikke muligt at estimere indholdet af lægemiddelrester i det samlede sanitære spildevand fra et hospital. Ved undersøgelse af spildevand fra hospitaler skal der ligeledes tages højde for, at sygehusene ofte er gamle og har enstrengede, fælleskloakerede systemer, hvor det ikke er muligt at adskille processpildevand og sanitært spildevand.

Der tages udgangspunkt i sanitært spildevand, da projektet omhandler lægemiddelrester udskilt via behandlede patienter, dog kan et bidrag af miljøskadelige stoffer fra andre kilder ikke udelukkes. I tabel 1 er der listet en række stoffer, som kræver særlig opmærksomhed ved undersøgelse af hospitalsspildevand. De forureningsparametre, som indgår i det sanitære spildevand, kan også forekomme i almindeligt husspildevand. Der er dog den forskel, at samtlige parametre ofte er repræsenteret samtidig og i større mængder.

Tabel 1. Hospitaler har mange aktiviteter, som kan belaste det offentlige kloaksystem. En del af de miljøskadelige stoffer kan være indeholdt i såvel det sanitære som i processpildevandet.

Processpildevand	Sanitært spildevand
Centralkøkkener (fedt, madrester, sæbe)	Indhold af patogene mikroorganismer/virus
Kemikalier fra analyselaboratorier, forskning m.m.	Indhold af parasitter og orme
Rengøringsmidler (LAS m.m.)	Phthalater (afgivelse fra gulve, plastslinger)
Desinfektionsmidler (hypoklorit m.m.)	Desinfektionsmidler
Fremkaldervæsker (sølv)	Rengøringsmidler
Tensider (fra sygehusvaskeri)	Tungmetaller
Terapibade (klor)	Radioaktive stoffer
Adsorberbart organisk halogen (AOX)	Naturlige og syntetiske hormoner
Cyanid og formaldehyd (patologisk afd.)	Lægemedelrester
Olie fra drift m.m.	Antibiotikaresistente bakterier
Lak, lim, maling m.m. fra vedligeholdelse	Hygiejneprodukter

Hvidovre Hospital blev valgt ud fra følgende kriterier:

1. Et nyere hospital, hvor opdeling af processpildevand og sanitært spildevand var mulig.
2. Det repræsenterer medicinske og nuklearmedicinske afdelinger, hvor urin fra behandlede patienter kan indeholde rester af lægemiddelstoffer med genotoksiske potentiale.
3. Det repræsenterer afdelinger, som tilbyder behandling af gravide eller anden østrogen behandling, f.eks. af infertile kvinder samt osteoporose, hvor der kan forventes en væsentlig udskillelse af østrogener.
4. Et af landets største hospitaler, da samfundstendensen går i retning af færre, men større hospitaler.
5. Et hospital beliggende i Københavnsområdet.

Testmetoder til undersøgelse af hospitalsspildevand

Undersøgelsen blev opdelt i to hoveddele. Første del omhandler hospitalsspildevands genotoksiske potentiale og er udført på Roskilde Universitets Center. Undersøgelsen er foretaget vha. *Allium* anafase-telofase kromosomaberrationstest. Testen er velegnet til undersøgelse af komplekse mediers toksiske og genotoksiske potentiale. Testprincippet er, at *Allium cepa* lugesættes til spiring i forskellige koncentrationer af hospitalsspildevand, hvorefter effekt-koncentrationsniveauet til den efterfølgende genotoksicitetstest beregnes ud fra løgenes væksthæmning. Den genotoksiske påvirkning analyseres mikroskopisk på celler fra løgets rodspidser. Cellerne analyseres for kromosomaberrationer i to faser af mitosen (sen anafase og telofasen).

Anden del omhandler hospitalsspildevands østrogenerne effekter. Undersøgelsen er udført ved studieophold på DHI – Institut for Vand og Miljø, under vejledning af Gitte Petersen og Petra Jackson; på Biologisk Institut ved Syddansk Universitet, under vejledning af Henrik Holbech og Bente Frost Jacobsen og på SLU - Sveriges Landbrugsuniversitets veterinærmedicinske Institut på afdeling for patologi i Uppsala, under vejledning af Åsa Gessbo og Leif Norrgren.

Undersøgelsen af østrogene effekter er udført ud fra nyudviklede testmetoder, som p.t. under validering i OECD, hvor de forventes at blive godkendt som standardtestmetoder til detektion af hormonforstyrrende stoffers effekter i vandige medier.

En del østrogene lægemidler fremstilles identisk med de naturlige østrogener. Andre fremstilles syntetisk og kan være mere potente end de naturlige østrogener, og eftersom der ikke kan skelnes mellem effekter fra disse stoffer, må bidraget betragtes samlet. Forsøget indledes derfor med en *in vitro* test af den totale østrogene aktivitet i spildevand fra hospitalets fire centre. Efterfølgende er der udført to eksponeringsforsøg på spildevand fra det center, der udviste størst østrogen aktivitet. Først en *Non spawning screening test*⁵ på voksne hanner, som undersøges for forhøjet indhold af hunligt æggeblommeprotein (VTG), og derefter udføres *Fish Sexual Development Test* (FSDT) på juvenile fisk, som efter eksponering undersøges for forhøjet indhold af VTG og ændringer i kønsratio.

Lægemedler

Kendskab til lægemidlers miljøskadelige egenskaber er generelt meget sparsom, og mange lægemidler kan potentielt være hormonforstyrrende og genotoksiske. Det antages at naturlægemidler samt vitamin/mineral-præparater kun anvendes i begrænset mængde på hospitaler. Der fokuseres derfor på lægemidler, som er klassificeret indenfor 14 anatomisk terapeutiske hovedgrupper (ATC-grupper). I Danmark er der markedsført 1.087 aktive lægemiddelstoffer fordelt på ca. 4.000 forskellige lægemidler (LMSt, 2004).

Det er forbundet med usikkerhed at udpege enkelte ATC-hovedgrupper som ansvarlige for specifikke effekter. Det skyldes, at det samme aktive lægemiddelstof kan indgå i forskellige ATC-grupper; f.eks. indgår aktiv stoffet, metronidazol, i grupperne G, J og P. Ligeledes kan mange lægemidler ikke opgøres i mængde på hospitaler, og der kan ikke vælges ud fra forbrug. For at begrænse projektets omfang, er der i stedet valgt at give en generel beskrivelse af den eksisterende viden omkring lægemidler i forhold til miljøet, og derefter uddybe dette med fokus på lægemidler med allerede kendte østrogene og genotoksiske egenskaber.

Østrogene lægemidler og østrogener er yderst potente stoffer og kan forårsage kønsforstyrrelser i meget lave koncentrationer, derudover har visse østrogener, bl.a. 17 β – østradiol⁶, kræftfremkaldende potentiale (IARC Suppl. 7. 1987). Østrogene lægemidler anvendes i mindre grad på hospitaler, til gengæld har visse afdelinger stor gennemstrømning af gravide samt kvinder i østrogenterapi, og det må formodes, at disse udgør koncentrerede punktkilder.

Kemoterapeutika anvendes som samlebetegnelse for midler rettet mod patogene organismer og cancerceller, herunder hører alle antibiotika, cytostatika (cellegifte) og radiofarmaka.

Antibiotika virker fortrinsvis på bakterier (prokaryote celler), men visse typer (særligt de bredspektrede antibiotika), har genotoksisk potentiale og kan også angribe eukaryote celler⁷ (Hartmann *et al.*, 1998; Snyder og Green, 2001, Frimodt-Møller, pers. komm., 2005).

⁵ Non spawning = ikke gydende.

⁶ 17 β – Østradiol er et naturligt kvindeligt kønshormon, som også fremstilles syntetisk til brug i lægemidler.

⁷ Celler med kernemembran, dvs. dyr, mennesker, planter, svampe, alger, amøber m.m.

Det største forbrug af antibiotika er i primærsektoren, men visse særligt potente antibiotika anvendes kun på hospitaler. I dette projekt ses primært på antibiotika der anvendes til behandling af bakterielle infektionssygdomme. Forekomst af antibiotikaresistens anvendes i projektet som indikator for tilstedeværelsen af antibiotika.

Cytostatika (cellegifte) anvendes primært til behandling af kræft. Af det samlede forbrug af cytostatika i 2003 blev ca. 84 % anvendt på hospitaler (LIF, 2004). Der er i dag ca. 60 forskellige cytostatika, hvoraf de fleste har genotoksisk potentiale (Snyder og Green, 2001).

Radiofarmaka anvendes stort set kun i hospitalssektoren som udgjorde 99,5 % af det totale forbrug i 2003 (LIF, 2004). Ved anvendelse afgiver radiofarmaka stråling, som er genotoksisk (Andersen *et al.*, 2000b). De hyppigst anvendte radioisotoper i sygehussektoren er radiojod (jod-131 eller ¹³¹I) samt Technetium (^{99m}Tc) (LMS-rad, 2003).

Regulering af spildevand fra hospitaler og lægemidler

For at besvare problemformuleringens anden del fokuseres der på to områder. 1: Regelsættet omkring afledning af spildevand til offentlige spildevandsanlæg samt hvordan de lokale miljømyndigheder i praksis regulerer spildevand fra hospitaler. 2: Hvorvidt et fremtidigt krav om miljøvurdering af lægemidler kan bidrage til en reduktion af lægemiddelrester i spildevand.

Det lovmæssige grundlag for spildevandsområdet er fastlagt i miljøbeskyttelsesloven (MBL), som administreres af Miljøstyrelsen. Den administrative kompetence for håndtering af spildevandsområdet er fordelt på amter og kommuner. Regelsættet omkring regulering af spildevand er derfor behandlet på nationalt niveau, og undersøgelse af udmøntningen i praksis på hospitalerne er behandlet på lokalt niveau. For så vidt angår lægemidler, er det Sundhedsministeriet og herunder Lægemiddelstyrelsen og Statens Institut for Strålehygiejne (SIS), der er ansvarlige myndigheder på området. I Danmark har det ikke hidtil været et krav at undersøge lægemidlers miljøskadelige potentiale, men fra oktober 2005 vil der via EU blive stillet krav om miljøvurdering af alle nye lægemidler. Det undersøges derfor, i hvilket omfang det kommende krav vil få betydning for den fremtidige miljøbelastning med lægemidler. Regulering af radioaktive lægemiddelrester i spildevand reguleres af SIS og omtales særskilt.

Empiri-indsamling

Indsamling af empiri til den naturvidenskabelige del af projektet har været præget af, at lægemidler i en miljømæssig kontekst er et komplekst og forholdsvist nyt forskningsområde, hvor især viden om de miljømæssige konsekvenser er mangelfuld. Ligeledes er kendskab til hospitalsspildevand stort set ikke eksisterende. Dette har bevirket, at den forståelsesramme, der er arbejdet inden for, primært er søgt gennem dokumentariske interviews og samtaler med forskere inden for de enkelte områder. Den anvendte litteratur har bestået i videnskabelige artikler, som er udvalgt ud fra bibliotekssøgninger, bl.a. på DNLB⁸ samt i artikeldatabaser f.eks. Springer, Pub-Med., Elsevier, Chemosphere, Mutation Research m.v. Der er søgt litteratur fra perioden 1985 og frem til marts 2005. Ligeledes er der suppleret med lægefaglig litteratur, lægemiddelkataloget, lægemiddelstatistikker m.m.

⁸ Dansk Natur og Lægevidenskabelig Bibliotek

Planlægningsdelen er udarbejdet ud fra gældende lovttekster samt faglige rapporter fra hhv. danske og udenlandske myndigheder. For at verificere egne tolkninger og vurderinger fra litteraturen, er der foretaget interviews med relevante myndigheder.

Ved undersøgelse af myndighedernes udmøntning af lovgivningen i praksis, bar området præg af stor mangel på viden omkring regulering af hospitalsspildevand. For at vurdere, om dette var et tilfældigt observeret problem i de valgte kommuner, eller om der var et generelt problem, blev der udarbejdet få konkrete spørgsmål. Disse spørgsmål blev stillet telefonisk til de ansvarlige miljømyndigheder for 31 af landets største sygehuse (bilag 18). Svarene blev vurderet og fortolket samlet i et forsøg på at afdække generelle tendenser i den nuværende håndtering af spildevand fra hospitaler.

Indsamling af sammenhængende information har generelt været besværliggjort af, at der endnu ikke eksisterer en samlet politik omkring håndtering af spildevand fra hospitaler. Det samme er gældende for lægemidler, som ydermere er et kontroversielt emne, der kun sjældent er diskuteret ud fra et kritisk synspunkt i miljømæssig sammenhæng. Dette er muligvis årsagen til, at der af og til er mødt en vis tilbageholdenhed omkring forespørgsel på emnet. I flere tilfælde har det derfor været nødvendigt at søge om aktindsigt for at få adgang til diverse baggrundsmateriale, eksempelvis omkring Sundhedsministeriets kendskab til lægemidlers forurening af sygehusafløb fra 1995. Omvendt har der været en utrolig interesse for emnet, og mere uformelle samtaler ved seminarer, konferencer og studieophold har derfor været af stor betydning for vidensopbygningen.

Læsevejledning

Kapitel 2 indledes med et historisk perspektiv omkring lægemidler, hospitaler og fokus på spildevand. Kapitel 3 beskriver de overordnede krav for markedsføring af lægemidler samt en analyse af forbrug af lægemidler på hospitaler i dag. Kapitel 4 omhandler lægemidler i miljøet generelt og indledes med en sammenfatning af det eksisterende vidensgrundlag samt det hidtidige fokus på området. Derefter deles kapitlet op i to dele, hvor viden om hhv. genotoksiske og østrogene lægemidler uddybes. Kapitlet danner den teoretiske baggrund for de praktiske undersøgelser, der udføres i kapitel 5. Kapitel 5 indledes med at beskrive forhold på HH, som har betydning for karakteren af spildevandet. Derefter er kapitlet delt op i to undersøgelsesdele, hvor spildevandet undersøges for hhv. genotoksiske og østrogene effekter. Hver af disse dele afsluttes med en samlet diskussion af teori fra kapitel 4 og de opnåede testresultater. Kapitel 6 omhandler det gældende regelsæt omkring afledning af spildevand fra hospitaler og myndighedernes udmøntning i praksis. Ligeledes omtales regulering af lægemidler i forhold til miljøet. I kapitel 7 samles op på empiri og teori samt de konkrete undersøgelser gennem diskussion, og der konkluderes på baggrund af dette.

Der gives afslutningsvis enkelte generelle anbefalinger, mere specifikke anbefalinger fremgår af de enkelte diskussions/delkonklusionsafsnit.

Forkortelser samt ordliste for anvendte begreber og fagtermer findes bagerst i projektet.

Kapitel 2 – Medicinhistorie og spildevand

Dette kapitel søger meget kort at sammenfatte den faglige og kulturelle udvikling af lægemidler, hospitaler og spildevandsrensning i et tidsmæssigt perspektiv. Hensigten er at opnå en bred forståelsesramme omkring de samfundsmæssige drivkræfter, som danner baggrund dels for projektets problemstilling og dels for den regulering, der udmøntes på området i dag. Kapitlet anvendes efterfølgende til at sætte løsningsmulighederne i den relevante kontekst.

De første lægemidler

I de tidligste tidlige kulturer blev medicin primært fremstillet af plantestoffer. Fremgangsmåden var logisk; til behandling af sygdomme på overkroppen blev midlerne fremstillet af planternes øverste del samt den grønne del, og til sygdomme på underkroppen blev der anvendt udtræk af rødder og rodknolde. Sygdomsopfattelsen var ofte omfattet af mystik og religiøse traditioner, og det onde skulle fordrives fra kroppen. Mange af midlerne havde derfor afførende, sved-, bræk- eller urindrivende virkning (Porter, 2000). I dag er fremgangsmåden knap så enkel, men planter udgør fortsat en meget vigtig del af lægemiddelindustriens grundlag for at fremstille nye aktivstoffer.

I Europa er grækeren Hippokrates (460-377 f.kr.) i dag udnævnt som den europæiske medicinvidenskabs grundlægger. Han udgav den første egentlige lægebog år 400 f.kr., hvor han bl.a. beskriver, hvordan han anvendte væske fra pilebark og blade mod feber og smerter⁹. I dag, 2400 år efter, anvendes stoffet i aspirin som er det mest solgte lægemiddel i verden.

Opdagelse af kemoterapeutika

Fra 1500-tallet forsøgte man i højere grad at anvende kemiske stoffer frem for naturstoffer (Faabæk A. *et al.*, 2003), og medicinens grundlæggende træk ændrede sig. Behandling af infektioner var et af datidens store problemer, og metalforbindelser med arsen, bly, kobber og kviksølv blev hyppigt anvendt, men ofte var den antibakterielle virkning for svag, og den toksiske virkning var for kraftig (Porter, 2000). I takt med udviklingen af den kemiske industri opstod der en mere systematisk forskning i lægemidler. Det primære gennembrud kom i slutningen af 1800-tallet, i takt med at ingeniører forskede i syntese af forskellige farvestoffer. De fandt ud af, at visse organiske forbindelser havde effekt på bakterier. Der blev oprettet farmaceutiske afdelinger, ofte sideløbende med farvestofproduktion (Porter, 2000). Det var bl.a. på den tyske farveindustri, Bayer, at acetylsalicylsyre blev syntetiseret i 1899 (aspirin). Det var også på Bayer, at en tysk læge (Gerhard Domagk) i 1935 opdagede, at farvestoffet ”Prontosil” virkede på mus, som havde fået indsprøjet dødelige doser af streptokokker. Dette førte til det første af en lang række sulfopræparater. Aktivstoffet sulfanilamid blev kaldt et mirakelmiddel, og de efterfølgende år blev det udleveret fuldstændig ukritisk. Få år efter dukkede sulfaresistente streptokokker op på hospitaler overalt i den vestlige verden (Frimodt-Møller, 2000; Porter, 2000). Siden begyndelsen af 1940 har der således været kendskab til, at hospitalsspildevand indeholdt rester af antibiotika som medførte uønskede effekter i form af resistente bakterier. Sulfonamid er også i dag et hyppigt anvendt bakteriostatisk¹⁰ antibiotikum.

⁹ Piletræer indeholder salicin, som er en af basisstrukturene i salicylet, der i dag syntetiseres til acetylsalicylsyre

¹⁰ Bakteriostatisk = bakteriehæmmende. Baktericid = bakteriedræbende.

Det næste epokegørende fund var penicillin. Fundet blev oprindeligt gjort i 1928 af den engelske bakteriolog, Aleksandra Fleming. Han dyrkede penicillinen fra en skimmelsvamp og fandt, at det virkede bakteriostatisk over for bl.a. pneumokokker (lungebetændelse). Fleming troede dog ikke på ideen og opgav projektet. Først 10 år efter fortsatte udviklingen, denne gang af en forsker ved navn Howard Florey, som startede sin egen produktion af penicillin i diverse mælkejunger, badekar, øltønder mv., indtil medicinalfirmaet Pfizer blev overbevist om stoffets virkning. Midlet kom på markedet i starten af 1940, og få år efter kunne det konstateres, at dødeligheden for lungebetændelse var faldet fra 30 % til 6 %. Op gennem 1940'erne kom flere antibiotika¹¹ samt det første cytostatika, Erasol, som blev udvundet af sennepsgas. Fra perioden 1900–1950 kom mange af de lægemidler, som banede vejen for den massive medicinalindustri, der eksisterer i dag (Frimodt-Møller, 2000; Porter, 2000).

Indtil 1913 foregik al lægemiddelproduktion på apoteker, men ved indførelse af en ny lægemiddellov i 1913 ophørte denne eneret. Medicinalindustrien overtog hurtigt en stigende andel af produktionen, og argumenterede samtidig for det uheldige i, at apotekerne havde en dobbeltrolle, med både at producere og forhandle lægemidler. I en ny lov fra 1984 blev ønsket tilgodeset, og fra 1990 overgik al lægemiddelproduktion til medicinalindustrien med undtagelse af produktion af magistrelle¹² lægemidler. (Faabæk *et al.*, 2003)

Østrogenernes opdagelse og anvendelse

Helt tilbage fra middelalderen var der kendskab til, at urin fra gravide indeholdt stoffer der kunne påvirke seksualdriften. Forsøg havde vist, at mus eller rotter kom i brunst hvis de fik indsprøjtninger af urin fra gravide kvinder. Det var dog først omkring 1930'erne at de tre kvindelige kønshormoner, Østron, Østriol og Østradiol blev isoleret og senere syntetiseret. Dette har været banebrydende for al medicinsk behandling af fertilitetsproblemer, fødselskontrol osv., der finder sted i dag. (Porter, R., 2000)

Den første p-pille blev udviklet i 1955¹³. Midlet blev testet på et stort antal fattige kvinder i Puerto Rico. Resultatet var umiddelbart en succes, og det blev godkendt af den amerikanske Food and Drug Administration (FDA), hvorefter det kom på markedet i 1959. Året efter kom den første kombinations p-pille indeholdende 9,85 mg af gestagenet norethynodrel og 150 mg af østroget mestranol. Den store mængde østrogen i pillerne gjorde, at mange kvinder fik bivirkninger i form af blodpropper, gulsot, migræne og årebetændelse. The Committee on Safety of Medicines frarådede i 1969 brugen af p-piller med et østrogenindhold på mere end 50 mikrogram (Porter, 2000). Siden 1973 er der sket store ændringer i hormonsammensætningen, og der er markedsført en del lavdosispræparater. Typisk indeholder p-piller i dag mellem 20 og 30 mikrogram ethinylestradiol.

Østrogener og xenoøstrogener er i dag indeholdt i mange lægemidler og anvendes til mange formål f.eks. osteoporose, infertilitet og kræft (LK, 2003).

Den øgede anvendelse af østrogenholdige lægemidler medfører øget udledning af østrogener til vandige miljøer, hvilket er bekymrende i forhold til skader på hormonsystemet hos vandlevende organismer (uddybes i kapitel 4 del 2).

¹¹ Streptomycin mod tuberkulose og i 1948 baktericidet cephalosporin, som i dag er et hyppigt anvendt antibiotikum over for f.eks. salmonellainfektioner.

¹² Lægemidler der fremstilles på apoteker, sygehusapoteker til individuel behandling af patienter.

¹³ Et forskerhold med Gregory Pincus (1903-1967), John Rock (1890-1984) og Min-chueh Chang (1908-1991).

Ikke kun succes

Selvom mange lægemidler kan betragtes som store succeser, har der været mange tragedier undervejs. De tre mest kendte tragedier er anvendelsen af Thorotrast, Thalidomid og DES.

Thorotrast var et røntgenkontraststof, som indeholdt det radioaktive grundstof Thorium (^{232}Th). Stoffet blev introduceret i 1930, og i løbet af 20 år blev der produceret 11 tons. Det skønnes, at ca. 10 millioner mennesker, heraf 1000 i Danmark, blev undersøgt med midlet (Andersen, 2000). Midlet blev anvendt ud fra datidens præmisser, hvor der var ringe kendskab til alfapartiklers karcinogene egenskaber. Dog var det kendt, at den fysiske halveringstid¹⁴ var ca. 14 mia. år og den biologiske halveringstid¹⁵ over 400 år. Kun femten år efter undersøgelserne var 584 af danskerne døde. I år 2000 havde ca. 150 fået konstateret leverkræft, og det forventes, at dette antal er steget siden (Andersson, 2000). Undersøgelse og behandling med radiofarmaka udgør i dag en stor del af hospitalers aktivitet. I dag anvendes der ikke alfaemitterende isotoper, og så vidt muligt kun kortlivede isotoper. F.eks. har ^{99}Tc Technetium-mærket Difosfonat siden 1972 været en af de hyppigst anvendte radioisotoper i Danmark. Halveringstiden er ca. 6 timer, men derimod har det associerede betaemitterende henfaldsprodukt en halveringstid på mere end 200.000 år. Dette er bekymrende, fordi der ikke er kendskab til konsekvensen af lavdosis isotoper i miljøet (uddybes i kap. 4, del 1).

Thalidomid er et beroligende middel. Midlet viste ikke teratogeneffekt i dyreforsøg¹⁶, og det blev anset for sikkert at anvende det til gravide; men i løbet af perioden 1959 til 1961 blev der født mere end 10.000 børn med fødselsanomalier, bl.a. i form af afkortede lemmer. I dag arbejdes der igen på at få midlet godkendt på grund af dets effekt mod visse betændelsestilstande. (Dalhoff og Poulsen, 2000).

Diethylstilbestrol (DES) er et syntetisk fremstillet hormon, der i USA i årene 1930 til 1971 blev ordineret til 4,8 million gravide kvinder for at nedsætte risikoen for abort. I løbet af 1960'erne viste der sig en ekstrem overhyppighed af vaginal kræft samt testikelkræft og reproduktionsvanskeligheder hos børn, hvis mødre var blevet behandlet med DES under graviditeten. Dette sammenfald gjorde flere amerikanske læger mistænksomme, og i 1971 forbød FDA ordination af DES til gravide kvinder (Colburn *et al.*, 1996).

Mange af disse tidligere tiders fiaskoer udgør erfaringsgrundlaget for meget af den effektive og nyttige medicin, der er til rådighed i dag. Samtidig medførte Thalidomid-skandalen en øget bevidsthed om, at ikke alle effekter kan detekteres i laboratorier eller i dyreforsøg.

¹⁴ Fysisk halveringstid er et mål for den tid, det tager, før isotopens stråleintensitet er halveret.

¹⁵ Biologisk halveringstid er et mål for stoffets udskilleleshastighed fra kroppen.

¹⁶ I gnavnere viste 10.000 mg/kg ingen effekt. Der ses dog stor artsvariation for effektgrænserne.

De første hospitaler

Frem til begyndelsen af oplysningstiden, hvor der blev oprettet hospitaler og anstalter m.m. for spedalske, var der ingen egentlige hospitaler. Fattige, handicappede, syge og ældre samlede sig på større gårde, klostre m.v. Først efter reformationen blev apotekere, læger og kirurger samlet som en profession. I 1756 kom det første hospital¹⁷, som vi kendetegner de sygehuse, vi har i dag, hvor der er tilknyttet sygehusapotek og uddannelse af læger. (Notater fra Midt-sjællands lokalhistoriske arkiv, 2003) Disse første hospitaler var primært beregnet på pleje af smitsomt syge og døende og i mindre grad til kurativ behandling. Derfor foregik behandling og pleje af syge så vidt muligt i hjemmet. Læger blev sjældent tilkaldt, da opfattelsen var, at de medbragte smitte, og det at komme på ”hospitalet” blev anset for den sikre død. Medicin blev kun anvendt, hvis det var yderst nødvendigt. Angsten for disse første ”hospitaler” og lægemidler var ofte velbegrundet. Metalforbindelser og organiske opløsningsmidler såsom cyclohexanol, kloroform, trichlorethylen og tetrachlormethan blev anvendt hyppigt såvel til indvortes som til udvortes brug, og der er utallige beretninger om, at der sjældent var sammenhæng mellem sygdom og valg af middel til behandling. (Lumholtz 1985)

Paradigmeskift inden for anvendelse af lægemidler og sygehuse

Fra slutningen af 1800-tallet kan der spores en vis holdningsændring i befolkningen omkring lægemidler og hospitaler. Ændringen kom i takt med øget opmærksomhed på hygiejne og viden om aseptik¹⁸. Det blev efterhånden mere sikkert at blive opereret på hospitalet end i hjemmet. Samtidig gjorde de statslige myndigheder sig politiske forestillinger om, at befolkningens sundhedstilstand var forudsætningen for deres arbejdsindsats og dermed landets rigdom og styrke. Syge var berettigede til fattighjælp, og der var interesse i at holde disse udgifter nede. Dette medførte en væsentlig udbygning af sundhedsvæsenet og et øget behov for lægemidler.

Sideløbende med udviklingen af nye lægemidler kunne flere sygdomme behandles, bl.a. blev det i 1810 et krav at lade sine børn vaccinere mod kopper¹⁹. Denne periode synes at være de første skridt i retning af det sundhedssystem, som vi kender i dag. Antallet af hospitaler steg, og mange eksisterende hospitaler er grundlagt fra midten af 1850 og frem til 1930, hvor der i alt var 166 hospitaler. Men også uden for hospitalerne opstod der efterhånden et marked, som ikke kun var forbeholdt læger. Fra 1840 til 1940 steg antallet af apoteker fra 100 til 350. Til sammenligning var der i 2001 329 apoteker samt 1174 andre forhandlere (supermarkeder o. lign) (Faabæk A. *et al.*, 2003). Sideløbende med den stigende efterspørgsel på lægemidler steg antallet af nye lægemidler. I Danmark i 2004 var der markedsført 1087 aktive lægemiddelstoffer fordelt på ca. 4000 lægemidler, heraf er ca. 3000 udviklet inden for de sidste 25 år. (Jensen *et al.*, 1992)

¹⁷ Det Kgl. Frederiks Hospital i Bredgade i København, som rummede 150 senge.

¹⁸ Aseptik som f.eks. desinfektion af instrumenter, håndvask, sårrensning med jod osv.

¹⁹ Kravet om vaccination blev ophævet i 1976, da WHO meddelte, at kopper var udryddet i næsten hele verden.

Den første kloaklov og spildevandsregulering

Indtil midten af 1700-tallet blev alt spildevand hældt i rendestenen, hvorfra det løb direkte i havnen eller kanalerne. I København var der i 1764 så store problemer med opmudring i lavtliggende kvarterer, at kongen forlangte forbedret spildevandsafledning. Der blev etableret underjordiske ”spildevandsafledninger” i form af slamkister, hvor faste dele kunne synke til bunds, inden vandet fortsatte ud i havnen eller kanalen. (Hilden H. P., 1980). Wc’et blev opfundet i starten af 1800-tallet, men det var forbudt at indføre på grund af manglende kloakker. Hygiejnen var derfor yderst ringe, og da koleraen kom i 1853, krævede sygdommen næsten 5000 ofre alene i København. Dette førte til etablering af ”Den overordentlige sundhedskommission” (1831-60). Kommissionen bestod af flere læger, og de satte for alvor den offentlige hygiejne på den politiske dagsorden. Der blev indført hygiejnereformer, som tidligere havde været drøftet, men som af politiske og økonomiske grunde var blevet udskudt (www.landsarkivetkbh.dk, 2005)²⁰. Miljø var ikke et kendt begreb, og der var ingen skarp opdeling i planlægningen. Der var en forholdsvis apolitisk tilgang til, at spildevand og sundhed hørte sammen, og det var en selvfølge, at spildevand fra hospitaler var et problem. Efter koleraudbruddet blev der indført en ny kloaklov. Ifølge loven skulle kloaksystemet dels være selvrensende ved bundfældning i slamkister og dels skulle store regnskyl kunne afledes (www.kloakviden.dk, sep. 2004). I 1894 blev det tilladt at indføre wc, hvis kloakforholdene var i orden, og det medførte, at der for alvor kom gang i udbygningen af kloaksystemerne. De første renseanlæg kom i 1900-1915 og bestod af en mekanisk rensning via simple septikanlæg, umiddelbart efter kom de første biologiske filtre, og i 1920 kom det første aktive slam anlæg. På nogle hospitaler²¹ blev der etableret ”karantænebrønde”, hvor smitsomt spildevand kunne afskæres og kloreres inden udledning til det øvrige kloaksystem. Ligeledes blev de største industrier pålagt at indføre renseforanstaltninger før afledning til kloaksystemet.

Samtidig med den voksende industri samt udbygningen af kloaksystemet steg mængden af spildevand med en sådan hast, at det gav anledning til konflikter med bl.a. fiskerne, som anvendte recipienterne. Da det ikke kun var industrien, der belastede kloaknettet, var der behov for nytænkning omkring den samlede udledning af spildevand til recipienterne. I 1945 blev der givet mulighed for at søge om statsstøtte til at etablere renseanlæg, men der var fortsat stor politisk uenighed om, hvorvidt disse dyre rensningsanlæg var nødvendige. Holdningen var, at når spildevandet blev udledt til havet, kunne det ikke ses eller lugtes, og problemerne var dermed løst. Tilmed gav det ofte øget plantevækst²², hvilket blev anset som et tegn på gunstige forhold (Hilden H. P., 1980).

Op gennem firserne led mange danske vandløb af kraftig eutrofiering. Det førte til den første vandmiljøplan (VMP I) i 1987, og som følge heraf den næste væsentlige udbygning af danske renseanlæg. Hovedformålet med VMP I var at følge de faktiske udledninger af næringsstoffer og observere de relaterede økologiske effekter. Der blev stillet krav til organiske stoffer, tungmetaller samt næringssaltfjernelse. Mange renseanlæg var derfor nødt til at indføre udvidet biologisk rensning²³ (bilag 1, figur 34). Spildevand fra Hvidovre Hospital udledes til Damhusåens renseanlæg. I bilag 1 er forhold omkring Damhusåens renseanlæg uddybet.

²⁰ <http://www.landsarkivetkbh.dk/hovedst/txt/kilder/kolera1831.htm> Dato: 19. april 2005.

²¹ Københavns Kommunehospital fik det allerede etableret i 1863, og på Rigshospitalet kom det i 1910.

²² Indikator for tilledning af næringssalte.

²³ Udvidet kvælstof og fosforfjernelse bl.a. vha. nitrifikation og denitrifikation.

Fokus på lægemidler i hospitalsspildevand

Omkring midten af 1940'erne var de fleste epidemiske sygdomme udryddet, og på grund af de nye renselanlæg faldt bekymringen for udledning af hospitalsspildevand. Til gengæld steg fokus på forurenende virksomheder og industrikemikalier, især tungmetaller. Det centrale i reguleringen af spildevand var parametre såsom temperatur, pH, organisk materiale og mængden af bundfældige materialer. Dette fortsatte stort set frem til indførelsen af miljøbeskyttelsesloven i 1974, hvorefter der skete der en intensivisering af miljøbeskyttelsen i forhold til tidligere. Der blev udarbejdet en liste over særligt forurenende virksomheder, som skulle godkendes, før de fik tilladelse til at aflede spildevand til det offentlige kloaksystem. Blandt andet kom vaskerier kom på listen, og som følge deraf blev sygehusvaskerier også betragtet som godkendelsespligtige, men selve hospitalerne blev ikke medtaget. Det undrer, eftersom der var kendskab til, at spildevand fra hospitaler indeholdt både tungmetaller, lægemidler, organiske opløsningsmidler o.m.a. Det bekræftes af to rapporter der blev udarbejdet i samme periode hhv. 1974 og 1975. Disse to rapporter er de eneste danske undersøgelser af hospitalsspildevands samlede forurenende potentiale, som det har været muligt at finde.

Den ene rapport omhandler hospitaler i Gudenå-området. Formålet var at undersøge spildevandets sammensætning i forhold til almindeligt husspildevand (VKI, 1975). Den anden omhandler spildevand fra hospitaler i København og synes indirekte at have til formål at afkræfte myten om, at hospitalsspildevand var meget forurenede. I rapporten nævnes det flere gange: *”hospitalsspildevand er ikke fuldt af gift og alskens svineri, sådan som det ofte påstås”* (Kbh. K., 1974).

Målinger på spildevandet fra begge rapporter viste et højt indhold af bl.a. kviksølv, fenol fra fremkaldervæske, desinfektionsmidler m.m. En undersøgelse af antibiotikarelateret hæmning, vha. udhængte gazetamponer viste ligeledes effekt. Det blev vurderet, at ingen af de nævnte parametre ville have betydning for recipienten, da det blev fortyndet, inden det nåede renselanlægget.

Følgende uddrag er medtaget for at sætte den viden, som rapporternes konklusioner er fremsat på baggrund af, i et tidsmæssigt perspektiv.

”Det store antal lægemidler har det fælles træk, at de er biologisk virksomme i små mængder. De fleste lægemidler tåles af den menneskelige organisme, hvilket peger imod, at de ikke er alvorlige skadevoldere over for biologiske organismer. Ved gennemgang af lægemidlerne i Danmark ud fra en række synspunkter har man ikke fundet lægemidler, som ved normal brug skulle rumme særlig risiko ved udledning i recipienten” (Kbh. K., 1974).

Det oplyses endvidere, at *”selv ved pludselige store udhældninger af kasserede lægemidler til kloakken”* er det tvivlsomt, at det vil få betydning for recipienten. Det indskræpes dog samtidig, at der udarbejdes klare retningslinjer for forsvarlig destruktion af ubrugte lægemidler, så de ikke længere hældes direkte i afløbet (VKI, 1975). Den samlede konklusion var: *”der er ikke akut behov for at nedsætte forureningsindholdet i hospitalsspildevand”* (Kbh. K., 1974).

Hvad lægemidler angår, konkluderer begge rapporter, at normal brug af lægemidler ikke er problematisk. Siden 1975 er der udarbejdet yderligere to rapporter, som undersøger lægemidler (antibiotika) i forhold til udledning fra hospitaler (omtales i kapitel 4 del 1).

Opsamling

I al kendt tid har der været en konstant udvikling af nye lægemidler, men fra slutningen af 1800 tallet og især efter anden verdenskrig ses en stigning/ændring, dels i befolkningens tillid til lægemidler og dels i antallet af nye lægemidler på markedet. Der er mange faktorer, som har betydning for det accelererende forbrug og udvikling af nye lægemidler; men særligt opdagelse af antibakterielle midler samt medicinalindustriens større andel i lægemiddelproduktionen har været væsentlig. Antallet af nye aktive lægemiddelstoffer steg fra ca. 1955-1992 med mere end 75 procent (www.lif.dk).

Medicinens udvikling falder sammen med en betydelig forbedring af folkesundheden. Det samme gør imidlertid den øgede opmærksomhed omkring hygiejne, forbedrede boliger, ernæring, renovation, vandforsyning, uddannelse af sundhedspersonale, udbygning af sanitære forhold samt afledning af spildevand. Allerede ved opførelsen af de første hospitaler blev der taget højde for spildevandets sundhedsskadelige karakter, men i takt med udryddelsen af de værste epidemier og etablering af renseanlæg faldt fokus på spildevandet, og karantænebrønde på flere hospitaler blev nedlagt²⁴. I de førnævnte rapporter var der kendskab til forekomst af lægemidler, tungmetaller og andre miljøskadelige kemikalier i spildevandet. Selvom der på det tidspunkt var flere eksempler på, at lægemidler kunne føre til fatale effekter, som ikke kunne detekteres ved dyreforsøg eller som kunne opstå efter en betydelig latenstid, var der generel konsensus om, at udledning af lægemidler ikke var skadelige for miljøet, hvis de kunne tåles af mennesker. Derimod var der kendskab til de andre kemikaliers skadelige potentiale. Konklusionen var dog, at der ikke var behov for særlige renseforanstaltninger, eftersom spildevandet blev ledt til et offentligt renseanlæg.

I medfør af miljøbeskyttelsesloven blev der udarbejdet en liste over virksomheder, som skønnedes at kunne medføre væsentlig forurening. På trods af kendskab til hospitalers forurenende potentiale blev de ikke medtaget på listen. Årsagen er uklar, og det er muligt, at de blev "glemt", men der kan også være tale om politiske overvejelser, som har friholdt offentlige institutioner. Argumentet bygger på, at der i samme periode skete en væsentlig udbygning af offentlige spildevandsanlæg, og at der var stor tillid til deres oprensningsskapacitet. Ligeledes kan der også være tale om en uskrevet accept af hospitalers forurening opvejet med deres samfundsmæssige funktion. Det er dog kun antagelser, som det ikke har været muligt at få hverken be- eller afkræftet.

I dag er danske renseanlæg primært baseret på næringssaltfjernelse, men historisk set er tillædning til renseanlæg med potente biologiske og kemiske stoffer, herunder lægemiddelstoffer, udviklet med større hast end rensningsteknologien har kunnet følge med. Det er derfor vigtigt, at der fremover forskes i teknologier med et bredere oprensningsspektrum.

²⁴ Københavns Kommune hospital nedlagde sin karantæne brønd i 1920 (Medicinsk Historisk museum)

Kapitel 3 - Påvirkning fra lægemidler og hospitaler

Den egentlige lægemiddelfremstilling ligger uden for projektets rammer, men for at belyse hvilken miljørelevant viden der genereres forud for markedsføringen, er udviklingsprocessen samt relevante toksikologiske testkrav omtalt. Derefter er der udført en vejledende analyse af lægemiddelforbruget. Hensigten med analysen er – ud fra en gennemsnitsbetragtning - at vurdere den påvirkning, der sker gennem input af lægemidler til hospitaler. Ligeledes søges det at afklare, om der er belæg for at betragte hospitaler særskilt ud fra den kendsgerning, at langt det største forbrug og den største udledning foregår uden for hospitalerne. Forbrug af radiofarmaka adskiller sig fra de øvrige lægemidler og er beskrevet særskilt. Sidst i kapitlet er anvendelsen af hospitaler kort opridset; formålet er at vurdere, om der er tendenser, som fremover kan få betydning for karakteren af det spildevand, der udledes.

Lægemiddelproduktion og kontrol

Siden 1955 har Danmark stillet krav om, at lægemidler skulle godkendes af sundhedsmyndighederne før markedsføring. Siden er en stadig større del af lægemiddelområdet blevet harmoniseret gennem europæisk regulering. Den første lov om lægemidler, med krav om registrering af forbrug, toksikologiske test m.v., kom i 1976²⁵ i medfør af Danmarks medlemskab af EF. Lægemiddelstyrelsen, som er godkendelsesmyndighed på lægemiddelområdet, blev oprettet i 1997 og har den primære opgave at sikre kvaliteten, sikkerheden og virkningen af lægemidler; endvidere har de til opgave at registrere og overvåge forbruget samt formidle oplysninger om de enkelte lægemidler. En overvejende del af Lægemiddelstyrelsens virksomhed er finansieret af lægemiddelindustrien gennem gebyrer og årsafgifter (www.ft.dk maj 2005 - L 167 Forslag til lov om lægemidler). Styrelsen er således en statslig godkendelses- og kontrolmyndighed der samtidig er økonomisk afhængig af at godkende flest mulige produkter.

Udviklingsperspektiv for et lægemiddel

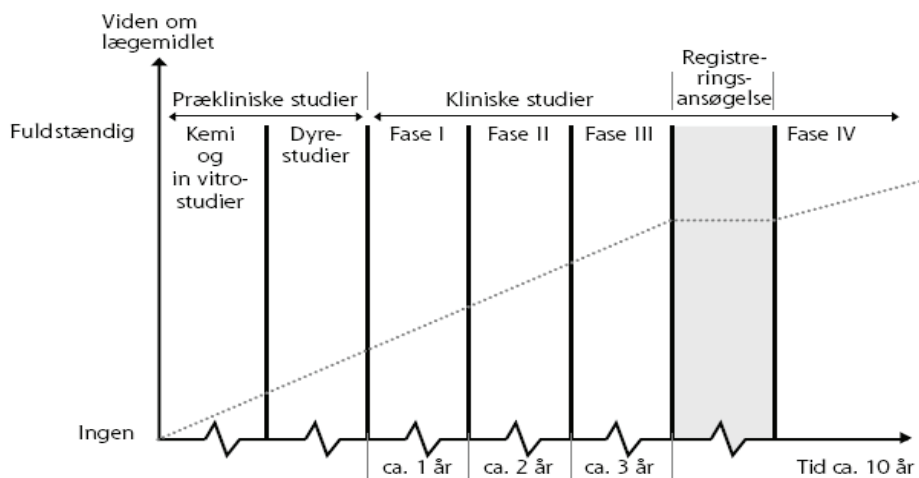
I figur 2 ses den tidsmæssige horisont for de enkelte udviklingsfaser for et lægemiddel. Første fase er identifikation af kandidatstoffer og kan karakteriseres som en udskillelcesproces. Det er kun et fåtal af de undersøgte kandidatstoffer, som har det rette medicinske potentiale og bliver ført videre til næste fase, hvor de mere systematiske toksikologiske test påbegyndes.

For et nyt lægemiddelstof begynder den 20-årige patentperiode fra det tidspunkt, hvor patentansøgningen bliver indleveret, og pga. den langvarige udviklings- og godkendelsestid vil der ofte kun være fra 6 til 10 år tilbage af patentperioden, når lægemidlet markedsføres (www.ks.dk)²⁶. Derefter vil kopiprodukter fra konkurrenter overtage en del af markedet. For producenterne er det derfor af afgørende betydning, at såvel udviklingsprocessen som godkendelsesforløbet er så kort som muligt. Meget viden om lægemidlers virkning genereres først efter der er ansøgt om markedsføringstilladelse, og for mange lægemiddelsubstanser bliver denne viden aldrig fuldstændig klarlagt (LK, 2004)²⁷.

²⁵ Rådets direktiv 75/318/EØF om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af medicinske specialiteter.

²⁶ Lægemiddelproducenter i Europa har mulighed for at opnå supplerende patentbeskyttelse, så den effektive patenttid bliver på max. 15 år.

²⁷ Fremgår også af <http://www.astrazeneca.dk/udviklingaflaegemidler> 2005.



Figur 2. Før afprøvning af et nyt lægemiddel på mennesker udføres en lang række prækliniske undersøgelser. I fase I testes lægemidlet på 50-150 personer, i fase II på 100-200 personer og 500-5000 i fase III, hvor der samtidig ansøges om godkendelse. I fase IV er lægemidlet markedsført og i anvendelse. Den stiplede linje viser, at viden om lægemidlet ikke er fuldstændig når der ansøges om markedsføringstilladelse. Kilde: www.lif.dk 2004

Prækliniske undersøgelser

De indledende undersøgelser af et nyt aktivt stof omfatter ofte samme fysiske, kemiske og biologiske metoder, som er relevante i miljømæssig sammenhæng. Der udføres akut og subakut toksicitet i 4 uger på 3-4 forskellige dyrearter, herunder en ikke-gnaver. Ligeledes testes der for subkronisk toksicitet i 3 mdr. på to forskellige dyrearter samt kronisk undersøgelse i 6-12 mdr. på to dyrearter for at detektere evt. karcinogent potentiale. Derudover undersøges genotoksicitet og reproduktionstoksicitet (udbydes nedenfor). (Knudsen *et al.*, 1999) Kravene har hidtil været baseret på den humantoksikologiske risiko og har som regel kun været oplyst, hvis det har relevans i klinisk anvendte doser, dvs. dosis der anvendes til mennesker. I 2002 var der kun anført prækliniske oplysninger for ca. 10 % af de markedsførte lægemidler i Danmark (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2002).

I USA har det siden 1997 været et krav at miljørisikovurdere alle nye lægemiddelstoffer. Et lignende krav er på vej i EU (udbydes i kapitel 6).

Prækliniske undersøgelser af reproduktionstoksicitet og genotoksicitet

Lægemiddelstoffers reproduktionstoksicitet undersøges gennem flergenerationsudviklings- og reproduktionsstudier. Der skal gives en begrundelse, såfremt disse undersøgelser ikke udføres, f.eks. hvis stoffet udelukkende anvendes til børn eller mænd (EU-direktiv 2003/63/EF, Modul 4, pkt., 4.2.3. afsnit e). Dette er dog vigtige oplysninger i tilfælde af eksponering til miljøet, da der ikke her skelnes mellem alder og køn.

Siden 2003 har *in vivo* og *in vitro*-genotoksicitetsundersøgelser været obligatoriske for alle nye lægemiddelstoffer (EU-direktiv 2003/63/EF, Modul 4, pkt., 4.2.3. afsnit c). Påvisning af genotoksicitet er ofte årsag til, at udviklingen af et aktivstof standses (Snyder og Green, 2001). Testen foregår vha. bakterietest for punktmutationer, typisk med og uden metabolisk aktivering af stoffet, samt i pattedyr- eller menneskeceller for effekter på kromosom-niveau.

Test på levende forsøgsdyr udføres som regel ved at dosere aktivstoffet til en gnaver i en eller få dage og derefter undersøge for skade på celler, benmarv og/eller blodceller (Knudsen *et al.*, 1999). Hvis stoffet er entydigt genotoksisk, er det ikke nødvendigt at foretage undersøgelser for kræft, da det vil blive klassificeret som karcinogen (EU-direktiv 2003/63/EF, Modul 4, pkt., 4.2.3. afsnit d).

Siden 1972 har IARC²⁸ klassificeret ca. 130 lægemiddelstoffer som kræftfremkaldende, heraf var 17 cytostatika og 37 hormonelle lægemidler. I modsætning til bl.a. USA og Japan stilles der ikke eksplicit krav om at undersøge lægemiddelstoffer for kræft i EU (Knudsen *et al.*, 1999). Dette kan skyldes ønsket om at holde udviklingsprocessen nede, eftersom netop disse undersøgelser er meget tids- og resursekrævende. Kun ved mistanke om karcinogen effekt ud fra tidligere erfaringer med samme stoftype eller struktur samt hvis stoffet er beregnet til gentagen eller kontinuerlig anvendelse, er det et krav (EU-direktiv 2003/63/EF, Modul 4, pkt., 4.2.3. afsnit d).

Lægemiddelforbrug

Klassificering og registrering af lægemidler

Lægemidler klassificeres efter WHO's system, *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC-system²⁹). Systemet inddeler lægemidlerne i 14 anatomiske hovedgrupper (tabel 2), som igen er opdelt i fem niveauer efter indholdsstof og virkeområde (tabel 3).

Tabel 2. Lægemidler inddeles i 14 anatomiske hovedgrupper. Kilde: www.laegemiddelstyrelsen, 2005

A Fordøjelse og stofskifte	L Kræft og immunsystemet
B Midler af blod og til bloddannende organer	M Muskler, led og knogler
C Hjerte og kredsløb	N Nervesystemet
D Hud	P Parasitmidler
G Kønshormoner, gynækologi og urinveje	R Åndedrætsorganer
H Hormoner til systemisk brug	S Sanseorganer
J Systemiske midler til infektionssygdomme	V Diverse lægemidler

Tabel 3. Opbygning af acetylsalicylsyre med ATC-kode N02BA01 Kilde: www.laegemiddelstyrelsen, 2005

1. Niveau	Anatomisk hovedgruppe	Centralnervesystemet	N
2. Niveau	Terapeutisk undergruppe	Smertestillende	02
3. Niveau	Terapeutisk/farmakologisk undergruppe	Andre smertestillende, febernedsettende stoffer	B
4. Niveau	Terapeutisk/farmakologisk undergruppe	Salicylsyre og -derivater	A
5. Niveau	Kemisk substans undergruppe	Acetylsalicylsyre	01

ATC-koden er nødvendig for at beregne den Definerede Døgn Dosis (DDD), dvs. den mængde aktivstof som én voksen person på 70 kg skal have pr. døgn. DDD fastsættes af WHO. (www.whocc.no/atcddd)

²⁸ IARC, International Agency for Research on Cancer, et internationalt kræftforskningscenter.

²⁹ Systemet er defineret af WHO Collaborating Centre for Drug Statistics, Oslo, Norge.

Nogle lægemidler kan ikke klassificeres på alle niveauer, hvilket kan skyldes manglende kendskab til lægemidlets kemiske substans (5. niveau), eller hvis virkningen (niveau 2 og 3) endnu ikke er belyst fuldt ud (LK, 2003). For lægemidler, der er klassificeret, kan der også være problemer med at fastsætte en standarddosering og dermed en DDD (WHO, 2004). Det gælder ifølge Lægemedelstyrelsen for ca. 8 % af omsætningen og specielt inden for grupperne D, L, P, S og V (LMSt 1997-2001). Ligeledes har magistrelle lægemidler ingen DDD-værdi og kan derfor ikke omregnes til mængde.

Forbrug af lægemidler i på hospitaler

Lægemedelstyrelsens overvågning af lægemiddelforbruget er primært baseret på omsætning. Registrering i DDD i hospitalssektoren blev påbegyndt i 1997 og første gang medtaget i lægemiddelstatistikken (LMSt.) i 2001. Forbruget for de enkelte hospitaler indberettes særskilt til Lægemedelstyrelsen, men data viderefremmes opgjort for den samlede sektor eller fordelt på amter. Det har ikke været muligt at få udleveret oplysninger om forbruget på de enkelte hospitaler af Lægemedelstyrelsen.

Et yderligere problem med at beregne mængde er, at samme virksomme stof kan indgå i flere ATC-grupper, og at DDD for det samme aktivstof kan variere i styrke. For eksempel kan nævnes acetylsalicylsyre, hvor en DDD i hjertemagnyl kan ligge mellem 75 - 150 mg, hvorimod en DDD i Aspirin svarer til et indhold på 3000 mg acetylsalicylsyre. For at beregne mængden må den beregnes for hvert enkelt lægemiddel. Miljøstyrelsen har udarbejdet to rapporter omkring lægemidler i miljøet³⁰. I begge rapporter er det forsøgt at beregne forbruget i mængde for en række lægemidler i primærsektoren, men der er ikke taget højde for lægemidternes forskellige styrker. De beregnede mængder er derfor misvisende og er fravalgt i dette projekt. Kun fra Vejle Amt er der kendskab til, at der er foretaget en mængdemæssig beregning på præparat-niveau for enkelte lægemidler (Madsen, 2005).

Da der ikke er kendskab til, hvilke lægemidler der anvendes på de enkelte sygehuse, er det ikke muligt at foretage en beregning af det mængdemæssige forbrug. I stedet er der udført en overordnet analyse af udviklingen i DDD for at få et overblik over, hvilke lægemiddelgrupper der er dominerende i hospitalssektoren. Analysen er udført velvidende, at registreringen i DDD er ufuldstændig. De følgende analyser bygger på data tilsendt fra hhv. Lægemedelindustriforeningen (LIF) og Lægemedelinformationscentralen (LIC) samt tilgængelige data fra Lægemedelstyrelsen. Anvendte data til følgende afsnit fremgår af bilag 2.

Udvikling og forbrug af lægemidler i omsætning og DDD

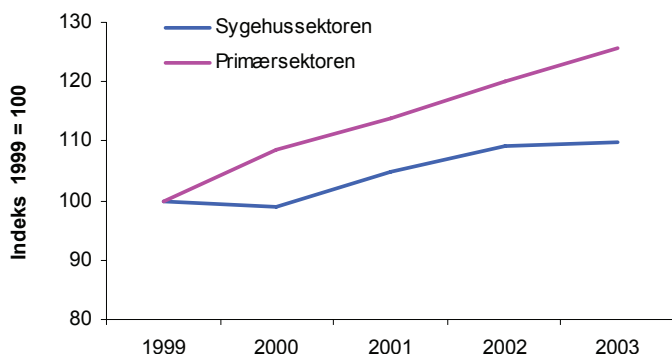
På grund af forskelle i forbrugsmønstret kan forbruget i primær og hospitalssektoren ikke sammenlignes ud fra omsætning. Men det skal bemærkes, at lægemidler til hospitaler indkøbes centralt gennem AMGROS, som er et indkøbsselskab for offentlige sygehusejere, hvor der opnås store besparelser (www.amgros.dk maj 2005). I sær på hospitaler anvendes mange lægemidler, der ikke kan registreres i DDD, f.eks. magistrelle lægemidler og gruppe V³¹. I 2003 omsatte hospitalssektoren for 113 mio.kr for gruppe V og for 548 mio. kr. magistrelle lægemidler. I primærsektoren udgjorde grupperne tilsammen 123 mio. kr. (LMSt, 2003).

³⁰ MST-projekt nr. 661 fra 2002 og MST-projekt nr. 799 fra 2003.

³¹ Gruppe V er diverse, som kan omfatte røntgenkontrastvæsker, modgifte, histamin, sterilt vand mv.

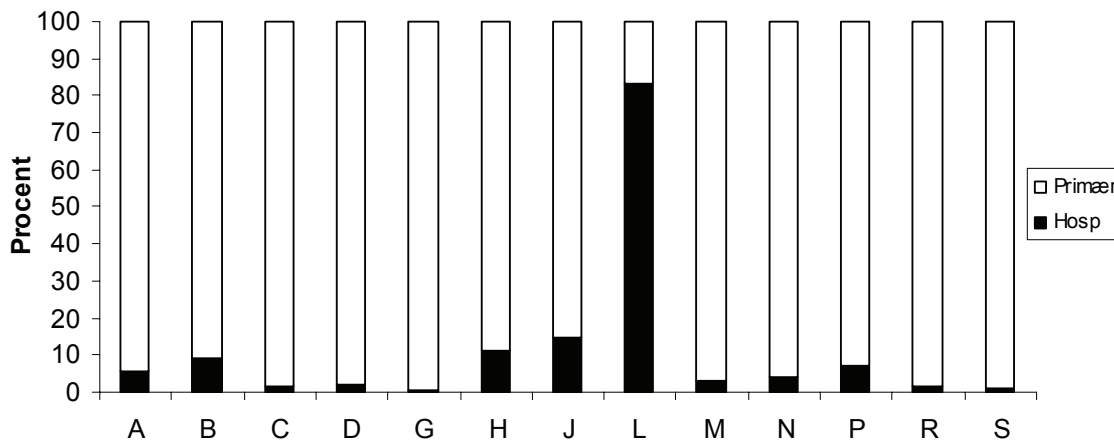
Det samlede forbrug i omsætning i hospitalssektoren udgjorde i 2003, 3,4 mia. kr., hvilket svarer til ca. 25 % af den totale omsætning på 14,7 milliarder (LMSt, 2003). HH omsatte for 94 mio. kr. i 2003.

I registrerede DDD udgør primærsektoren mere end 90 % af det totale lægemiddelforbrug. I 2003 blev der registreret 1091,7 DDD/1000/indb/dgn, hvilket svarer til, at hver dansker i gennemsnit indtager en lægemiddeldosis pr. døgn. For den totale hospitalssektor blev der registreret 45,5 DDD/1000/indb/døgn, heraf udgjorde Hvidovre Hospital ca. 9 % af forbruget. I figur 3 ses at der har været en stigning i begge sektorer gennem de sidste 5 år.



Figur 3. Udvikling i DDD i primær- og sygehussektoren viser, at der siden 1999 er sket en stigning i primærsektoren på ca. 25 % og en stigning på ca. 10 % i sygehussektoren. Kilde: Udfra data fra LMSt 1999-2003.

Forbruget fordelt på ATC-grupper



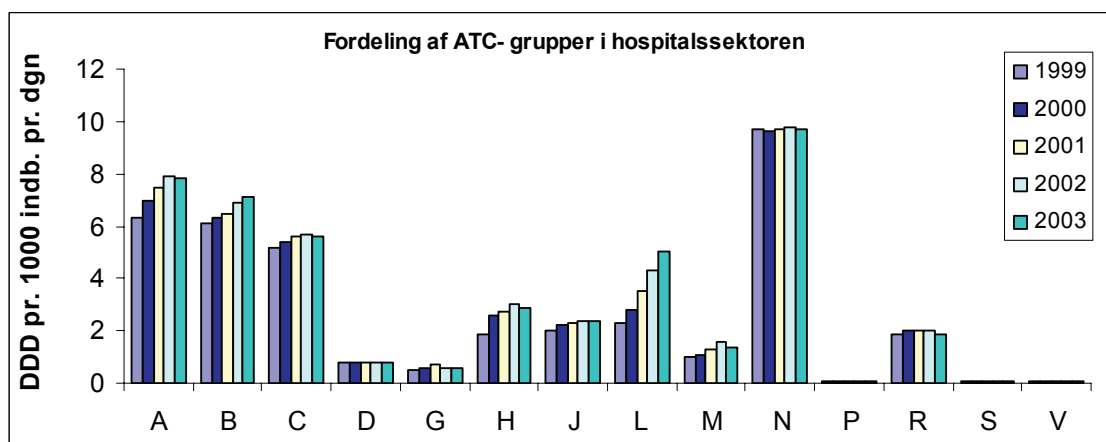
Figur 4 Fordeling af forbruget for de enkelte lægemidler i hhv. primær- og sekundærsektoren for de enkelte ATC-grupper i DDD. Primærsektoren udgør langt det største forbrug for alle grupper bortset fra gruppe L (cytostatika). Gruppe V er ikke medtaget, da oplysninger om DDD er for mangelfuld. Kilde: Rådata fra LIF, 2004.

Fordelingen i de to sektorer viser jf. figur 4, at hospitalssektoren udgør ca. 84 % af det totale forbrug af cytostatika fra gruppe L. Hospitaler med onkologiske³² afdelinger behandler ca. 70 % af danske kræftpatienter og har derfor det største forbrug af cytostatika, men alle danske hospitaler, inklusive HH, anvender cytostatika til behandling af kræftsyge.

³² Kræftafdelinger.

Kønshormoner fra gruppe G anvendes næsten udelukkende i primærsektoren. Antibiotika og syntetiske hormoner udgør hhv. 15 % og 10 %. Danmark har en forholdsvis restriktiv antibiotikapolitik, men forbruget af antibiotika har været jævnt stigende siden 1997. Ifølge Statens Serum Institut (SSI) ses der en tendens til et øget forbrug af bredspektrede antibiotika; der har dog ikke været nogen epidemi, der kan forklare stigningen. Ifølge SSI skyldes stigningen konservativ ordination. Netop fejlordination og fejlagtig tillid til antibiotika har medført, at det i mange lande er svært at finde en effektiv behandling af visse infektioner. (Frimodt-Møller, 2000) For at fordre en rationel anvendelse af antibiotika har Hvidovre Hospital, som en del af H:S³³, udarbejdet en antibiotikapolitik. Der stilles ikke direkte krav, men henstilles til ikke at ordinere antibiotika alene ud fra et empirisk grundlag, men ud fra tests der identificerer årsagen (www.hosp.dk, 2004). Såfremt politikken følges vil det formentlig kunne medføre en reduktion i antibiotikabelastningen til spildevandet.

Udvikling i hospitalssektorens forbrugsmønster 1999-2003



Figur 5. Udvikling i forbruget af lægemiddeltyper i hospitalssektoren fra 1999- 2003. Kilde. LMSt. 1999-2003.

Af figur 5 fremgår det, at det hyppigst anvendte lægemiddel på hospitaler tilhører gruppe N, som er medicin til nervesystemet, herunder hører også smertestillende midler, hvoraf det mest anvendte er paracetamol. Forbruget af gruppe N er nogenlunde stabilt, hvilket også gælder for grupperne D, G, P, R, S og V. For grupperne A, B, C, H, J, L og M er der sket en jævn stigning. Den største stigning ses i gruppe L, som er fordoblet siden 1999.

I primærsektoren udgør lægemidler til hjerte/kredsløbs sygdomme (ATC C) det største forbrug opgjort i DDD (Bilag 2.)

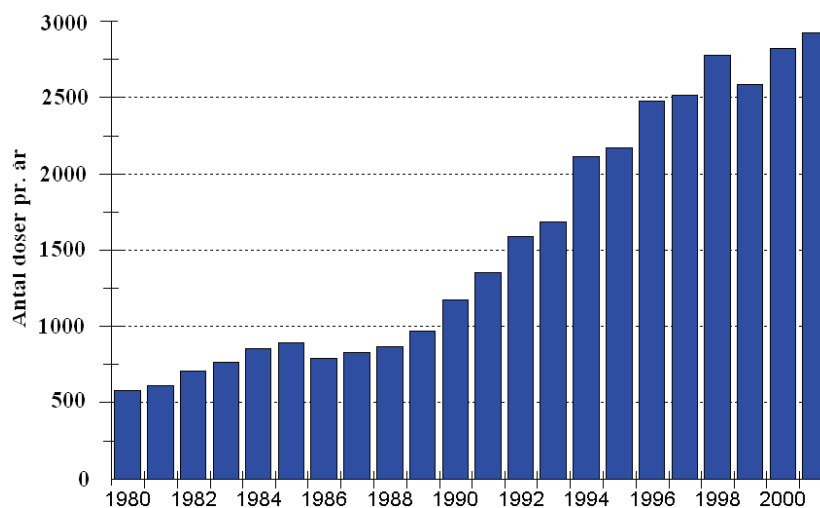
Forbrug af radioaktive lægemidler

Radiofarmaka bruges først og fremmest til at stille en præcis diagnose og er klassificeret i ATC-gruppe V09 og V10. For radiofarmaka er Lægemiddelstyrelsen ansvarlig for kvaliteten, sikkerheden og virkningen, men forbruget overvåges af Statens Institut for Strålehygiejne (SIS) og indgår ikke i Lægemiddelstyrelsens statistik. Radiofarmaka udgør i dag en stor andel af hospitalernes aktiviteter, og rester heraf udskilles til spildevand via urin m.m.

³³ H:S omfatter ud over HH også Rigshospitalet, Bispebjerg, Amager, Frederiksberg og Skt. Hans Hospital.

På grund af strålerisikoen anvendes radiofarmaka primært på klinisk fysiologiske afdelinger³⁴ fordelt på landets større hospitaler, herunder Hvidovre Hospital. Forurening med radioaktive stråler via spildevand overvåges af SIS (uddybes i kapitel 6). Fra 1995 til 2000 steg antallet af nuklearmedicinske undersøgelser og behandlinger i Danmark fra 77.483 til ca. 100.000. Der anvendes forskellige radionukleider, men den hyppigst anvendte er Technetium (^{99m}Tc), da den er en lavdosisisotop med et bredt anvendelsesspektrum. Ligeledes anvendes specifikt virkende radiojod som ¹³¹I og ¹²⁵I hyppigt på trods af deres højradoaktive potentiale.

Der udføres ca. 200 radiojod-behandlinger af kræft i skjoldbruskkirtlen, hvor der indgives en middeldosis på ca. 4000 Mbq³⁵. Samlet udgør det ca. 50 % af det totale forbrug af ¹³¹I. Ved denne behandlingsform udskilles ca. 90 % af aktiviteten via urinen umiddelbart efter indgift (SIS, 2003). Strålebehandling af kræft udføres overvejende på onkologiske centre på hhv. RH, Herlev, Odense Universitetshospital, Århus Kommunehospital og Aalborg Sygehus (www.sst.dk, 2005). Den resterende halvdel anvendes til behandling af godartede sygdomme i skjoldbruskkirtlen. Her udskilles ca. 30-50 % af aktiviteten, men fordelt over flere dage³⁶ (SIS, 2003). Den største udskillelse sker på hospitalet, men ved ambulantly behandling vil der også ske en udskillelse til det øvrige kloaksystem. På HH blev ¹³¹I anvendt til ca. 100 behandlinger for kræft i 2003 og til ca. 800 undersøgelser af godartede skjoldbruskkirtelsygdomme (Årsregørelse HH, 2003). Undersøgelser med ¹³¹I for godartede skjoldbruskkirtelsygdomme steg fra 1995 til 2000 med 30 % (Figur 6).



Figur 6. Udviklingen i antal ¹³¹I patientdoser til behandling af godartede skjoldbruskkirtelsygdomme viser, at der årligt foretages ca. 3000 undersøgelser årligt og at antallet er femdoblet gennem de sidste 25 år. Kilde: SIS, 2001

Medicinsk baggrundsstråling

Den procentvise fordeling af baggrundsstrålingen pr. person pr. år er beregnet til ca. 4 mSv. Heraf udgør den naturlige baggrundsstråling ca. 74 %, fordelt på radon med 2 mSv og fødevarer, kosmisk og jordisk stråling med tilsammen ca. 0,5 mSv.

³⁴ I 2002 var der 31 godkendte nuklearmedicinske afdelinger i Danmark.

³⁵ Mbq = 1 mio. henfald pr/sek. - Sievert (Sv) = enhed for den biologiske skadevirkning (dosisækvivalent).

³⁶ Fra ca. 17 timer til 4 dage efter behandlingen.

Menneskeskabt stråling fra erhverv, nedfald, nukleare anlæg m.m. udgør tilsammen ca. 0,3 mSv ~ til ca. 1 %. De resterende 25 % udgøres alene af medicinsk stråling (1,2 mSv).

Strålingen stammer primært fra røntgenundersøgelser³⁷ og er en stigning fra 1992 på ca. 0,2 mSv (Bilag 5 figur 38). Ud over dette kommer bidraget fra nuklearmedicinske undersøgelser, som på 10 år er steget fra ca. 0,05 mSv til ca. 0,1 mSv i 2003 (Jensen, 1995; Jensen *et al.*, 2005). Ifølge SIS er den samlede udledning fra hospitaler ubetydelig i forhold til den naturlige baggrundsstråling, det oplyses at:

”Jod-131 kan nemt påvises i slam fra rensningsanlæggene, men koncentrationen anses for at være så lav, at det ikke har den mindste betydning for personalet sammenlignet med den naturlige stråling, der altid er til stede”

Udledning af restaktivitet fra hospitaler uddybes nærmere i kapitel 4 del 1.

Pres på hospitaler

På mindre end 30 år er antallet af sygehuse næsten halveret (tabel 4). Til gengæld er der sket en væsentlig udbygning og stigning i de tilbageblivende hospitalers aktivitetsniveau. De er blevet mere specialiserede, og der er sket væsentlige ændringer i driftsformen. For 30 år siden var folk ofte langtidsindlagt for at modtage optimal pleje og behandling. Den egentlige pleje foregår i dag i hjemmet eller på egnede institutioner. Hospitalets funktion er således ændret til primært at være baseret på behandling af akut syge, diagnosticering, operationer og medicinsk behandling, som ikke kan foretages i hjemmet. Hospitalsindlæggelser er så kortvarige som muligt, og et stigende antal behandlinger foretages ambulante. Antallet af ambulante behandlinger på mindre end 10 år er steget fra 3 til 5 millioner. Antallet af indlæggelser er ikke faldet tilsvarende, men har ligget stabilt på lidt over 1 million indlæggelser. Antallet af sengepladser og den gennemsnitlige liggetid er derimod faldet, hvilket betyder, at der i dag er en væsentlig større gennemstrømning af patienter fordelt på ca. 50 % færre hospitaler. Ifølge direktør Jes Søgård fra Institut for folkesundhed er der planer om at nedlægge yderligere 25-30 sygehuse over de næste 10 år (www.dr.dk maj 2005)³⁸. Der kan således forventes et yderligere pres på hospitaler fremover.

Tabel 4. Udviklingen for somatiske sygehuses³⁹ kapacitet og ydelser fra 1978 til 2003. Kilde: Landspatientregisteret, 2005

	1978	1986	1994	2002	2003
Somatiske sygehuse (antal)	104	90	79	57	57
Normerede heldøgns-sengepladser (antal)	29.461	26.098	21.659	22.225	21.480
Udskrivninger (antal i 1.000)	871	978	1.062	1.126	1.124
Gennemsnitlig liggetid (antal dage)	9,8	7,9	6,1	5,6	5,4
Ambulante besøg (antal i 1.000)	2.920	4.930	5.049

³⁷ Fra 1990 til 2000 steg antallet af røntgenundersøgelser på danske hospitaler fra ca. 2,5 millioner til ca. 3 millioner (www.sis.dk, 2004).

³⁸ <http://www.dr.dk/nyheder/Radio/Radioavisen> P1, 20. maj kl. 12.00

³⁹ Sygehuse til behandling af ”kropslige” sygdomme. Psykiatriske sygehuse er ikke medtaget.

Diskussion/delkonklusion - Historie/påvirkninger

Siden de førømtalte undersøgelser af hospitalsspildevand fra hhv. 1974 og 1975, er der sket ændringer i anvendelsen af hospitaler, som kan have betydning for sammensætningen af det spildevand der udledes. Der er dels sket en stigning i antallet af ambulante behandlinger, og dels er gennemstrømningen af patienter der indlægges steget. Lægemedelforbruget i hospitalssektoren blev første gang registreret i 1997, siden er forbruget i DDD steget med ca. 10 %. I takt med at der bliver færre sygehuse, må der forventes en opkoncentrering af spildevandet. Ved en evt. etablering af forrensning eller en opsamling og efterfølgende behandling på Kommune Kemi kan det være en planlægningsmæssig fordel, at spildevandet er koncentreret på få steder; men cytostatika udskilles ofte over flere dage (LK, 2003), og med den stigende tendens til flere ambulante behandlinger, er effektive kommunale renseanlæg i lige så høj grad afgørende for den spredning, der vil ske til miljøet.

Midler til centralnervesystemet (N), f.eks. eksempel smertestillede midler udgør det største forbrug i hospitalssektoren (opgjort i DDD). Viden om denne gruppe af lægemidler i forhold til miljøet er imidlertid yderst sparsom, men ud fra forbruget er der behov for at undersøge bidraget fra denne gruppe nærmere. Det samme gælder for lægemidler fra gruppe A, B og C. Det er imidlertid ikke altid hensigtsmæssigt kun at prioritere ud fra forbrug, da stoffer med stor potentitet derved kan overses. Det er dog vigtigt at have kendskab til forbruget, eftersom tidligere studier har vist, at der er en sammenhæng mellem genfindning af lægemiddelstoffer i miljøet og forbrug (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2002). Dertil kommer, at hospitalssektoren ofte anvender meget potente lægemiddelstoffer f.eks. radiofarmaka og cytostatika med genotoksiske egenskaber. For lægemidler med kendte genotoksiske egenskaber er det især cytostatika, der kræver opmærksomhed. Ifølge analysen anvender hospitalssektoren omkring 85 % af det totale forbrug af cytostatika, dertil kommer de magistrelt fremstillede cytostatika. Samtidig er antallet af patienter i cytostatisk behandling stærkt stigende, og behandlingen udføres ofte i kombination med f.eks. kirurgi og stråleterapi. Hvis det sammenholdes med, at ca. 70 procent af alle kræftbehandlinger er fordelt på ganske få hospitaler, er det overvejende sandsynligt, at spildevand fra disse hospitaler har et øget genotoksisk potentiale.

Forbruget af antibiotika er ligeledes væsentligt og har været jævnt stigende siden 1999. På HH er der taget initiativ til en antibiotikapolitik, som kan betyde en reduktion i antibiotikaforbruget og dermed en reduceret udledning af antibiotika til spildevandet.

Estimering af restkoncentration i spildevand fra hospitaler

Siden midten af 1970'erne har der været krav om at udføre toksikologiske tests af lægemidler. Disse såkaldte prækliniske undersøgelser er ofte relevante i miljømæssig sammenhæng, men data mangler for ca. 90 % af alle markedsførte lægemidler i Danmark (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2002). Det er derfor ikke muligt at vurdere den miljømæssige relevans for langt de fleste lægemidler. Det er heller ikke muligt ud fra den nuværende registreringsform at opnå kendskab til det mængdemæssige forbrug af lægemidler.

Selvom lægemedelforbruget på hospitaler er langt mindre end i primærsektoren, skal det ses i forhold til, at lægemiddelrester fra dette forbrug udledes fra få hospitaler, hvorimod forbruget i primærsektoren er fordelt på udledninger fordelt over hele landet.

Overordnet mangler Miljømyndighederne i dag helt basale instrumenter for at kunne vurdere en eventuel miljørisiko. Miljømyndighederne bør derfor stille krav til det enkelte hospital og Lægemiddelstyrelsen om en registreringsform, som gør det muligt at beregne mængder og estimere det forventede bidrag til spildevandet. For magistrelle lægemidler må der ligeledes stilles krav om, at forbrugt oplyses i antal forbrugte enheder for hvert enkelt præparat samt oplysninger om anvendt mængde aktivstof. Selv med en fyldestgørende registrering vil en estimering af restkoncentrationen dog være forbundet med usikkerheder. Dette skyldes forskelligheder i aktivstoffernes optagelse, udskillelse, metaboliseringsgrad samt manglende kendskab til lægemidlers nedbrydelighed. Det synes derfor umuligt at kortlægge indholdet af lægemiddelrester i hospitalsspildevand. Hospitalsspildevandets miljøskadelige potentiale må derfor vurderes ud fra en kombination af den forventede koncentration af lægemiddelrester, oplysninger om lægemidlernes miljøegenskaber samt undersøgelser af spildevandets samlede karakter og effekter. I dette projekt foretages, som førnævnt, en undersøgelse af hospitalsspildevands østrogene og genotoksiske potentiale (kap. 5).

Anvendelse af radiofarmaka

Radiofarmaka udgør i dag en stor andel af hospitalernes aktiviteter, og antallet af undersøgelser er steget med 30 % gennem de sidste 10 år. Især behandling med radiojod giver anledning til øget udledning af restaktivitet i spildevandet. Selvom bidraget fra medicinsk stråling udgør 25 % af den samlede baggrundsstråling, er det ifølge SIS ubetydeligt, men det må konstateres, at der er et kontinuerligt bidrag, som er stigende - tilmed et bidrag, der er tilstrækkeligt til, at det kan måles som restaktivitet i slam på renseanlæg. Der er derfor i høj grad belæg for at undersøge mulighederne for at reducere udledningen ved kilden, dette gælder både ud fra et miljø- og arbejdsmæssigt synspunkt.

Lægemiddelstyrelsens dobbeltrolle

Da medicinalindustriens væsentligste indtægt sker inden for patentbeskyttelsen, kræves der konstant markedsføring af nye produkter samtidig med at udviklings- og godkendelsestiden holdes så kort som muligt. Ved valg af godkendelsesland må det derfor formodes, at der ikke vælges de mest restriktive lande eller lande med lang godkendelsestid. Lægemiddelstyrelsen finansieres primært af gebyrer, som opkræves i forbindelse med producenternes ansøgninger om lægemiddelgodkendelse. Dette betyder, at Lægemiddelstyrelsen som statslig godkendelses- og kontrolmyndighed samtidig er økonomisk afhængig af at godkende flest mulige produkter. Denne dobbeltrolle er tankevækkende, og det bør diskuteres, hvorvidt konstellationen bør ændres. Det ligger dog uden for dette projekts rammer at gå dybere ind i dette politiske emne.

Kapitel 4 – Lægemedler i miljøet

I dette kapitel sammenfattes nogle generelle forhold omkring lægemidler i miljømæssig sammenhæng, tidligere fund i spildevand samt miljømyndighedernes fokus på området. I del 1 og 2 sammenfattes den eksisterende viden om genotoksiske og østrogene lægemidler i spildevand m.m. Formålet er bl.a. at opnå et teoretisk grundlag for at kunne diskutere og vurdere disse lægemidler i tilknytning til de undersøgelser der udføres i kapitel 5.

Fokus på forekomst af lægemidler i miljøet

Der har løbende været debat om antibiotikarester i fødevarer som følge af anvendelse i den veterinære sektor. I 2000 kom østrogene lægemidler ligeledes i offentlighedens søgelys som følge af fund af tvekönnede fisk i danske vandløb. Ud over disse to lægemiddeltypen er ingen andre lægemidler omtalt i samme grad ud fra en miljømæssig kontekst. Der er således en påfaldende sammenhæng mellem befolkningens opmærksomhed og de lægemidler, der hidtil har været på den politiske dagsorden. I teorien kan andre lægemidler også påvirke akvatiske eller terrestriske organismer, men viden omkring lægemidlers miljøegenskaber er endnu for sparsom til at kunne afklare den miljømæssige risiko.

Kendskab til lægemidler i miljøet stammer helt tilbage fra 1976-77, hvor der blev fundet rester af det blodtrykssænkende middel Clofibrat og det smertestillende middel acetylsalicylsyre i udløb fra renseanlæg (Daughton og Ternes 1999). Ti år efter oplyste Richardson og Bowron (1985) om et øget antal lægemidler i udløb fra renseanlæg. Allerede dengang blev hospitaler specifikt nævnt som store kilder. Samme rapport viste, at de fleste lægemidler var svært nedbrydelige, og påpegede et muligt miljøproblem. De observerede koncentrationer var imidlertid lave, og interessen for rapporten var derfor lille. De følgende år blev der udført enkelte undersøgelser, hvoraf de fleste omhandlede antibiotika. Antallet af lægemiddelstoffer, der blev observeret i miljøet, steg imidlertid stødt. Det var dog først, da Bent Halling-Sørensen fra Danmarks Farmaceutiske Universitet i 1998 udsendte et omfattende review og udtrykte bekymring for den manglende viden og upåagtede forurening med disse biologisk meget aktive stoffer, at der for alvor kom fokus på området.

Fra 1996 til 1998 var antallet af observerede lægemiddelstoffer i miljøet steget fra 25 til 68. I 2000 var der observeret mere end 100 forskellige lægemiddelstoffer i miljøet (Halling-Sørensen *et al.*, 1996 og 1998; Ternes, 1998, Ingerslev *et al.*, 1999, Ingerslev, 2000, Kümmerer *et al.*, 2001). I dag findes lægemidler stort set overalt i miljøet (Sanderson *et al.*, 2003), og i spildevand er der fundet lægemidler fra næsten alle ATC-grupper (Läkemedelsverket, 2004).

Lægemiddelrester forekommer også vidt udbredt i grundvand (Heberer, 2002). I 2003 fandt GEUS⁴⁰ et eller flere af lægemidlerne Amobarbital (sovemiddel), Barbital (beroligende middel), Butobarbital (euforiserende stof), Pentobarbital (smertestillende) og Secobarbital (euforiserende stof) i 14 ud af 19 boringer (www.geus.dk, 2005). Forekomst af lægemidler i grundvandet har ellers hidtil været koncentreret omkring anvendelse i den veterinære sektor. Problematikken med grundvand behandles ikke yderligere her, men observationerne giver anledning til bekymring og behov for at igangsætte initiativer til nærmere undersøgelser.

⁴⁰ Danmark og grønlands grundvandsovervågning.

Kilde: <http://www.geus.dk/publications/grundvandsovervaagning/g-o-2003-kap4.html> (Maj, 2005).

Spredning af lægemidler via spildevand

Ubrugte lægemidler kan uhensigtsmæssigt blive hældt i toilet eller vask, men den største kilde til lægemiddelrester i sanitært spildevand stammer fra patienter via fæces eller urin.

Miljøstyrelsens vidensindsamling omkring lægemidlers potentielle miljørisiko har hidtil været meget begrænset. Der er udført enkelte rapporter om antibiotika og risiko for udvikling af resistens, men den første rapport som omhandlede problematikken mere generelt udkom først i 2002. Rapporten omhandlede udelukkende primærsektoren, men nævner, at spildevand fra sygehuse bør betragtes som store punktkilder (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2002). Rapporten konkluderede, i lighed med tidligere udenlandske rapporter, at der var mangel på viden og behov for yderligere undersøgelser. Som opfølgning på rapporten blev der udført en undersøgelse af indløbsvand til to danske renseanlæg. Der blev målt for elleve lægemiddelstoffer, tre østrogener og ti hormonlignende industrikemikalier. De østrogenlignende industrikemikalier Nonylphenol, Bisphenol A og DEHP blev genfundet i udløbet, sidstnævnte kun i et af udløbene. Alle østrogenerne blev detekteret i både ind- og udløb. Ni af lægemiddelstofferne blev detekteret i indløbet. Tre lægemidler, det smertestillende gigtmiddel Ibuprofen, antibiotikumet Sulfamethizol og det blodtrykssænkende og vanddrivende middel Furosemid blev genfundet i udløbet, heraf de to sidstnævnte i næsten uændret koncentration. Undersøgelsen viste dermed, at visse lægemidler samt østrogener kan passere renseanlæg (Kjølholt *et al.*, 2003). For østrogener er der efterfølgende udført en kortlægning af den østrogene aktivitet i forskellige vandmiljøer (omtales i del 2). Der er, så vidt vides, ikke igangsat yderligere undersøgelser af andre lægemidlers miljøeffekter som følge af udledning via spildevand.

Lægemidlers skæbne i renseanlæg

Eftersom lægemidler udskilles overalt til det sanitære spildevand, accepteres og henlægges et vist ansvar for oprensning til de kommunale renseanlæg. Men som førnævnt, er ikke alle renseanlæg i stand til at oprense for disse stoffer, og den udledning der sker i dag varierer alt efter, hvilke rensningsteknologier der anvendes på de enkelte renseanlæg. Der er derfor behov for en forskningsmæssig indsats for at udvikle oprensningsteknologier til etablering på samtlige renseanlæg samt ved de største punktkilder. Undersøgelser tyder på, at høj slamalder og forlænget opholdstid kan øge nedbrydningen af østrogener og lægemiddelstoffer. Derudover vurderes det, at anlæg med udvidet biologisk rensning dvs. med nitrifikation og/eller denitrifikation er mest effektive, hvorimod lavteknologiske, mekaniske og mekanisk-biologiske renseanlæg har lav fjernelsesprocent. (Ingerslev, 2003b; Andersen H., pers. komm., 2004) Der er dog endnu ikke fuld klarhed over, hvilke teknologier der er afgørende for oprensningen, f.eks. viser en undersøgelse af en række renseanlæg med samme konstruktion, at nogle renseanlæg har succes med at oprense for østrogener, mens andre ikke har (Rindel K. pers. komm., 2004).

I Tyskland arbejdes der på et EU-projekt, POSEIDON, hvor der forskes i rensningsteknologier til oprensning af østrogener og lægemidler. Indtil videre er efterbehandling med ozon, UV eller aktiv kulfiltrering nævnt som mulige løsninger, men især ozonbaserede iltningssystemer har vist sig at være effektive til fjernelse af antibiotika og østrogener. Samtidig vurderes teknologien at være økonomisk fornuftig. Kendskab til fjernelsesgraden af andre lægemidler er endnu sparsom, men undersøgelser tyder på, at en del vil oprenses i samme anlæg (POSEIDON, 2005).

Lægemidlers skæbne i miljøet

Ved udledning til recipienten vil en del aktive lægemiddelstoffer og metabolitter blive nedbrudt, men da udledningen er kontinuerlig, vil der ske en konstant ”*medicinsk*” påvirkning af de akvatiske organismer.

Stoffernes videre skæbne i recipienten og den potentielle miljörisiko afhænger af såvel recipientens biotiske og abiotiske forhold såsom; tilstedeværende mikroorganismer, temperatur, vandføring, vandtype og vandkvalitet samt data om stoffernes nedbrydelighed, bioakkumuleringsevne, giftighed m.m. Imidlertid er der stor mangel på disse data for lægemiddelstoffer og især for lægemiddelmetabolitter. Det skønnes, at der kun eksisterer økotoxikologiske data for omkring 1 % af samtlige markedsførte lægemidler (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2002; Sanderson *et al.*, 2003). Datagrundlaget er dermed så ringe, at det endnu ikke er muligt at vurdere, i hvor høj grad forekomst af lægemidler udgør en miljörisiko. Der er dog følgende generelle regler.

Letnedbrydelige stoffer mineraliseres forholdsvis hurtigt af de tilstedeværende mikroorganismer (f.eks. Aspirin). Lægemidelmolekyler er imidlertid yderst komplicerede, og især data for nedbrydelighed er mangelfuld.

Bioakkumulerbare stoffer, dvs. stoffer med evne til at ophobe/binde sig i organismers fedtvæv, kan vurderes ud fra $\log K_{ow}$, som er en fysisk-kemisk størrelse for oktanol/vandfordelingen. Stoffer med en $\log K_{ow} > 3$ betragtes som potentielt bioakkumulerbare (Vejl., Nr. 11, 2002). Der gælder imidlertid det særlige for lægemidler, at $\log K_{ow}$ koefficienter ikke altid giver et korrekt billede af stoffernes bindingsevne. Det skyldes, at lægemidelmolekyler ofte har mange funktionelle grupper med andre bindingstyper. Dermed kan bindingsevnen til f.eks. slam og sediment i visse tilfælde være større end den udtrykte $\log K_{ow}$ værdi viser.

Lipofile stoffer har ofte en høj $\log K_{ow}$ og adsorberes let til slam; de vil ofte nedbrydes over længere tid og kan dermed spredes til miljøet via slamgødning på markerne. De fleste lægemidler er lipofile, da de skal kunne passere biologiske membraner for at udøve deres effekt. Efter aktivstoffet har udøvet sin effekt, vil stoffet oftest føres gennem nyrerne og opkoncentreres i urinen. Lægemiddelstoffer der nu er på vandopløselig form vil udskilles, mens lipofile lægemiddelstoffer vil diffundere tilbage via blodbanen til leveren, hvor det metaboliseres til vandopløselig form (konjugeret form) for at lette udskillelsen gennem nyrerne. Lægemiddelmetabolitter er derfor ofte mere vandopløselige end moderstoffet, hvilket betyder, at stofferne let spredes med spildevand. I renseanlæggets biologiske proces kan der imidlertid ske en tilbagetransformation af moderstoffet til dets oprindelige aktive form (uddybes i kapitel 4 del 1). Målinger af lægemiddelstoffer i indløb til renseanlæg har derfor i visse tilfælde vist større koncentrationer i udløbet. (Halling-Sørensen *et al.*, 1996; Ingerslev, 2000; Andersen H. pers. komm., 2004)

Persistente stoffer på konjugeret form kan passere anlægget og udledes til recipienten (f.eks. Sulfonamid, cytostatika, antibiotika, hormoner m.m.) (Richardson og Bowron, 1985; Ingerslev, 2000; Halling-Sørensen *et al.*, 1998).

Hvad angår *toksicitet*, gælder der det særlige for lægemidler, at de er specifikt designet til at kunne udøve en biologisk effekt, uden at der medfølger en akut toksisk effekt. En undersøgelse af en række antibiotika, som ikke viste akut toksicitet, blev der efterfølgende udført en langtidstest, hvor reproduktion blev anvendt som end-point. Undersøgelsen viste effekt for næsten alle stofferne i miljørelevante koncentrationer (Alexy *et al.*, 2004).

Det samme er set for Fluoxetin, som er et SSRI-præparat⁴¹. Fælles for alle SSRI-præparater er, at der er observeret seksuel dysfunktion på mennesker, der behandles med disse lægemidler; ligeledes viser en netop udgivet undersøgelse, at der er forhøjet risiko for fosterskader ved indtagelse af SSRI-præparater under graviditet. (www.laegemiddelstyrelsen.dk). Lægemidlet Fluoxetin har lav akut toksicitet, men eksponeringsforsøg med Japansk medaka⁴² i miljørelevante koncentrationer (0,1 og 0,5 µg/l) viste unormal udvikling (Läkemedelsverket, 2004). Ligeledes har forsøg med rotter vist øget fosterdødelighed. (Produktresumé for Fluoxetin, 2005) Dette viser, hvor vigtigt det er at have kendskab til den *subkroniske toksicitet*. I tabel 5 er der listet tilgængelige data for en række lægemidler.

Miljøklassificering af lægemidler

På grund af den manglende viden om lægemidlers sundheds- og miljøskadelige potentiale har Sveriges Lægemiddelagentur udarbejdet en rapport, hvor de har forsøgt at samle oplysninger om lægemidlers miljøegenskaber. Oplysningerne er indhentet via frivillige indberetninger fra foreløbig 42 producenter, men det er et generelt problem, at der kun eksisterer få data (Läkemedelsverket, 2004). I alt 99 % af de undersøgte aktivstoffer blev fundet persistente, 62 % var bioakkumulerbare og 34 % var toksiske eller meget toksiske over for akvatiske organismer. På den baggrund påbegyndte Stockholmsläns Landsting sammen med Apoteket AB en miljøklassificering af lægemidler. Formålet er at oplyse om lægemidlers miljøskadelige potentiale i et forsøg på at reducere brugen af de mest miljøskadelige lægemidler. Indtil videre er der klassificeret 159 af i alt ca. 1.100 lægemidler, og det forventes, at 75 % er klassificeret allerede i 2006. Det miljøskadelige potentiale er vurderet ud fra aktivstoffernes persistent, Bioakkumulerbarhed og Toksicitet (PBT). Alt efter graden af disse egenskaber klassificeres stoffet ud fra et pointsystem fra 1-9, hvor ni er mest miljøskadeligt.

Persistens: Lægemidler hvor 60 % er nedbrudt efter 28 dage vurderes som let nedbrydeligt og får 0 point. Svært nedbrydelige stoffer tildeles 3 point.

Bioakkumulerbarhed: Stoffer der er potentielt bioakkumulerende får ligeledes 3 point.

Toksicitet: Vurderes på test på tre trofiske niveauer og deles op i fire kategorier; meget giftig, giftig, skadelig, ikke skadelig. Meget giftig vurderes med 3 point. Grænsen for om et lægemiddel er miljøskadeligt sættes ved fire point.

Et minus ved systemet er dog, at det ikke er muligt at se, hvilke af de tre egenskaber der er dominerende f.eks. ved 3 point. Ligeledes kan for eksempel persistente genotoksiske stoffer med lav akut giftighed og lav $\log K_{ow}$ få en lav "score", hvilket kan være lidt misvisende i forhold til de effekter, det kan medføre. Men sammenholdt med forbruget synes den svenske model at være et godt udgangspunkt til at prioritere lægemidler, som umiddelbart bør tilskrives særlig opmærksomhed i forhold til miljøet. Samtidig må det betragtes som positivt, at der er åbnet op for en samfundsmæssig dialog omkring de miljømæssige sider ved lægemiddelanvendelse. Klassificeringen er udgivet som en folder og er tilgængelig på internettet⁴³. Mange af de klassificerede lægemidler anvendes også i Danmark, men der er forskel i forbrugsmønstret. Der vil derfor være behov for at tilpasse og supplere listen til danske forhold.

⁴¹ Antidepressionsmidler fra ATC-gruppe C.

⁴² Fisk *Oryzias latipes*.

⁴³ http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=2444, og folderen kan ses på http://www.sl.se/docs/w_nyheter/Miljoklassade_lakemedel.pdf

Table 5. LogK_{ow} for en række anvendte lægemidler i Danmark samt forbrug i kilo for primærsektoren i 2003 beregnet ud fra de enkelte præparaters styrke jf. Madsen (2005) fra Vejle Amt. Giftigheden er en forventet giftighed, og vurderet af den svenske Lægemiddelstyrelse. Kilder: Madsen (2005), LogK_{ow} og nedbrydelighed er fundet gennem Kjølholt *et al.*, 2003 og Läkemedelsverket 2004. Point stammer fra Stockholmläns miljöklassificering, 2005. LB= Let nedbrydelig; IN= Ikke nedbrydelig; - ingen data; MG= Meget giftig; G= giftig; S= skadelig. * Baseret på mangelfulde data. I bilag 18 tabel 5 er flere lægemidler medtaget.

ATC	Lægemiddelstof	Kg i 2003*	LogK _{ow}	Nedbrydelighed	Antaget giftighed	Stockholm point
A	Naproxen		3,18	I N	S	7
A01, D06,	Metronidazol		-0,02	I N		4*
B	Acetylsalicylsyre	82.216	1,19	LN		6*
C	Amlodipin		3	-	MG	9 *
C	Enalapril	2,57	4,22±0,58	-		6 *
C	Furosemid	4148	2.03	-		3
C	Propranolol			-	MG	9*
G	Desogestrel		6,59 ±	-		-
G03	Ethinyløstradiol (EE2)		4,17	-	MG	9
G03 L02	østradiol (E2)		4,01	-		8*
J	Norfloxacin			-	MG	9*
J	Sulfamethoxazol		0,89	-	MG	3*
J	Tetracyclin		-1,3	I N		5
L	Cyclophosphamid		0,63±0,40	I N		5
L	Ifosfamid		0,86	I N		6*
L	Megastrol			I N	MG	9
L	Tamoxifen (antiøstr.)			I N	MG	9
M	Ibuprofen	40.020	3,5			5
N	Citalopram	40,3	2,86±0,48	-		6 *
N	Diazepam	10,49	2,82	-		6 *
N	Fluoxetin			-	MG	6
N	Paracetamol	306.811	0,46-0,49	Ikke LB*		4
N	Zopiclon		2,25	-		8*
R	Terbutalin	3,3	0,48±0,36	-		6
R01 A07	Budesonid		1,36±	-	G	8

I den før omtalte rapport fra miljøstyrelsen blev der fundet Ibuprofen, Sulfamethizol og Furosemid samt alle østrogenene i udløb fra renseanlæg (Kjølholt *et al.*, 2003).

Ud fra tabellen ses at E2 og EE2 har en logK_{ow} >3, hvilket betyder at der er øget risiko for bioakkumulering. Da EE2 tilmed er meget giftig er det vurderet med en høj "point-score", hvilket betyder, at det jf. det svenske system klassificeres som meget miljøskadeligt. Af tabellen fremgår det ligeledes, at der i primærsektoren i 2003 blev anvendt ca. 40 ton Ibuprofen (Madsen, 2005). Ibuprofen har en logK_{ow} >3, og har genotoksisk potentiale (Snyder og Green, 2001), men stoffet er kun vurderet som middel miljøskadeligt. Sulfamethizol er et antibiotikum, og udledning af dette stof udgør en risiko for påvirkning af mikroorganismer i økosystemet (Läkemedelsverket, 2004). Der er meget lidt kendskab til miljøeffekter af Furosemid; men ud fra forbruget på ca. 4 ton i 2003 sammenholdt med, at renseanlæg ikke er i stand til at oprense for stoffet, bør der foretages yderligere undersøgelser af stoffets miljømæssige effekt. Det samme gælder for en lang række andre lægemidler eftersom de designes fysisk, så de er aktive i så lille mængde som muligt. Det betyder, at selvom koncentrationen i de akvatiske miljøer er lav, er der sandsynlighed for effekter.

Uddybet info om fund og effekter af lægemidler kan ses i Läkemedelsverket (2004).

Del 1 – Genotoksiske lægemidler

Denne del indledes med en generel introduktion til genotoksiske lægemidler, hvorefter viden om udvalgte genotoksiske lægemidler i spildevand uddybes. Der fokuseres på antibiotika, cytostatika og radiofarmaka. Formålet er at opnå et tilstrækkeligt vidensgrundlag, til efterfølgende at kunne vurdere og sammenholde det med de testresultater, der opnås i kapitel 5.

Genotoksiske lægemidler

Et stof kaldes genotoksisk, hvis det kan medføre skader på arveanlæggene - lige fra udskiftning af enkelte baser i cellernes DNA-streng til direkte beskadigelse af hele kromosomer. Genotoksiske lægemidler har ofte klastogene⁴⁴, mutagene og karcinogene egenskaber (Hartmann *et al.*, 1998; Andersen *et al.*, 2000b).

Ved påvirkning af en celle vil dens reparationsmekanisme aktiveres, og i visse tilfælde reparerer cellen fuldstændigt. I andre tilfælde beskadiges den, men bevarer evnen til at dele sig. Hermed er der opstået en mutation, som øger risikoen for udvikling af kræft. Stoffer, der påvirker spindelmekanismen, er også mistænkt for at fremskynde udvikling af kræft (Andersen *et al.*, 2000b). Såfremt mutationen sker i kønsceller, er der risiko for genetiske effekter såsom misdannelser eller nedsat reproduktion. Latenstiden fra en celle er påvirket, til selve sygdommen bryder ud, kan variere fra få år til årtier. Alle radioaktive lægemidler er klassificeret som karcinogener (IARC Vol. 78, 2001; EU-KOM., 1999).

Lægemidler med kendt genotoksisk potentiale er bl.a. visse antibiotika, cytostatika, radioaktive lægemidler samt visse NSAID⁴⁵-midler. Der er således mange lægemiddeltypen med genotoksisk potentiale, men i dag er lægemidlers genotoksiske egenskaber som regel kun oplyst, hvis det er relevant i klinisk anvendte doser, dvs. den dosis der ordineres til mennesker, eller hvis midlet er markedsført efter 2003⁴⁶. Der eksisterer ingen samlet liste over, hvilke lægemidler der er genotoksiske. Faktisk eksisterer disse oplysninger kun i meget ringe grad, og der er ingen systematik i de oplysninger, der er givet. For eksempel er antibiotikummet Isoniazid "OBA" (J 04 AC 01) genotoksisk. Dette fremgår imidlertid ikke af produktresumeeet til selve produktet, der er blot sat en streg, hvor de prækliniske data skulle være anført. Til gengæld fremgår det af produktresumeeet fra et andet antibiotika, Rimactazid, dels på grund af at disse midler ofte gives i kombination, og dels da midlet er markedsført i 2004. Som det fremgår, er det vanskeligt, at finde oplysninger om lægemidlers genotoksiske egenskaber, som kan anvendes i en miljømæssig kontekst. Derimod synes oplysninger om teratogenicitet oftere at være oplyst. Det kan være begrundet i en historisk angst for at gentage DES og Thalidomid-sagerne og ordinere sådanne midler til kvinder i den fødedygtige alder.

Induktion af kromosomskader i mitotiske celler⁴⁷ er ofte årsag til, at der opstår teratogene effekter (Andersen *et al.*, 2000b). Ved en screening af Lægemiddelstyrelsens informationsider er der fundet lægemidler fra 11 hovedgrupper (B, C, D, J, H, G, L, M, N, R, S), som har vist teratogen effekt i dyrestudier.

⁴⁴ Kromosomnedbrydende.

⁴⁵ NSAID (ATC-grp. M) f.eks. smertestillende midler som Kodimagnyl, Treo, Diclofenac, Ibuprofen, Paracetamol. Sidstnævnte er under mistanke, da dyrestudier har vist øget incidens af kromosomaberrationer (IARC Vol.: 73 -1999 p. 401).

⁴⁶ Fra 2003 har det været et krav at oplyse om lægemidlets genotoksicitet.

⁴⁷ Celler i deling.

I bilag 6 tabel 22 er der anført en række eksempler på lægemidler med genotoksiske, teratogene og baktericide/statiske virkningsmekanismer. Udskilleelsesprocenten via urin er anført, hvis det har været muligt at finde data.

Et udenlandsk litteraturstudie har evalueret 467 markedsførte lægemidlers genotoksiske egenskaber. Kendte genotoksiske lægemidler samt naturlige biologiske substanser såsom hormoner og peptider blev ikke medtaget i undersøgelsen (Snyder og Green, 2001). For 115 lægemidler (25 %) eksisterede der ingen publicerede genotoks-data. For de resterende 352 lægemidler var der udført mindst en standardtest for genotoksicitet. Ud af disse var 154 positive i mindst et af OECD's "4 test batteri" eller i en af de supplerende tests (tabel 6). Det har ikke været muligt at få kendskab til, hvilke specifikke lægemidler der anvendes på HH (se evt. uddrag af HH's registrering i bilag 4), men da der er tale om hyppigt anvendte lægemiddelstoffer på markedet, er det overvejende sandsynligt, at en del af de genotoksiske lægemidler også anvendes på danske hospitaler, herunder på HH.

Tabel 6. Evaluering af genotoksiske undersøgelser for 467 lægemidler. I alt havde 154 lægemidler anført positivt resultat i en eller flere af de udførte tests. Kilde: Snyder & Green, 2001

Test	Mutagenicitet (Ames test)	<i>In vitro</i> cytogenetisk test (Kromosom aberration)	Lymfe test på mus	<i>In vivo</i> cytogene- tisk test (mikrokerner/ kromosom aber- ration)	Søster kromatid exchange	Mutagenicitet på mamale celler
Positive % (antal)	8,3 % (27)	24,8 % (55)	25 % (24)	11,5 % (29)	43,5 % (17)	2,2 % (2)

Genotoksiske lægemidler i hospitalsspildevand

Der eksisterer endnu kun få undersøgelser af genotoksiske stoffer i hospitalsspildevand, og hidtil har det især været det store forbrug af bl.a. desinfektionsmidler og detergenter, der har været mistænkt for at udgøre det toksiske og genotoksiske bidrag. I 1994 blev der påvist såvel mutagene som genotoksiske effekter i Ames-test samt kromosomaberrationer på hamsterceller. Undersøgelsen identificerede ikke, hvilke specifikke stoffer der var ansvarlige for effekterne, men forfatterne påpegede, at antibiotika og cytostatika inkl. deres metabolitter kunne være ansvarlige for de observerede effekter. (Gartiser *et al.*, 1994) En af de største undersøgelser stammer fra et schweizisk hospital, hvor der gennem to år blev indsamlet 800 spildevandsprøver. I alt 15 % af prøverne viste genotoksisk aktivitet. Undersøgelsen var baseret på døgnprøver og viste effekt over hele dagen, men størst effekt om morgenen. Undersøgelsen viste tillige, at urin fra patienter behandlet med cytostatika var ansvarlige for de påviste effekter på lige fod med desinfektionsmidler m.m. (Giuliani *et al.*, 1996).

Efterfølgende undersøgte Hartmann *et al.*, (1998) genotoksiske effekter af hospitalsspildevand. Der blev bl.a. målt antibiotika af typen flouroquinoloner i koncentrationer mellem 3000 – 87.000 ng/l, og de blev anset som ansvarlige for de observerede effekter i den efterfølgende UmuC-test⁴⁸. For at afklare dette yderligere blev det hyppigt anvendte cytostatika Cyklofosfamid og flouroquinolonen Ciprofloxacin undersøgt.

⁴⁸ UmuC-testen er baseret på salmonellabakterier og anvendes til screening af genotoksicitet i vandige prøver.

Cyklofosfamid viste kun svag effekt i UmuC-test, og Ciprofloxacin blev fundet ansvarlig for hovedparten af den genotoksiske aktivitet, der blev observeret i spildevandet. I 1999 blev spildevand fra yderligere 25 tyske klinikker undersøgt vha. UmuC, Ames⁴⁹ og V79⁵⁰-test. I alt 56 % af prøverne viste positivt resultat i en eller flere af testene. Der blev observeret koncentrationsafhængig respons i UmuC-test med flouroquinoloner, men de var ikke ansvarlige for de mutagene effekter, der blev observeret i Ames-test, samt de kromosomaberrationer, der blev observeret i V79-test. Det blev derfor understreget, at hospitalsspildevand indeholdt flere uidentificerede genotoksiske stoffer. (Hartmann *et al.* 1999)

Antibiotika

I dette afsnit fokuseres primært på antibakterielle midler til systemisk brug fra gruppe J01, men udover disse indeholder gruppen; Tuberkulostatika (J04) antivirale antibiotika (J05), Immunsera og humane immunglobuliner (J06) samt vacciner (J07). En del af de samme aktivstoffer fra ATC-gruppe J anvendes også i ATC-gruppe A, S P og L.

Antibiotika produceres af mikroorganismer (bakterier, svampe eller planter) som en naturlig del af deres forsvar mod andre organismer. Antibakterielle midler kan opdeles i hhv. bakteriedræbende, *baktericide* eller bakteriehæmmende, *bakteriostatiske* midler. For at mikroorganismene ikke selv dør af de antibakterielle stoffer de producerer, har de evnen til at danne resistens over for det pågældende antibiotikum. Forekomst af antibiotikaresistente bakterier kan anvendes som biomarkør for forekomst af antibiotika (Läkemedelsverket, 2004).

Strukturmæssigt er prokaryote celler⁵¹ og eukaryote⁵² celler meget forskellige, f.eks. i opbygningen af cellevæggen. Det er en afgørende fordel ved udvikling af antibiotika, da det dermed er muligt at designe stoffet til specifikt kun at påvirke bakteriers cellevægssyntese.

Selvom antibiotika er designet at virke på prokaryote celler og viden på området er stor, er der kendskab til, at visse bredspektrede antibiotika også kan angribe og medføre toksiske effekter på eukaryote celler. Den toksiske effekt kan for eksempel opstå ved behandling med antibiotika, som virker ved at binde sig til forskellige steder på de bakterielle ribosomer, hvor de hæmmer/stopper proteinsyntesen. I eukaryote celler indeholder mitokondrierne ribosomalt RNA som er meget lig det bakterielle. Selvom stoffet kun binder sig dårligt til disse, er der set toksiske effekter som f.eks. knogleskader på fostre, som følge af behandling af gravide med antibiotikumet Tetracyclin (PLI, 1999). I princippet er der risiko for genotoksisk effekt i celler ved kontakt med antibiotikatyper, som er designet til at påvirke nukleinsyre syntesen. Ifølge det danske Lægemiddelkatalog 2004, oplyses følgende omkring flouroquinoloner:

”Spiralisering og aktivering af et kromosom kræver nærværelse af et særligt enzym, DNA-gyrase. Visse antibiotika hæmmer specifikt denne DNA-gyrase, og hæmningen resulterer i celledrab. Denne baktericide effekt udspiller sig såvel på celler i hvile som på celler i vækst. I menneskets celler findes der ikke et tilsvarende enzym, hvorfor fluorquinolonerne ikke har nogen virkning på de menneskelige cellers DNA” (LK, 2004).

⁴⁹ Ames-test er en hyppigt anvendt bakteriemutagen test til påvisning af punktmutationer.

⁵⁰ V79-test til detektion af genmutationer er baseret på hamsterceller.

⁵¹ Celler uden organeller dvs. mitokondrier, cellekerne m.m (bakterier, virus, parasitter)

⁵² Celler med organeller, hvor DNA'et er beskyttet af en kernemembran (Dyr, mennesker, planter, svampe, alger, amøber m.m.)

Andre referencer oplyser om, at flouquinoloner kan medføre genotoksiske effekter på eukaryote celler (Hartmann *et al.*, 1998 og Snyder og Green, 2001, Kümmerer K og Frimodt-Møller N., pers. komm., 2005). Det betyder, at selvom kendskab til antibiotikas virkning på prokaryote celler er stort, er der fortsat mange uafklarede og komplekse problemstillinger omkring risiko for toksiske og genotoksiske effekter på eukaryote celler. Trods disse vanskeligheder er der grundlag for at sammenligne, det skyldes at DNA-opbygningen i begge cellyper er ens. Derudover formodes opbygningen af proteiner at være ens for alle levende organismer. Overordnet kan antibiotika opdeles i følgende grupper efter deres angrebepunkter.

Tetrazyklin (J01AA), f.eks. doxycyklin virker bakteriostatisk ved at hæmme proteinsyntesen.

Penicillin (J01CA), f.eks. ampicillin er bakteriostatisk og hæmmer cellevægssyntesen.

Cefalosporiner (J01D) f.eks. Keflex har samme virkemåde som penicillin.

Sulfonamider og trimethoprim (J01E) er folinsyre-syntese-hæmmere. Folinsyre er bl.a. vigtig for syntesen af nukleinsyre.

Makrolider (J01FA) virker bakteriostatisk ved at hæmme proteinsyntesen, f.eks. Erythromycin, hvor nye epimideologiske undersøgelser viser øget risiko for misdannelser i hjertekarsystemet hos fostre, hvor moderen har indtaget midlet i første tri-semester af graviditeten.

Aminoglykosider (J01GB) f.eks. gentamycin virker baktericidt ved at påvirke DNA- og RNA-syntesen (herunder gyrase/topoisomerase enzymerne).

Quinoloner (J01M), f.eks. ofloxacin virker baktericidt ved at påvirke DNA- og RNA-syntesen (herunder gyrase/topoisomerase enzymerne).

Andre antibiotika som f.eks. Glukopeptider (J01XA- vancomycin og teicoplanin) der hæmmer cellevægssyntesen, men virker baktericidt på bakterier i vækst. Nitroimidazoler (J01XD), f.eks. er metronidazol et baktericid der påvirke DNA- og RNA-syntesen.

Antibiotikas skæbne i miljøet

Antibiotika er påvist i såvel udløbsvand og slam samt i forskellige miljømatricer, hvilket hænger sammen med, at de fleste antibiotikagrupper har en høj udskillelsesprocent af uomdannet aktivstof (50 – 90 %). Langt de fleste antibiotika er svært nedbrydelige (Hirsch *et al.*, 1999; Läkemedelsverket, 2004), samtidig med, at de ofte er meget vandopløselige og let spredes i vandige miljømatricer (Ingerslev, 2000, Tjørnelund *et al.*, 1999; Halling-Sørensen *et al.*, 2000; LK, 2003). Da halveringstiden for visse antibiotika ligger mellem 100 og 365 dage, f.eks. for de tre antibiotika grupper flouquinoloner og metronidazol og teracyklin, er der risiko for miljøeffekter (Kümmerer, 2004).

En undersøgelse af to flouquinoloner, Ofloxacin og Ciprofloxacin viste høj genotoksisk aktivitet i op til 40 dage efter udskillelse. For metronidazol, sås lidt lavere aktivitet efter 40 dage. (Kümmerer *et al.*, 2000)

Ifølge Kümmerer *et al.*, 2004 er der fundet hyppigt anvendte antibiotika i hospitalsspildevand i koncentrationer, der kan påvirke renseanlæggets processer. Der er imidlertid ringe kendskab til koncentrationerne i miljøet; men eksponeringsforsøg med antibiotika i formodede miljørelevante koncentrationer har vist toksiske effekter i form af nedsat reproduktion hos bl.a. *Daphnia magna*, høj mortalitetsrate hos krebsdyret *Artemia nauplii* samt væksthæmning på alger (Kümmerer *et al.*, 2004). Sidstnævnte effekt er set i koncentrationer ned til 5-100 µg/l (Halling-Sørensen, 2000). Disse organismer er alle grundlæggende led i fødekæden og demonstrerer, hvor alvorlige påvirkninger antibiotika kan medføre. Alligevel er økotoxikologiske effekter af antibiotika endnu meget ringe belyst (Hirsh *et al.*, 1999; Guardabassi og Dalsgaard, 2002). Dette skyldes, at drivkraften bag undersøgelser med antibiotika primært har været baseret på frygt for overførelse af antibiotikaresistens til mennesker. Udvikling af antibiotikaresistens hænger imidlertid nøje sammen med forekomsten af antibiotika (Läkemedelsverket, 2004). I 2000 var der i alt 97 tilfælde af smitte med antibiotikaresistente bakterier, hvoraf 70 % forekom på hospitaler (www.ssi.dk). Det virker derfor paradoksalt, at der ikke tidligere har været fokus på at oprense for antibiotika i hospitalsspildevand.

Antibiotika i dansk hospitalsspildevand

Det har siden midten af 1940 været kendt, at antibiotika forekommer i hospitalers kloaksystemer, og at de bidrager væsentligt til udvikling og opformering af resistente bakterier (Petersen *et al.*, 1997). Da primærsektoren tegner sig for langt det største antibiotika forbrug, vil den største rest-mængde udledes via husspildevand. Hospitalsspildevand kan imidlertid være mere koncentreret, dette understøttes af en dansk undersøgelse af Guardabassi og Dalsgaard i 1998, hvor et hospital viste højt indhold af antibiotikaresistente bakterier sammenlignet med øvrigt spildevand. Det høje indhold blev målt både direkte ved hospitalet og nedstrøms kloaksystemet. En yderligere undersøgelse af tre af de observerede multiresistente bakterier fra hospitalet viste, at de var aktive i mere end en måned efter udledningen. For at undersøge den mulige risiko for resistensoverførsel til det akvatiske miljø, blev der foretaget en undersøgelse af blåmuslinger⁵³.

Muslinger der blev indsamlet nedstrøms spildevandsudledninger, viste indhold af resistente bakterier og indikerede påvirkning fra antibiotika. Indholdet aftog i en gradient ud fra udledningen. Undersøgelsen konkluderede følgende omkring hospitalsspildevand:

- De tilknyttede kloakker er egnede habitater for forekomst og spredning af resistente bakterier.
- Antallet af multiresistente bakterier reduceres i renseanlæg, men de overlevende vil spredes til de naturlige vandmiljøer.
- Følsomhed og resistensegenskaber i udløb efter renseanlæg var uforandret.
- Der bør foretages yderligere undersøgelser af spildevandsudledninger fra hospitaler, inden de miljø- og sundhedsmæssige konsekvenser kan vurderes.

(Guardabassi og Dalsgaard, 2002).

⁵³ Blåmuslinger er en god monitoringsorganisme, bl.a. fordi de er stedfaste og reagerer på forurening. Gennem filtration optager de forurenende stoffer og bakterier m.m. (Rank., pers. komm., 2003).

På HH er ligeledes påvist antibiotikaresistente bakterier i spildevandet. Undersøgelserne er foretaget på initiativ fra Lynettefællesskabet på baggrund af en arbejdsmiljømæssig bekymring for arbejde med antibiotikaresistente bakterier i spildevand. Det blev forsøgt at identificere de væsentligste kilder i oplandet til Damhusåen. Der blev indsamlet spildevand fra et boligområde, sanitært spildevand fra Hvidovre Hospital samt spildevand fra indløbet til Damhusåens rensesanlæg. Der blev ikke foretaget målinger på udløbsvandet, da projektets omdrejningspunkt var arbejdsmiljø (Rindel K. pers. komm., 2004). Der blev udvalgt fire antibiotika samt tilhørende resistente bakterier. To af de valgte antibiotika, Gentamycin og Vancomycin, anvendes stort set kun på sygehuse, mens Ampicilin og Erythromycin, anvendes i begge sektorer. Det teoretisk beregnede forbrug var størst i boligområdet. Der blev observeret antibiotika resistente bakterier ved flere af kilderne, men HH udgjorde den væsentligste kilde (Lynettefællesskabet, 2004a). Undersøgelsen bekræftede således tidligere undersøgelser og skærpede behovet for at handle over for hospitalers udledning af antibiotika. Ifølge Lynettefællesskabets miljøchef, Kim Rindel, øgede rapportens konklusioner bekymringen for de ansatte på rensesanlægget mht. behandling af infektioner, de måtte tilegne sig. Der blev derfor rettet henvendelse til relevante myndigheder omkring håndtering af problemet. (Myndighedernes respons uddybes i kapitel 6)

Efterfølgende er der indledt et pilotforsøg med forfiltrering og UV-behandling af spildevand fra center 3 på HH. Forsøget har indtil videre vist sig effektivt, men omkostnings tungt, og der arbejdes p.t. på alternative teknologier (Lynettefællesskabet, 2004b).

Cytostatika

Cytostatika er cellegifte og tilhører ATC-gruppe L01. Midlerne anvendes primært til behandling af kræftsygdomme (antineoplastiske sygdomme) derudover som immunosuppressiva, antivirale midler og til psoriasis (LK, 2004). Der findes ca. 60 forskellige cytostatika. Ofte anvendes de mest potente cytostatika på hospitaler, dette skyldes at der er behov for ekspert-hjælp i forbindelse med dosering, fremstilling samt monitorering af de patienter der er i behandling med disse stoffer. Cytostatika har forskellige virkemåder, men virker primært på celler i vækstfasen.

Cytostatikas egenskaber som kræftfremkaldende, mutagene, teratogene og føtotoksiske stoffer er veldokumenterede (Kümmerer *et al.*, 1997; Stuer-Lauridsen *et al.*, 2002). Men for mange cytostatika er den specifikke virkning endnu ikke fastlagt, og et væsentligt problem er, at midlerne påvirker både raske og syge celler (LK, 2004).

Cytostatika inddeles i følgende grupper efter virkemåde:

Alkylerende midler danner bindinger med DNA og hæmmer replikationen. (Cyklofosfamid og Cisplatin)

Antimetabolitter blokerer indbygningen af puriner i DNA eller RNA og hindrer således de essentielle enzymer til syntese af nukleinsyre (Methotrexate, cyrabine).

Antimitotika er spindelgifte og virker dels ved at hæmme mitosen gennem en fastlåsning af metafasen. (Taxol, Vinblastin og Vinkristin).

Topoisomerase hæmmere har evnen til at binde sig til topoisomeraseenzymerne og klippe i DNA strengene, denne hæmning af celledelingen medfører celledød (Doxorubicin og Mitomycin). Midlet Bleomycin virker lidt anderledes og binder sig direkte til DNA- molekylet og fremkalder enkeltstrengs og dobbeltbrud, hvorved cellen oftest dør (LK, 2004).

Biologiske cyto-regulatorer virkningsmekanisme er delvis ukendt, men består af cellulære proteiner virker hæmmende på replikationen. (Interferon – anvendes kun på hospitaler)

Hormoner og antihormoner anvendes til mange forskellige former for endokrin cancer. Princippet for hormonel behandling af f.eks. brystkræft er, at anvende aromatase-hæmmere antiøstrogener, progesteroner og enzymhæmmere der ophæver østrogensyntesen. F.eks. er Anastrozol i stand til at reducere cirkulerende østrogen hos postmenopausale kvinder, mens Tamoxifen virker ved at binde sig til østrogenreceptoren og hæmme det intracellulære signal. Anvendelse af glukokortikoider i store doser virker tumorcidt. De fleste glukokortikoider passerer hurtigt placentabarrieren, og udviser teratogen effekt i dyreforsøg.

Tyrosinkinasehæmmere er en ny gruppe af cytostatika, hvor virkningen endnu ikke er helt afklaret, men den primære virkemåde er hæmning af proteinsyntesen f.eks. Glivec.

Cytostatikas skæbne i miljøet

Rester af cytostatika udskilles primært gennem urin, afføring, men også via opkast, spyt, huden og udånding. Visse cytostatika udskilles op til 5 dage efter behandlingen (LK, 2003).

En undersøgelse af urin fra patienter behandlet med et af 4 cytostatika⁵⁴, hhv. Cisplatin⁵⁵, Doxorubicin, Mitomycin C og Cyklofosfamid viste mutagene egenskaber (Monteith *et al.*, 1987).

I urin fra patienterne der var behandlet med hhv. Cisplatin, Doxorubicin og Mitomycin C, forekom det aktive moderstof i koncentrationer som kunne være ansvarlig for den mutagene effekt. Fra patienter behandlet med Cyklofosfamid udviste den tilhørende metabolit, den mutagene effekt. Dette indikerer, at det ikke er tilstrækkeligt kun at fokusere og undersøge aktivstoffets mutagene egenskaber. Metabolitter kan ligeledes være ansvarlig for eventuelle effekter.

⁵⁴ Alle fire cytostatika anvendes i dag på danske hospitaler.

⁵⁵ Cisplatin indeholder metallet platin, et stabilt stof som er meget toksisk over for vandlevende organismer.

Urinprøvernes mutagene effekt samt moderstoffernes stabilitet blev testet over en 14-dages periode. Moderstoffernes aktivitet faldt gradvist over de første 7 dage (undtaget Cisplatin), mens urinprøverne viste mutagen effekt i ca. 14 dage efter (Monteith, *et al.*, 1987).

Hidtil er der fundet undersøgelser af 20 cytostatika, hvoraf 18 er fundet svært nedbrydelige, derudover vurderes det, at de fleste stoffer ikke adsorberes til slamfasen, og de vil derfor kunne genfindes i recipienten (Kümmerer *et al.*, 1997, Kümmerer *et al.*, 2000). På HH anvendes en del cytostatika til behandling af gigtlidelser m.m., herunder Cyklofosfamid, som er svært nedbrydeligt.

Cytostatika i hospitalsspildevand og udløb fra renseanlæg

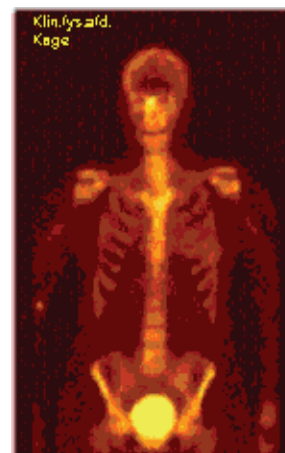
Der eksisterer kun få undersøgelser af cytostatika i miljøet, på trods af, at der allerede for 20 år siden blev fundet rester af cytostatika i kommunalt spildevand (Richardson og Bowron, 1985). Den største udskillelse af cytostatika vil ske på hospitalet, men hvis patienten ikke er langtidsindlagt, vil der også ske en udskillelse til det øvrige spildevand. De største koncentrationer er imidlertid observeret ved renseanlæg, som er tilknyttet hospitaler (Ternes, 1998). For eksempel fandt Aherne *et al.*, (1985) rester fra Methotrexat i spildevand fra en kræftklinik. Siden er der fundet rester fra andre cytostatika (Cyklofosfamid og Ifosfamid) i spildevand fra hospitaler. I Tyskland er den forventede koncentration for cytostatiske enkeltstoffer i spildevand fra et gennemsnitligt hospital beregnet til mellem 5 og 50 µg/l. (Kümmerer *et al.*, 1997). Det har kun været muligt at finde målinger af tre cytostatika: Bleomycin, Ifosfamid og Cyklofosfamid i udløbsvand fra renseanlæg. Den højeste koncentration blev målt for Cyklofosfamid på 4,5 µg/l (Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Daughton og Ternes, 1999). Der er ikke fundet danske målinger af cytostatika i hospitalsspildevand.

Effekter af cytostatika

Der er meget få undersøgelser af cytostatikas effekter på akvatiske organismer. Nakano *et al.*, 2003 påviste kønscellemutagenicitet på *Biomphalaria glabrata* (bløddyr) ved eksponering med hhv. Mitomycin C og Cyklofosfamid. Sanderson *et al.*, 2003 anvendte ECOSAR og fandt for Cyklofosfamid EC₅₀ værdier på hhv. 11 mg/l for alger, 70 mg/l for fisk og 1795 mg/l for dafnier. Vidensgrundlaget er endnu for spinkelt til at vurdere de miljømæssige konsekvenser som følge af udledning af cytostatika. Cytostatika er dog kendte genotokciner. Ligeledes er de som førnævnt ofte svært nedbrydelige. Det betyder, at effekter i recipienten ikke kan udelukkes, og at cytostatika bør betragtes som uønskede i spildevand.

Radioaktive lægemidler

Spildevand fra alle hospitaler, der tilbyder undersøgelser eller behandlinger vha. radiofarmaka, udleder rester af radioaktive isotoper. En nuklearmedicinsk undersøgelse eller behandling kan foregå ved, at et stof, som i særlig grad omsættes af det organ, der ønskes undersøgt, mærkes med et radioaktivt sporstof. Efter indgift vil strålingen absorberes i væv og organer, og patienten vil virke som en åben radioaktiv kilde indtil stoffet er udskilt. Optagelse og udskillelse af radioaktive stoffer er individuel, og dosis beregnes for hver patient, men ligger typisk mellem 80 til 700 Mbq. På figur 7 ses blæren, som indeholder urin med den radioaktive isotop ^{99m}Tc . Udskillelsen er størst umiddelbart efter behandlingen og vil oftest ske på hospitalet. Det er således oplagt, at hospitalsspildevand indeholder radioaktive isotoper og udgør en kilde til spredning af radioaktiv stråling i miljøet.



Figur 7. Knoglescintigrafi, (ca. 4 mSv), med ^{99m}Tc mærket fosfatmolekyler, der binder sig til kalk. Kilde: Klin. Fys. afd. Køge

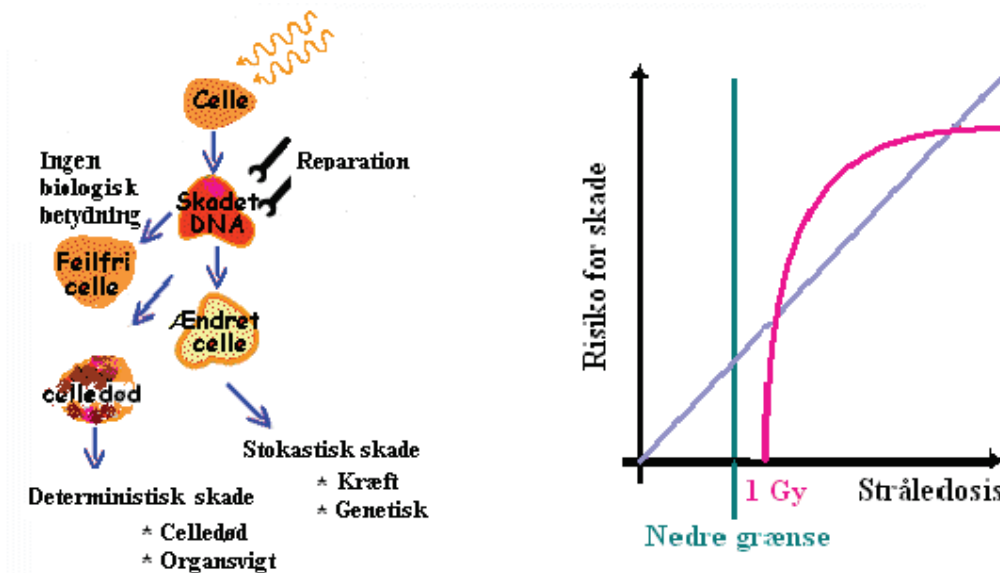
Radioaktive lægemidlers egenskaber

Afhængig af den pågældende isotops egenskaber vil der udsendes radioaktiv stråling indtil der igen opnås en stabil tilstand (Walker *et al.*, 2001). Alfastråling (α) består af partikler; har lav rækkevidde og kan ikke gennemtrænge væv. Alfastråling er imidlertid meget radiotoksisk, hvis den kommer ind i organismen, f.eks. gennem luft, vand eller føde. Alfastråling anvendes ikke til medicinsk behandling og omtales derfor ikke yderligere. Betastråling (β) består af elektroner og har ligeledes lav rækkevidde (få meter i luft). Betaemitterende isotoper kan gennemtrænge levende væv og anvendes hyppigt på hospitaler. Gammastråling (γ) er højfrekvente elektromagnetiske svingninger af samme karakter som røntgenstråling. Strålingen spreder sig med lysets hastighed og har en rækkevidde på flere kilometer. Gammastråler gennemtrænger alt levende væv, og er specifikt klassificeret som karcinogener i såvel mennesker som dyr. (IARC Vol. 78, 2001). Både beta- og gamma emitterende isotoper anvendes til nuklearmedicinske formål, men af strålehygiejniske grunde anvendes så kortlivede isotoper som muligt. Disse er ofte så kortlivede, at de må fremstilles direkte på hospitalet umiddelbart før brug.

Forskellige isotoper kan have forskellig radiotoksicitet. På HH anvendes bl.a. følgende radionukleider: ^{131}Iod , ^{125}Iod , som har høj radiotoksicitet, ^{75}Se , ^{67}Ga , ^{111}In og ^{89}Sr med middel radiotoksicitet og ^{99m}Tc , ^{51}Cr , ^{201}Tl , der har lav radiotoksicitet.

Ved eksponering med radioaktiv bestråling skelnes der mellem to typer af skade, hhv. stokastisk- og deterministisk skade (figur 8). Ved stokastisk skade stiger risikoen proportionalt med den effektive stråledosis. Ved deterministisk skade opstår effekten akut og ofte med celledød til følge. Dette princip udnyttes i kræftterapi, da celler i deling er særlig strålingsfølsomme. En række forskere peger på, at kræftprocessen induceres i forlængelse af deterministisk påvirkning (IARC Vol. 78, 2001). Årsagssammenhængen for deterministiske skader er ofte identificerbare, hvorimod årsagssammenhængen til stokastiske effekter kan være svær at identificere, fordi der ikke er en nedre grænseværdi.

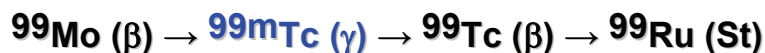
Den største trussel synes umiddelbart at være deterministiske skader, der opstår som følge af store stråledoser, men stokastiske skader som følger af lave dosisstråler virker mere uforudsigelige og lige så fatale på længere sigt.



Figur 8. Til venstre illustreres at bestråling af en celle vil medføre at reparationsmekanismen går i gang. Ofte vil cellen blive repareret, andre gange kan bestrålingen medføre deterministisk skade i form af akut celledød eller stokastisk skade, som på sigt kan udvikle sig til kræft. Til højre illustrerer den blå graf, at der ikke er nogen nedre grænse for stokastisk skade, hvorimod deterministisk skade (rød) først opstår efter en vis stråledosis (grøn).

Anvendelse af Technetium

På HH anvendes Technetium i ca. 80 % af de behandlinger, der udføres. ^{99m}Tc er et kortlivet gammaemitterende fissionsprodukt med en halveringstid på 6 timer (SIS, 2001; Honoré J., 2001). På grund af den korte halveringstid for ^{99m}Tc vil den næppe have nogen miljømæssig betydning. Det, der har særlig miljømæssig interesse er, at halveringstiden for den associerede β -emitterende isotop ^{99}Tc er 211.000 år, før den henfalder til det stabile stof, Ruthetium (figur 9). Da stråleintensiteten er omvendt proportional med halveringstiden, er energiniveauet meget lavt. Til gengæld vil ^{99}Tc udsende β -emitterende stråler i al overskuelig fremtid.



Figur 9 Fremstilling af Tc-99m foregår på hospitalet i særlige generatorer ud fra kerne-spaltning af Molybdæn (Mo-99). Moderatomet, molybdæn, har en halveringstid på ca. 66 timer, hvorefter det naturligt henfalder til den β -emitterende isotop Tc-99.

Anvendelse af Radiojod

På trods af den associerede gammastråling anvendes radiojod (^{131}I) hyppigt såvel på danske hospitaler som i andre europæiske lande (EU-KOM., 1999). På HH blev ^{131}I anvendt til ca. 100 behandlinger for kræft og til ca. 800 undersøgelser af godartede sygdomme i 2003 (Årsredegørelse HH, 2003).

Jod -131 henfalder over 8 dage under udsendelse af hhv. β - og γ -stråler til Xenon-131 (Produktresumé for Capsion)⁵⁶. Xenon er en ædelgas og antages at være stabil. Det har ikke været muligt at finde oplysninger om xenon i miljøet.

Radioaktivitet i hospitalsspildevand

Fra alle danske hospitaler med nuklearmedicinske afdelinger, herunder HH, kan der måles radioaktivitet i kloakudløbene. Ifølge SIS, kan der måles restaktivitet fra ^{131}I i slam på renseanlæg, som har hospitaler i oplandet. Den største restaktivitet, der måles i det sanitære spildevand, stammer fra behandlede patienter. En mindre del stammer fra bortskaffelse via laboratorierne. (Godk. fra HH, 1989)

De radioaktive isotoper, der ikke binder sig til slamfasen, kan potentielt passere renseanlægget. Undersøgelser foretaget i Øresund har vist rester af ^{131}I i blæretang (Dahlgaard H. pers. komm., 2004). Ifølge Sven P. Nielsen, som er leder af Risøs forskningsafdeling for strålebiologi, stammer dette bidrag med stor sandsynlighed fra hospitalers anvendelse af radiojod.

Der eksisterer ikke offentlige tilgængelige undersøgelser omkring hospitalers udledning af radioaktivitet og betydningen af det i forhold til miljøet. Den eneste undersøgelse, det har været muligt at finde, er et speciale, som er udført på hhv. DTU og RISØ. Restaktivitet af forskellige hospitalsrelaterede gammaemitterende radioisotoper blev undersøgt, og der blev observeret høje strålingsniveauer af ^{111}In og ^{131}I . Tilmed var de målte niveauer høje sammenlignet med, hvad der normalt måles i forskellige monitoringsprogrammer. Undersøgelsen blev derfor sendt til SIS, som dog ikke fandt det nødvendigt at følge op på undersøgelserne. Begrundelsen var, at de i princippet kontrollerer hospitalers forbrug gennem deres indkøbstilladelser til radiofarmaka. SIS oplyser endvidere, at det er vigtigt at sætte den eventuelle risiko i rette sammenhæng og opveje den med nyttevirkningen af den medicinske anvendelse i forhold til den stråling vi ellers udsættes for, eller udsætter os selv for. Det må dog konstateres, at der er et bidrag, og netop fordi der er andre strålekilder, som det ikke er muligt at reducere, er der et særligt behov for at undersøge, hvordan strålingen kan reduceres de steder, hvor det er muligt.

Radioaktive lægemidler i miljøet

Ifølge IARC foreligger der allerede tilstrækkelige data til at sandsynliggøre en årsagssammenhæng mellem stråling og observerede reproduktionsskader hos mennesker (IARC Vol. 78, 2001). Ligeledes fremgår det af EU's sjette miljøhandlingsprogram, at det ikke længere kun er højdosisstråler, der vækker bekymring. Dette skyldes, at der er observeret menneskeskabte radionukleider i alger, skaldyr, vilde dyr og planter langt fra kilderne (EU, 2002). Ligeledes akkumuleres jod kraftigt i blæretang (*Fucus vesiculosus*), og ^{99}Tc ophobes i tang og hummer (Dahlgaard H., pers. komm., 2004; Nielsen, 2003).

I 1998 fremsatte den engelske forsker, Chris Busby, en teori, som gav anledning til bekymring overfor anvendelsen af lavdosisstråler (bilag 5). Men viden om spredning og effekter af kunstige radioaktive isotoper i miljøet fra andre kilder end nukleare anlæg m.m. er yderst sparsom; samtidig synes udledning af radioaktivt spildevand fra danske hospitaler ikke at vække den store bekymring hos myndighederne.

⁵⁶ ATC-gruppe V10XA01.

Der er derimod et spirende internationalt fokus på skader af lavdosis isotoper, og ifølge det seneste udkast til Den internationale strålebeskyttelses kommission, ICRP's, anbefalinger er det besluttet, at igangsætte et projekt for at opnå viden omkring strålingens påvirkning af "ikke humane" organismer. Projektet iværksættes ud fra den erkendelse, at vi alle indgår i det samme økosystem (omtales i kap. 6)

Igennem EU og HELCOM⁵⁷ er Danmark bl.a. forpligtiget til at overvåge den radioaktive forurening af danske farvande. Der indsamles løbende vand-, sediment-, makroalgeprøver samt fisk fra forskellige lokaliteter, som analyseres for isotoperne ⁹⁰Sr, ¹³⁷Cs og ⁹⁹Tc. Valget af disse bygger på deres evne til at binde sig til knoglevæv og dermed deres evne til at ophobe sig i fødekæden. Derudover forbliver ⁹⁹Tc og ¹³⁷Cs på vandopløselig form og spredes let over store afstande. Isotopen ⁹⁹Tc findes derfor hyppigt i blæretang og i sediment langt fra de oprindelige kilder. Samme undersøgelse viste, at den radioaktive forurening omkring Danmark fortsat er domineret af hhv. Tjernobyli-ulykken (1986) og de to atomare oparbejdningsanlæg, Shellafield i England og La Hague i Frankrig. (Nielsen, 2003).

I Danmark er hospitalernes udledning af ⁹⁹Tc ikke undersøgt i forhold til miljøet (Dahlgard H., pers. komm., 2004). Dette skyldes som før nævnt, at hospitalers bidrag sammenlignet med de ovennævnte kilder anses som ubetydeligt. Men hverken i Sverige eller Norge anses udledningen af ^{99m}Tc/⁹⁹Tc fra hospitaler som ubetydelig, og bidraget fra hospitaler til havmiljøet overvåges (Straalvern, 2000).

Siden 1994 er der sket en kraftig stigning i ⁹⁹Tc-forurening på dyr og planter i Norge (Straalvern, 1998). En norsk professor i biofysik udtrykker sin bekymring over for ophobning i fødekæden således:

"Noen isotoper vil utvilsomt finne veien inn i næringskjedene og komme inn i kroppen vår. Så lenge mengden av isotoper er liten og stråledosene dermed er ubetydelige, bør ikke det bekymre oss. Men spørsmålet som trenger seg frem er; hvor skal vi sette grensen for inntak av kunstige radioaktive stoffer?" (Henriksen, 1995).

Ifølge det norske forskningsråd er de målte doser oftest så små, at der sjældent ses økologiske ændringer i hele populationer, men viden er endnu for sparsom til at udelukke en risiko.

Radioaktiv påvirkning af *Allium cepa*

Allium cepa er tidligere anvendt til påvisning af effekter som følge af bestråling, f.eks. til genetisk risikovurdering i forskellige zoner i Ukraine efter Tjernobyli-ulykken. Ved gammabestråling er der set koncentrationsafhængig vækst, nedsat mitotiske indeks, mikrokerner samt andre kromosomaberrationer. (Kovalchuk, *et al.*, 1998; Selvan, *et al.*, 1999; Vaijapurkar *et al.*, 2001) I undersøgelserne er der anvendt stråledoser, der relaterer sig til eventuelle ulykker eller direkte bestråling af fødevarer m.m., hvilket er langt højere end de doser, der forventes at forekomme i miljøet eller i spildevand. Undersøgelserne uddybes derfor ikke nærmere, men er nævnt, da *Allium cepa* er anvendt som testorganisme til undersøgelse af genotoksiske effekter i kapitel 5.

⁵⁷ Helsinki-konventionen til beskyttelse af havmiljøet i Østersøområdet omfatter overvågning af miljøforhold, herunder radioaktivitet.

Del 2 – Østrogener og østrogene lægemidler

Formålet med dette afsnit er at opbygge et tilstrækkeligt vidensgrundlag om østrogene lægemidler til at kunne vurdere undersøgelsesresultaterne i kapitel 5. Der fokuseres på de naturlige kvindelige østrogener, østron (E1), østradiol⁵⁸ (E2) og østriol (E3) samt det syntetiske østrogen 17 α -ethinylestradiol (EE2). Østrogenerne E1 og E3 er nedbrydningsprodukter af E2.

Østrogenholdige lægemidler

Hormoner er biokemiske signalstoffer, som aktiverer og styrer biologiske processer i forbindelse med f.eks. køns - og fosterudvikling, forplantning, vækst, væskebalance, stofskifte, immunforsvar og adfærd. Et velfungerende endokrint system er dermed nøglen til succesfuld reproduktion, og enhver forstyrrelse af dette vil kunne medføre nedsat sædkvalitet eller unormal kønsudvikling. Forekomst af hormonforstyrrende stoffer i vores omgivelser giver derfor anledning til bekymring for både mennesker og miljø. Men årsagssammenhænge for hormonelle effekter kan være vanskelige at afsløre, da virkningerne ofte er uspecifikke og kan opstå som følge af prænatal eksponering, som det var tilfældet med DES.

Lægemidler, som indeholder kønshormoner, herunder de nævnte østrogener, er klassificeret i ATC-gruppe G03. Ofte fremstilles østrogenerne syntetisk og er identiske med de naturlige østrogener. Østrogener er hyppigt anvendt i p-piller, hormonbehandling til forebyggelse af knogleskørhed samt til kvinder i overgangsalderen. I 2003 var p-piller med 20 mikrogram EE2 det sjette mest anvendte lægemiddel i Danmark (LMSt, 2003). Ligeledes anvendes østrogenholdige lægemidler til behandling af barnløshed samt som ”carriers” af cytostatika, f.eks. estramustin som er en sammenkobling af østrogen og kvælstofsennepegs gas. Estramustin binder sig til receptorerne i prostatakraftvæv, hvorved den cytotoxiske effekt udøves. Derudover kan en del non-østrogene lægemidler i lighed med andre xenoøstrogener have østrogen virkning. For eksempel har de såkaldte ”designerøstrogener” (SERM⁵⁹-præparater) både har østrogen og antiøstrogen virkning. SERM-præparater anvendes til behandling af knogleskørhed, brystkræft og infertilitet (www.irf.dk Institut for rationel farmaci, maj 2005).

Udledning af naturlige og syntetiske østrogener til miljøet

Hovedparten af de østrogener, der udledes via sanitært spildevand, stammer fra naturlig ekskretion, hvoraf gravide kvinder har den største udskillelse.

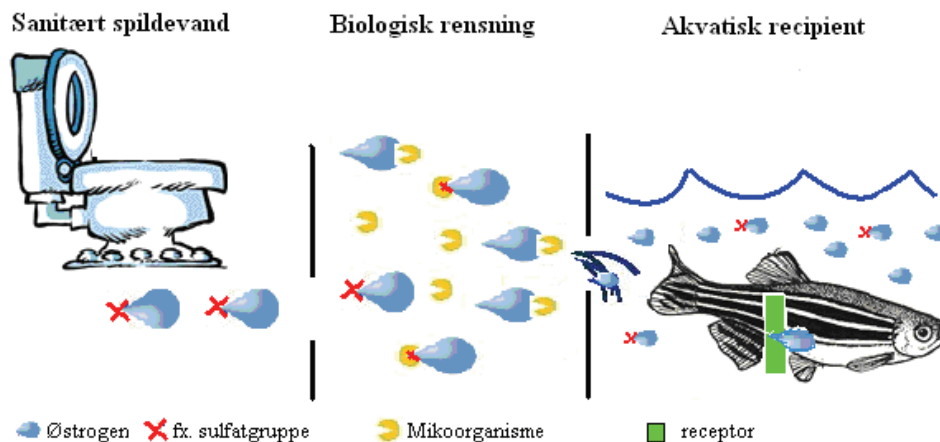
For at lette udskillelsen af østrogener og andre hydrofobe lægemiddelstoffer gennem nyrerne, konjugeres de forinden til en mere vandopløselig og inaktiv form i leveren jf. figur 10. De konjugerede østrogener er ca. 50 gange mere vandopløselige end moderstoffet (Ingerslev *et al.*, 2003b). Efter udskillelse kan der igen ske en tilbagetransformering til moderstoffet, dette sker typisk i renseanlæggets bakterielle processer, men kan formentlig ske allerede i udløbet fra hospitalet.

Koncentrationen af aktive lægemiddelstoffer kan derfor øges nedstrøms i kloaksystemet; omvendt vil en del østrogener blive nedbrudt undervejs eller i renseanlæggets biologiske processer (Ingerslev, 2000; Jensen, 2002).

⁵⁸ 17 β -østradiol er syntetisk fremstillet og identisk med det naturlige hormon Østradiol.

⁵⁹ Selektive Estrogen Receptor Modulating. Præparat f.eks. Clomifen, Tamoxifen m.fl.

Østrogener nedbrydelighed varierer, og E2 og E3 nedbrydes lettere end E1 og EE2 (Kjølholt *et al.*, 2004). Tilstedeværelse af ilt øger nedbrydningshastigheden, her er halverings-tiden for E1 ca. 3 dage, for E2 2,8 dage og for EE2 28 dage (Christiansen *et al.*, 2002). De østrogener, der ikke nedbrydes i renseanlægget eller adsorberes til slam, vil ende i recipienten og medføre risiko for effekter på akvatiske organismer.



Figur 10. Efter østrogenet har udøvet sin virkning i kroppen, inaktiveres det i leveren ved, at der tilføjes fx en sulfat-, glukoronid- eller hydroxylsyregruppe. Derved øges vandopløseligheden og udskillelsen foregår lettere gennem nyrerne. I renseanlæggets biologiske proces kan mikroorganismer fraspalte denne gruppe og genaktivere østrogenet til aktiv form, som ved udledning til recipienten kan aktivere den østrogene receptor i fisk. Billedet er udarbejdet efter ide fra Andersen, 2002.

Østrogene effekter på fisk

Østrogener kan interagere med hormonsystemet på fisk på mange måder. Forstyrrelser kan være hæmmet gonadeudvikling, spermobilitet og fertiliseringshastighed, nedsat hypofysehormonproduktion m.m. I kapitel 5 er zebrafisk eksponeret for hospitalsspildevand og efterfølgende undersøgt for effekter i form af hhv. ændret kønsratio og vitellogenin-produktion.

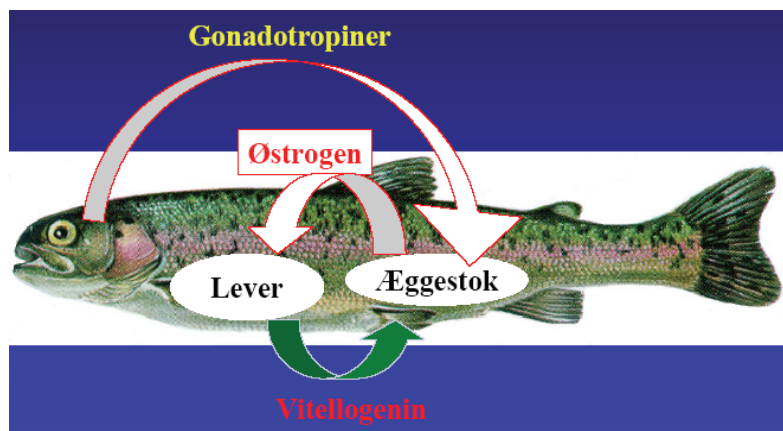
Kønsratio

For zebrafisk gælder det særlige, at de fra starten er hermafroditter. Gonaderne begynder at udvikle sig til ovarier omkring 10-12 dage efter de er klækket (days post hatch, herefter dph). Udvikling af ovarierne fortsætter indtil 23-25 dph, hvorefter kønsdifferentieringen til hhv. æggestokke og testikler begynder. I naturlige miljøer vil ca. 50 % udvikle æggestokke. Hos de resterende 50 % vil æggestokkene degenerere og transformeres til testikler. Kønsratioen kan variere, men ligger typisk i forholdet 40:60 (Andersen *et al.*, 2000a). De mest kritiske stadier er fra 20 dph. til 40 dph, hvorefter kønsdifferentieringen er afsluttet. Fiskene er kønsmodne efter ca. 60 dph.

Ved tilstedeværelse af østrogene stoffer kan kønsdifferentieringen påvirkes i retning af et overtal af hunner. Kønsbestemmelse er derfor et vigtigt end-point i vurderingen af, om hospitalsspildevandet indeholder østrogene stoffer.

Vitellogenin

Vitellogenin (VTG) er et æggeblommeprotein der syntetiseres i leveren hos alle æglæggende dyr. VTG-produktionen styres af de overordnede kønshormoner, gonadotropiner (figur 11). Vitellogenin dannes normalt kun i hunner, men produktionen kan induceres i hanner, hvis de eksponeres for østrogen. Det kvantitative indhold af VTG i for eksempel hanfisk kan derfor anvendes som biomarkør for en eventuel østrogen påvirkning.



Figur 11. Gonadotropiner styrer VTG-produktionen ved at påvirke ovariet til at danne østrogen. Østrogeten føres via blodbanen til leveren, hvor det aktiverer østrogenreceptorerne, som herefter inducerer leveren til at danne VTG. Fra leveren transporteres det dannede VTG tilbage til ovariet. I æggene omdannes VTG til blommeprøteiner, der fungerer som næringskilde for fiskelarven. (Ladegaard-Pedersen og Pedersen, 1999). Billedet viser en regnbueørred og stammer fra Det Strategiske Miljøforskningsprogram nr. 40, dec. 1999.

Østrogeners forekomst i miljøet

Opmærksomhed på lægemidlers østrogene effekter begyndte i England i slutningen af firserne, da der blev observeret en høj rate af tvekönnede fisk i akvatiske miljøer. Den engelske professor John Sumpter fra Brunell Universitet foretog efterfølgende *in situ*-undersøgelser af regnbueørreder i 3 engelske floder. Undersøgelsen viste feminisering af regnbueørrederne bl.a. i form af forhøjet VTG. I alle floder faldt effektraten nedstrøms, proportionalt med renheden af vandet (Sumpter, 1995). Årsagen til feminiseringen blev ikke klarlagt, men hidtil havde østrogenlignende industri- og husholdningskemikalier været mistænkt. Imidlertid var der ikke tilledning af industrielt spildevand i nærheden, og forskerne fik mistanke om, at naturlige østrogen samt rester af østrogene lægemidler kunne være medvirkende årsag (Sumpter, 1995). Laboratorieforsøg viste feminiserende effekt på fisk i betydelig lavere koncentrationer end de, der var fundet i spildevandsudløb, og samtidig viste undersøgelser, at såvel naturlige som syntetiske østrogen passerede renseanlæg i højere koncentrationer end de effektgivende (Bjerregaard og Korsgaard, 1999). I England er der i dag observeret områder, hvor der er set feminiserende effekter på samtlige af de undersøgte hanner. I EU-regi er der udført lignende undersøgelser i andre lande, som bekræfter de engelske undersøgelser, dog har frekvensen af effekter været mindre. Der er ligeledes set feminisering af hanfisk i danske vandløb, og frekvensen af skader ligger på niveau med andre europæiske observationer (Christiansen og Plesner, 2001).

Den mest omtalte danske undersøgelse stammer fra Århus Amt, hvor hanskaller fra tre spildevandsbelastede vandløb, havde forhøjet VTG-produktion og skader i form af intersex (udvikling af ægceller i testiklerne) og vakuolisering⁶⁰ i testiklerne.

Det er yderst vanskeligt at klarlægge direkte årsagssammenhænge; især ved *in situ*-tests, da der er mange faktorer, som spiller ind, herunder forskel i recipientens biotiske og abiotiske forhold og sammensætningen af det spildevand der udledes.

Østrogenerens potentitet

Ud over naturlige og syntetiske østrogener fra lægemidler udledes også industrielle xeno-østrogener som f.eks. Bisphenol A, Nonylphenol og phthalater via sanitært spildevand. Phthalater, herunder DEHP, er miljøskadelige stoffer, der er mistænkt for at have såvel østrogener som antiandrogene samt kræftfremkaldende egenskaber. Phthalater forekommer i mange typer af plastprodukter, rengøringsmidler og medicinsk udstyr⁶¹. De fleste hospitaler har desuden vinylgulve, hvorfra der kan ske en udvaskning til spildevandet. I bilag 17 er DEHP's miljøskadelige potentiale samt tidligere målinger i hospitalsspildevand uddybet.

De senere års forskning omkring østrogener effekter har imidlertid øget mistanken til de naturlige og syntetiske østrogener. For at sætte de nævnte stoffers potentitet i perspektiv er der i tabel 7 sammenfattet data fra en række tidligere effektstudier på fisk.

Tabel 7. NOEC⁶² og LOEC koncentrationsniveauer fra tidligere eksponeringsforsøg med fisk. a: Ingen koncentrationer mellem 1 og 10 ng/l. b: Lavest kørte konc. c: Ingen respons i de valgte konc. - = Kendes ikke. Kilder: Metcalfe *et al.*, 2001; Christiansen *et al.*, 2002; Nash *et al.*, 2004, OECD, 2004a

Teststof	NOEC ng/l	LOEC ng/l	LOEC ng/l	LOEC ng/l	LOEC ng/l
	Intersex	Intersex	VTG	Ændret kønsratio	Nedsat vækst
17 α -ethinylestradiol (EE2)	<0,1	0,1	0,1	0,1-15	< 10
17 β -østradiol (E2)	1	10 (a)	< 4,7	10	10, 50 og 100
Østron (E1)	< 10	10 (b)	3.2 – 50	1000	318
Østriol (E3)	100	1000	600	22 000	-
Bisphenol A	< 10 000	10 000	40 – 70 000	-	16 000
Nonylphenol (NP)	50 000	100 000	1 – 5000	-	-
DEHP	Neg (c)	Neg (c)	3000	-	-

Af tabellen fremgår det, at det syntetiske hormon EE2 er mest potent og kan forårsage intersex, forhøjet VTG samt ændringer i kønsratioen ved koncentrationer på kun 0,1 ng/l.

Der er observeret intersex ved samme LOEC for hhv. E1 og E2 (10 ng/l), men andre studier har vist, at E1 er 3-5 gange mindre potent end E2 (Christiansen *et al.*, 2002).

E3 er det mindst potente af de fire østrogener. En rangering af stoffernes potentitet over for intersex-effekter bliver således: EE2>E2>E1>E3>BA>NP>DEHP.

⁶⁰ Dannelse af membranafgrænsende hulrum i cellerne.

⁶¹ Der anvendes årligt ca. 300 ton Phthalater til medicinsk udstyr.

⁶² NOEC= No Observed Effect Concentration. LOEC= Lowest observed effect concentration.

For VTG er effektgrænsen mindre, men igen er EE2 mest potent. Der er overlap mellem effektkoncentrationerne for E1 og E2. E1 ligger fra 3,2 til 50 ng/l og for E2 på 4,7 ng/l.

For kønsratio ses effekt ved eksponering med EE2 i koncentrationer ned til 0,1 ng/l. For både kønsratio og nedsat vækst rangerer østrogenernes potentitet: EE2>E2>E1>E3.

For industristofferne, NP og BA, ligger effektkoncentrationerne for intersex en faktor 10 til 100 gange højere end for det mindst potente østrogen. For DEHP viser nye undersøgelser VTG-induktion ved 3000 ng/l (Petersen GI., pers. komm., 2005)⁶³.

Østrogener i spildevand

For et typisk dansk renseanlæg skønnes oprensningsprocenten for østrogener at ligge på mellem 75 og 97 %. En undersøgelse af østrogener i udløb fra 19 danske renseanlæg viste imidlertid, at det ikke er tilstrækkeligt til at udelukke risikoen for effekter. Anlæggene repræsenterede alle landets amter og anlægstyper. I 15 udløbsprøver blev der detekteret østrogener over effektgrænserne for kønsforstyrrelser på fisk (Ingerslev *et al.*, 2003b). Et studie af E1, E2, EE2 i ind- og udløbsspildevand fra hhv. Avedøre og Usserød renseanlæg viste, at udløbskoncentrationerne på trods af en reduktion i begge renseanlæg også her lå over effektgrænsen for kønsforstyrrelser på fisk (Kjølholt *et al.*, 2004). De kvantitativt målte koncentrationer i udløbet fra Avedøre lå på op til 63 ng/l for E1, 11 ng/l for E2 og 7 ng/l for EE2. Til sammenligning er der i udenlandske studier målt op til 70 ng/l for E1, 64 ng/l for E2, 18 ng/l for E3 og for EE2 typisk mellem 0,5 og 7 ng/l (enkelte gange dog helt op til 50 ng/l for EE2) (Ternes *et al.*, 1999). Niveaue i Danmark ligger således tæt op ad de koncentrationer, der måles i udløb i resten af Europa (Andersen *et al.*, 2002; Ingerslev *et al.*, 2003a). Ens for de målte koncentrationer er, at de alle ligger over effektgrænsen for østrogen påvirkning af fisk jf. tabel 7.

De fleste undersøgelser omkring østrogener i miljøet er udført vha. *in vitro*-målinger, for eksempel YES assay, som også er anvendt i dette projekt. Den østrogene aktivitet beregnes teoretisk ud fra en standardkurve af 17 β -østradiol og udtrykkes i 17 β -østradiol ækvivalenter (EEQ) (uddybes i kapitel 5).

Udenlandske YES-assay målinger på rått spildevand varierer fra 0,6 – 163 ng/l EEQ (Kinnberg, 2003). I Sverige viser en undersøgelse af 20 renseanlæg en aktivitet mellem 1-30 ng/l EEQ i indløb og 0,1 og 15 ng/l EEQ i udløb. Fjernelsesgraden varierede fra 0-99 %, og der blev fundet østrogen aktivitet 3.5-35 km nedstrøms et renseanlæg (Svenson *et al.*, 2003). I Danmark er der for nyligt udført en omfattende kortlægning af den østrogene aktivitet i en række danske vandmiljøer og renseanlæg. I undersøgelsen blev der observeret østrogen aktivitet i udløb fra 24 ud af 36 renseanlæg (68 %). I indløb lå aktiviteten mellem 20 - 90 ng/l EEQ og i udløb mellem 0,1 og 54,7 ng/l EEQ. Gennemsnittet for alle udløbsprøver var 5-10 ng/l EEQ (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2005). Miljøstyrelsen har på baggrund af disse målinger udtalt, at den observerede østrogene aktivitet næppe vil betyde effekter i ferskvandsmiljøer. Det er dog i klar modstrid med tidligere effektstudier, hvor der er set kønsforstyrrelser på fisk fra 4,7 ng/l E2.

Der eksisterer så vidt vides ingen tidligere undersøgelser, hverken af hospitalsspildevands indhold af østrogener eller østrogene potentiale.

⁶³ Multigenerationsstudie med Di (2-ethylhexyl) phthalater på Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) 2005.

Kapitel 5 – Undersøgelse af hospitalsspildevand

Som de forrige kapitler har redegjort for, er hospitalsspildevand yderst komplekst, og flere undersøgelser viser, at spildevandet kan indeholde mange forskellige lægemiddeltyper, som potentielt kan udgøre en risiko for genotoksiske og østrogene effekter. Viden om effekter af hospitalsspildevand er i dag yderst begrænset, så for at afklare problemformuleringens første del om, ”i hvilken grad udgør hospitaler en kilde til udledning af sanitært spildevand med genotoksisk og østrogen potentiale”, er der udført en række test på sanitært spildevand fra Hvidovre Hospital.

Kapitlet indledes med den praktiske del af spildevandsprøveindsamlingen samt spildevandets samlede karakteristik. Undersøgelsen er i to dele, hvoraf første del omhandler spildevandets toksiske niveau samt genotoksiske potentiale. Anden del omhandler spildevandets totale østrogene aktivitet samt *in vivo*-forsøg til detektion af østrogene stoffer. Hver del afsluttes med en samlet diskussion/delkonklusion af teori og empiri fra kap. 4 og de udførte forsøg.

Hvidovre Hospital

Hvidovre Hospital blev indviet i 1976 og er dermed et af landets yngste hospitaler. I 1995 blev HH en del af Hovedstadens Sygehusfælleskab (H:S). Ved indførelse af strukturreformen bliver H:S nedlagt. Det er ikke undersøgt, hvilke betydning dette vil få for den videre drift af HH. H:S har siden 1999 udarbejdet grønne regnskaber om forbrug af varme, vand, el, rengøringsmidler⁶⁴ samt genbrug af materialer, men spildevand er ikke nævnt. HH er et af landets største hospitaler med ca. 3.500 ansatte og ca. 800 sengepladser. Der behandles/undersøges årligt ca. 535.000 patienter, hvoraf ca. 261.000 er sengeliggende, 223.500 er ambulante patienter og ca. 40.000 er skadestuepatienter. Der foretages dagligt ca. 70 operationer, hvilket svarer til ca. 25.550 operationer årligt. HH tilbyder specialbehandlinger inden for en række områder og varetager dermed behandling af borgere fra andre landsdele, f.eks. varetager infektionsmedicinsk afdeling op mod halvdelen af de danske HIV- og AIDS-patienter. Derudover tilbyder HH fertilitetsbehandling og fødselshjælp. Der fødes i gennemsnit 14 børn på HH om dagen, svarende til 5.110 børn om året. (<http://www.hvidovre-hospital.dk/hvidovre.nsf>).

Sengeafsnit på HH

Hospitalet er i 3 plan med et samlet etageareal på ca. 300.000 m². Stueetagen indeholder ambulatorie- og behandlingsafdelinger. I underetagen findes teknisk service og forsyningsafdelinger, centralkøkken, personalegarderober samt parkeringskælder⁶⁵. Derudover forefindes der analyse og forskningslaboratorier m.m. på HH. Hospitalets sengeafsnit er fordelt på fire hovedbygninger (herefter benævnt centre; hhv. C1, C2, C3 og C4). Hvert center er delt op i fire sengeafsnit med 58 sengepladser fordelt på fire-, to- og enmandsstuer, hvortil der er tilknyttet 1 toilet- og baderum. Fordeling af samtlige afdelinger for de fire sengeafsnit fremgår af tabel 8.

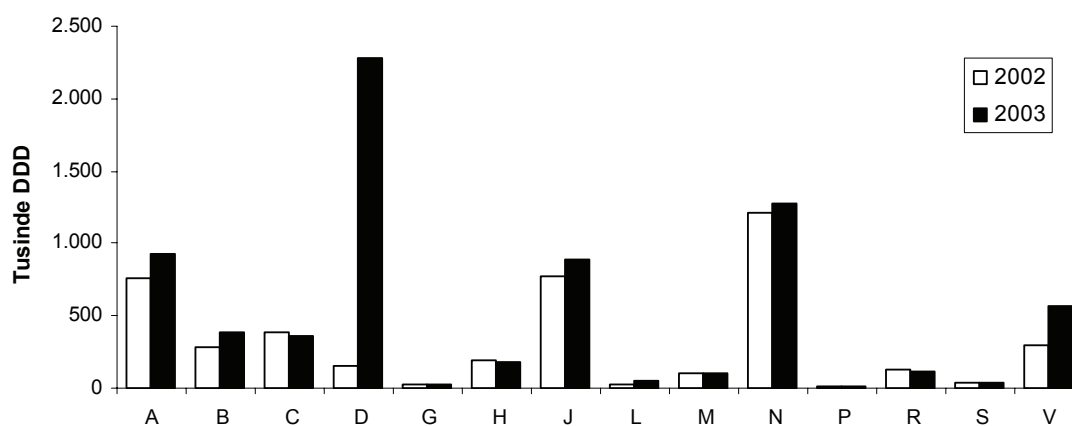
⁶⁴ I 2002 anvendte HH 18.000 liter rengøringsmidler. Tilsammen på de øvrige fem hospitaler i HS blev der anvendt ca. 135.000 liter.

⁶⁵ I P-kælderen er der plads til ca. 750 biler. Det betyder, at der samtidig er udledning af benzin og olie via spildevandet til de fire brønde fra hospitalet.

Tabel 8. Afdelingsoversigt for de fire centre C1, C2, C3 og C4. Afdelinger, som primært varetager behandling af gravide samt andre kvinder i hormonel behandling, er markeret med rødt. Der kan være afdelinger med samme benævnelse, alle er medtaget for at få et indtryk af aktivitetsniveauet.

Brønd S1 – Center 4	Brønd S2 – Center 3	Brønd S3 – Center 2	Brønd S4 – Center 1
Gynækologisk afd.	Gastroenhed	Medicinske afsnit.	Apopleksi
Svangre afd.	Gastroenhed	Lungemedicinsk afd.	Hjerneskade
Obstetrik/Barsel	Gastroenhed	Ortopædkirurgi	Kardiologi
Børneamb.	Ortopædkirurgi	Reumatologi	Infektionsmedicin
Børneafdeling afd.	Geriatrici	Socialrådgiver	Kardiologi
Børnemodtagelse	Geriatrisk - daghospital.	Fysioterapi	Kardiologi
Fødegang	Geriatrisk -team	Ergoterapi	Kapel
Intensiv terapi	Ortopædkirurgisk dagafsnit	Reumatologisk afd.	Auditorium
Skadestue/Akut modt.	Ambulant fødeklinik	Apopleksi amb.	Infektionsmedicinsk amb
Smerteklinik	MR-afdeling	Klin.fys./nuklearmedicin	Administration
Blodbank	Røntgen afd.	EEG- laboratorier	Alkoholenhed
Neonatalafd.	Endoskopi	Holter laboratorium	
Øre/næse/hals klinik	Ortopædkirurgisk amb.	Kardiologisk amb.	
Gynækologisk amb.	Klinisk Biokemisk afd.	Neurohabilitering	
Øjenklinik			
Endokrinologi			
Diætisk			
Osteoporose			
Fodterapi			
Fødeklinik			
Opvågning			
Hudklinik			
Gastroenhed			
Ultralyd			
Svangre amb.			
Imminensklinik			
Fertilitetsklinik			

Forbrug af ATC-grupper på HH



Figur 12. Forbrug af ATC-grupper på HH i 2003. Som det fremgår, udgør gruppe D det største forbrug, og gruppe N det næststørste med 1.3 mio. DDD. Forbruget af gruppe A og J ligger på lidt under en mio. DDD. De resterende lægemiddelgrupper blev anvendt i mængder under 500.000 DDD. Kilde: Udarbejdet ud fra data tilsendt fra LIC, 2004

Som det ses i figur 12, er hudmidler dominerende og udgør ca. 2,3 mio. DDD (LIC, 2004). Gruppe D indeholder kemoterapeutiske stoffer, fungicider, glukokortikoider, sølvforbindelser m.m., som alle er potentielt miljøskadelige stoffer ved udledning til miljøet. Det undrede, at forbruget af gruppe D var steget så markant på kun et år (bilag 3, tabel 20). For at undersøge om der var tale om en tastefejl, blev omsætningen sammenlignet. Her sås et fald fra 550.000 kr. til 450.000 kr. i samme periode. Ved kontakt til HH var der heller intet der understøttede den voldsomme stigning. Ved kontakt til lægemiddelinformationscentralen (LIC) blev det oplyst, at DDD-systemet for hudmidler blev ændret i 2003 og derfor ikke er sammenligneligt med de øvrige lægemiddelgrupper (Mikkelsen C., pers. komm., 2005). På grund af disse uklarheder antages det, at forbruget af gruppe D er nogenlunde uændret fra 2002. Dermed udgør CNS-midler (N) det største forbrug på HH. Den samlede rangering var: N>A>J>V>B>C>H>D>R>M>L>S>G>P (LIC, 2004).

Psykofarmaka og smertestillende midler fra gruppe N udgør hovedparten af de anvendte lægemidler inden for hospitalssektoren (bilag 2, tabel 14). Psykofarmaka anvendes overvejende på psykiatriske afdelinger. På HH er denne afdeling lokaliseret separat fra hospitalet og afleder ikke spildevand til de brønde, hvorfra der er udtaget spildevandsprøver. Det dominerende forbrug på selve hospitalet formodes derfor ud fra dette, tilgængelige data samt et groft skøn at ligge indenfor grupperne fordøjelses-/stofskiftemidler (A) efterfulgt af antibiotika (J) og smertestillende midler fra gruppe N.

Særlige afdelinger med afløb til det sanitære spildevand

Radioaktive lægemidler anvendes på klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling. Afdelingen har et godkendt isotoplaboratorium med 2 godkendte isotop afløb⁶⁶. Herfra ledes spildevandet via særskilte rør til et samle bassin under center 2. Fra samle bassinet pumpes spildevandet med det øvrige sanitære spildevand til det offentlige kloaksystem. I samle bassinet vil der være en vis opholdstid og fortynding, inden det ledes videre til det offentlige kloaksystem. Den største udledning forventes at ske om formiddagen, hvor aktiviteter med radioaktive lægemidler er størst, men der vil ske en kontinuerlig udskillelse fra sengeliggende patienter. Udskillelsen sker derfor ikke nødvendigvis på center 2, og der vil også være risiko for radioaktivitet i spildevand fra de øvrige tre centre.

Spildevand

Det årlige vandforbrug ligger på knap 120.000 m³, hvilket svarer til ca. 330 m³ pr. døgn, og den årlige spildevandsproduktion er i cirka samme størrelsesorden. Størstedelen er sanitært spildevand fra sengeafsnittene. I brøndene samles processpildevand og sanitært spildevand. Regnvand opsamles og ledes om vinteren via egne rør til brøndene, men om sommeren anvendes det til havevanding. Spildevandet vil derfor være mere koncentreret i sommerperioden, hvor der ikke sker en fortynding med regn- og drænvand.

Fra hvert center ledes det sanitære spildevand til samle bassiner i hospitalets kælder. Hvert bassin har et volumen på ca. 2 m³. Når bassinerne er fyldt, pumpes en del af spildevandet automatisk videre fra hvert center til fire separate brønde, hhv. S1, S2, S3 og S4, hvorfra der er indsamlet spildevandsprøver.

⁶⁶ Afløb, hvor spildevandet ledes særskilt fra det øvrige spildevand, inden udløb til det offentlige kloaksystem.

Bassinerne tømmes aldrig helt, da pumperne standser ca. 0,2 meter fra bunden. Der vil derfor ske en slamophobning i bassinerne, som sammen med spildevandets høje indhold af næringsstoffer, relativt høje temperatur og luftfugtighed giver gunstige vækstbetingelser for mange patogene bakterier. Som der tidligere er redegjort for, er indholdet af antibiotika i hospitalsspildevand højt. Der vil derfor være en øget risiko for udvikling af resistente bakterier i pumpesumpen på grund af selektionstrykket. Ifølge hospitalets tekniske souschef tages der ingen særlige forholdsregler ved evt. arbejde med defekte pumper, rør eller lign. Heller ikke isotopafløbets faldstamme var synligt mærket⁶⁷, og der forelå ingen oplysninger om, at dette rør var særlig risikabelt at arbejde med.

Indsamling af hospitalsspildevand

Indsamling af spildevandsprøver kan tages direkte fra bassinerne, men på grund af øget risiko ved arbejde ved bassinerne blev de taget direkte fra brøndene på Kettegårdsallé jf. figur 13.

På grund af variation i toiletbesøg over hele døgnet vil udskillelse af medicinrester ligeledes variere over hele døgnet, men ifølge tidligere studier, er udskillelsen størst om morgenen, hvor urinen er mest koncentreret. Alle prøver er udtaget i tidsrummet kl. 8.30 – 12.30. Så vidt muligt, blev prøverne udtaget i et pumpeinterval. En døgnproportional indsamling ville være mest optimal, men af praktiske grunde er prøverne udtaget som stikprøver på tilfældige dage. En vis variation i sammensætningen kan derfor ikke udelukkes.

På grund af blodklumper, toilet papir m.m. blev prøverne grovsiet inden ophældning på dunke. For at undgå unødigt kontakt med spildevandet blev det opblandet og fordelt direkte på udtagningsstedet.

Prøverne blev umiddelbart efter prøveoptagning transporteret i køletasker til hhv. RUC eller DHI og nedfrosset ved -20 °C. Temperatur og pH blev målt for hver prøveindsamling. Data fremgår af bilag 7.



Figur 13. Prøveindsamling fra brønd S1 ved center 4. Opblandingen foregik ved at udtage 2 liter ad gangen, ophælde til 10 liters dunk, ryste grundigt og derefter fordele jævnt ud på mindre dunke ad flere omgange.

⁶⁷ Krav jf. BEK nr. 954 23. okt. 2000 om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse, laboratorier.

Karakterisering af hospitalsspildevand

Mikroorganismers nedbrydning af biologisk organisk stof foregår primært ved respiration. Et stort indhold af iltforbrugende og toksiske stoffer kan derfor betyde forringelse af renseanlæggets biologiske processer. Ved at måle det biologiske iltforbrug over fem døgn, BI5, samt det kemiske iltforbrug, COD, fås et billede af spildevandets samlede belastning med organisk materiale. I forbindelse med en undersøgelse af antibiotikaresistente bakterier i spildevand fra HH foretog DHI en række målinger for at klarlægge spildevandets samlede karakter (Lynettefællesskabet, 2004a). For at vurdere eventuelle afvigelser i forhold til husspildevand, er disse målinger i tabel 9 sammenholdt med Miljøstyrelsens retningslinjer for forventet koncentrationsniveau i almindeligt husspildevand (Mst, 1997)

Fosfor og kvælstofindholdet ligger tæt på niveauet for husspildevand. Det lave fosforindhold kan skyldes, at der ikke er vaskeri på HH.

BI5 ligger lidt højere, hvorimod indholdet af suspenderet stof (SS) ligger en del højere end for husspildevand. Det høje indhold af suspenderet stof hænger godt sammen med det visuelle indtryk ved prøvetagningen, og at der er målt på det rå spildevand før fortynding med det øvrige hospitalsspildevand. Det høje SS kan dog medføre slamophobning og på sigt give mekaniske problemer og utætheder i kloaksystemet, som igen kan give anledning til nedsivning til grundvandet.

Indholdet af COD ligger højt sammenlignet med husspildevand. Det indikerer, at spildevandet belaster renseanlægget med et højt indhold af organisk stof.

Tabel 9. Gennemsnitsindhold af SS, BI5, COD, kvælstof og fosfor i tolv prøver udtaget en gang pr. måned i perioden okt. 2003 – okt. 2004. Målingerne er udført på blandingsprøver af sanitært spildevand fra HH fra hhv. center 1, 2, 3 og 4. Ligeledes ses det forventede indhold i husspildevand jf. Miljøstyrelsens retningslinjer. Kilde: Data tilsendt fra DHI; Mst, 1997.

Parameter mg/l	Gns.indhold af 12 prøver på HH	Forventet indhold i husspildevand
SS	403	300
BI5	298	260
COD(Cr)	841	630
Nitrogen, total	59,3	69
Fosfor, total	12,9	13

Del 1 - Genotoksiske effekter

Denne del omhandler de undersøgelser, der er udført for at klarlægge projektets problemformulering om, hvorvidt hospitalsspildevand indeholder substanser, der kan forårsage genotoksiske effekter. Undersøgelserne er udført vha. *Allium*-testen.

***Allium*-test**

Allium-testen er en cytogenetisk korttidstest, som blev præsenteret første gang i 1938 af en svensk forsker, Levan. I 1985 blev testen introduceret som standardtest til screening af toksiske stoffer i komplekse medier (Fiskesjö, 1985). Testprincippet bygger på eksponering af *Allium cepa*-rodspidser. Ved forekomst af toksiske stoffer vil rodvæksten hæmmes, og hæmnin-gen anvendes som udtryk for det toksiske niveau. Ligeledes kan der ved forekomst af genotoksiske stoffer observeres kromosomaberrationer i en eller flere faser af løgets mitose. I eukaryote celler beskyttes DNA'et af en kernemembran, men i mitosen opløses den for at cellen kan dele sig. Kromosomerne er synlige i denne fase og kan ses vha. mikroskopi. Eventuelle aberrationer anvendes som udtryk for spildevandets genotoksiske påvirkning.

Testen kan udføres uden nogen form for forbehandling af prøverne, hvilket gør den egnet til undersøgelse af komplekse spildevandsblandinger fra f.eks. virksomheder, renseanlæg spildevandsbelastede miljømatricer m.v. Testen har samtidig høj følsomhed og pålidelighed (Rank og Nielsen, 1998). Testen kan ligeledes anvendes til test af enkeltstoffer, og er tidligere anvendt på hhv. de blodtryksdæmpende midler Esidrex og Adelphane (ATC grp. C) samt det muskelafslappende middel Paparverin (ATC-grp A). Alle lægemidler viste effekt i form af koncentrationsafhængig væksthæmning og metafase/anafase kromosomaberrationer (Nielsen, 1996).

I dette projekt anvendes en modificeret udgave af den oprindelige *Allium*-test, som er udviklet af Jette Rank og Mette Hviid Nielsen fra Roskilde Universitets Center (Rank *et al.*, 1993). Metoden er forenklet ved, at der scores aberrationer i færre faser af mitosen, end der foreskrives i den oprindelige metode af Fiskesjö (1985) (Rank, 2003a).

Testprincip

Undersøgelsen udføres i to trin, som indledes med en 96-timers væksthæmningstest for at finde spildevandets toksiske niveau. Ud fra væksthæmningen beregnes EC_{50} -værdien til fastlæggelse af koncentrationsniveauet for den efterfølgende 48-timers genotoksicitetstest. For at undgå akut toksisk påvirkning af cellerne samt sikre et tilstrækkeligt antal celler i deling vælges eksponeringskoncentrationerne, så de ligger under EC_{50} -værdien. Efter eksponering mikroskoperes cellerne og undersøges for eventuelle kromosomskader.

Materialer og metode - væksthæmningstest

Testorganisme

Der er anvendt almindelige stikløg af typen *Allium cepa* (Stuttgarter Riesen). Løgene er dyrket hos Dæhnfelt i Odense. For at sikre optimal rodvækst i testen "hviler" løgene tørt ved 10–15°C i ca. 2-3 måneder før teststart. *Allium cepa*-løg indeholder 16 store kromosomer (Rank og Nielsen, 1998). Der anvendes løg på 3-4 gram og 15-22 mm.

Plastbægre

Eksposering foregår i 370 ml polycarbonat-bægre (figur 14). Løgene anbringes i specielt fremstillede låg, hvori der er indsat slanke glas for at sikre nedadrettet vækst.



Figur 14. Her ses eksposering af løg i forskellige koncentrationer af hospitalsspildevand. Der eksposeres 6 løg pr. koncentration. Billedet stammer fra testudførelsen på RUC.

Statistisk databehandling

For at estimere EC-værdier til den efterfølgende genotoksicitetstest er der lavet regressionsanalyse vha. Newtox-Logstat, som er et statistisk databehandlingsprogram udviklet af Ole Kusk og Helle Andersen fra DTU.

Metode – 96-timers væksthæmningstest

Spildevandet havde ved teststart en pH på 7,8-7,9 og der blev ikke foretaget pH-justering.

For at sikre fri rodsætning fjernes løgenes yderste skal samt bundplade umiddelbart inden anvendelse. Rodspidserne eksposeres 96 timer med spildevand fra hospitalets fire centre.

På grund af manglende kendskab til spildevandets toksiske niveau er testen kørt med et forholdsvist bredt koncentrationsspektrum på hhv.: 5 – 10 – 20 – 100 – 200 og 1000 ml/l. Der anvendes postevand til fortynding af testmediet samt kontrol. For hver spildevandsledning er der forberedt 6 løg pr. koncentration (i alt 156 løg). For at sikre effekt af letnedbrydelige stoffer køres testen semistatistisk med skift af testmedie efter hhv. 24, 48 og 72 timer.

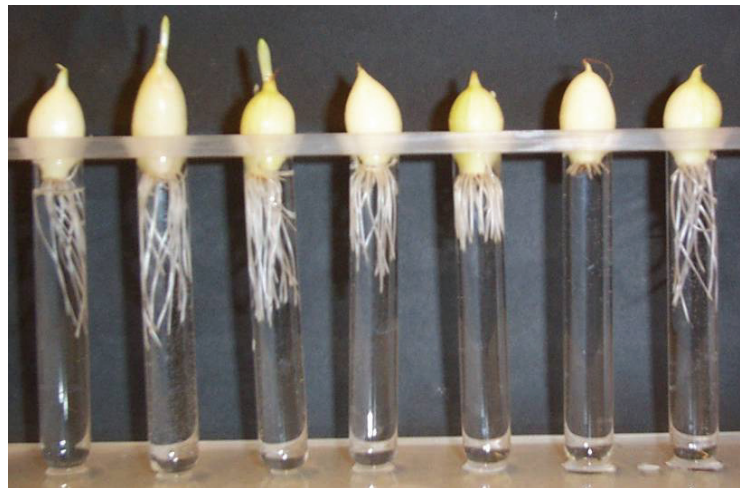
Efter eksposering kasseres løget med kortest rodlængde fra hver koncentration. Rodlængderne på de resterende løg måles i centimeter med 1 decimal. Rødderne undersøges for misfarvninger eller andre morfologiske forandringer, f.eks. snoede eller porøse rødder. Sidstnævnte kan være indikation på toksisk effekt (Nielsen M. pers. komm., 2004).

Resultater - væksthæmningstest

Der blev visuelt observeret følgende indikationer på toksisk påvirkning på løg eksponeret for hospitalsspildevand i koncentrationerne 5 – 10 - 20 – 100 – 200 og 1000 ml/l.

- Snoede rødder blev observeret på løg eksponeret for spildevand fra center 1 og 2 i koncentrationer fra 20 ml/l.
- Snoede rødder blev observeret på løg eksponeret for spildevand fra center 3 og 4 i koncentrationer fra 100 ml/l.
- Let misfarvning af rødderne blev observeret på løg eksponeret for spildevand fra center 1, 2 og 3 i koncentrationer fra 100 ml/l.

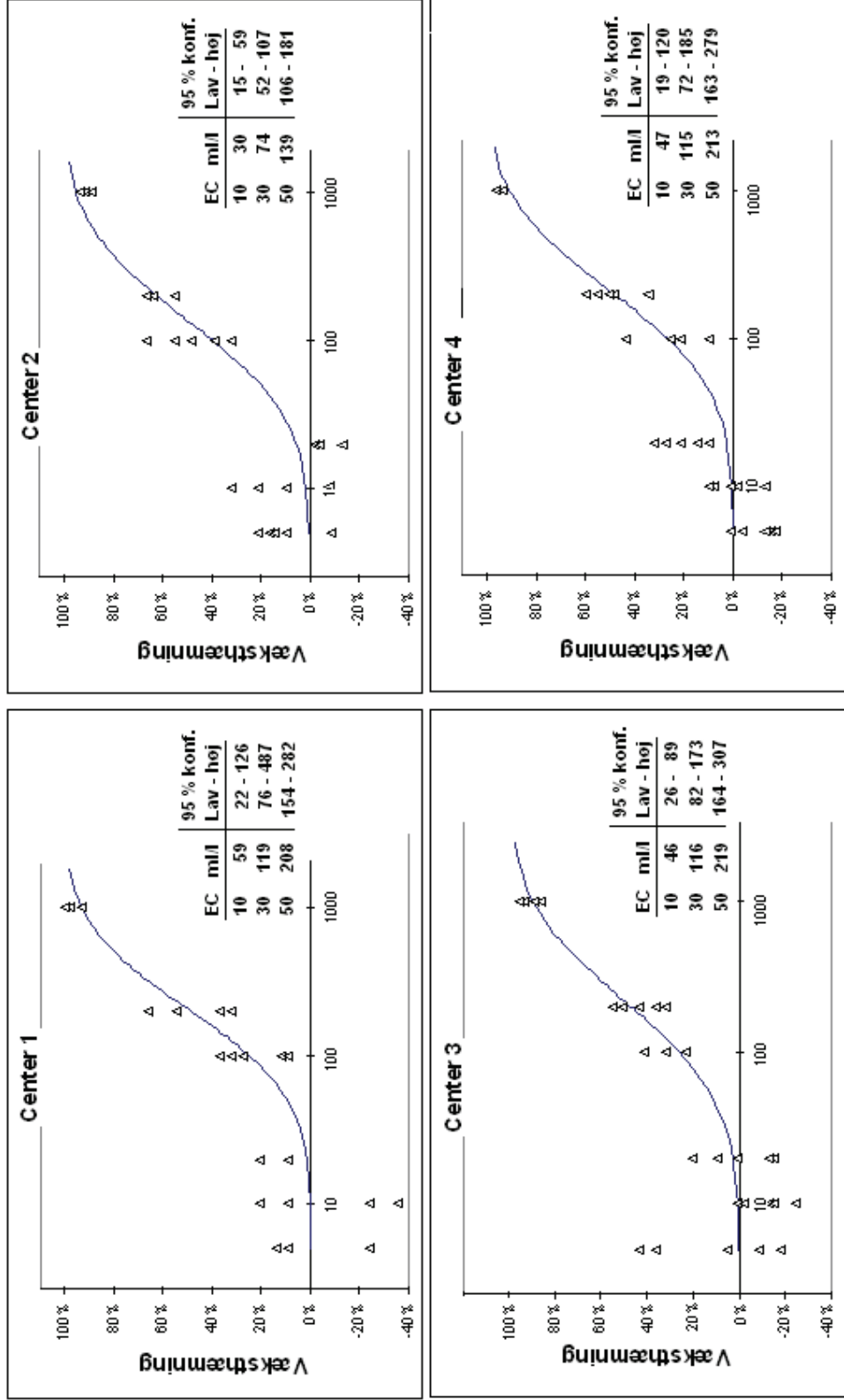
Ved eksponering i 100 % koncentrationen ses næsten total væksthæmning (figur 15 og 16). Rodlængden for nogle eksponerede løg er længere end kontrollen. Det kan skyldes fænomenet hormesis, dvs. en dosis-responssammenhæng, hvor der ved eksponering med toksiske stoffer i lave doser ses en stimulation og ved høje doser en hæmning (Rank J, pers. komm., 2004). Den øgede vækst kan også skyldes en udnyttelse af det høje næringsindhold i spildevandet. For alle testkoncentrationer blev der observeret øget vækst i de laveste koncentrationer i forhold til kontrollen.



Figur 15. Opstilling fra testudførelsen viser et tilfældigt løg fra hver koncentration efter 96 timers eksponering i spildevand fra center 1. Koncentrationsrækken er stigende fra venstre, og kontrollen er placeret længst mod højre. Der ses koncentrationsafhængig vækst.

EC-værdier

I figur 16 ses de tilpassede EC_{50} -værdier ud fra de målte rodlængder. Der ses koncentrationsafhængig væksthæmning for alle fire centre. For center 1, 3 og 4 ligger EC_{50} -værdierne i omtrent samme niveau med koncentrationer mellem 208 og 220 ml/l. Center 2 afviger og udviser størst toksicitet med en EC_{50} -værdi på 139 ml/l. Rådata fremgår af bilag 8.



Figur 16. De tilpassede EC-værdier anvendes som udtryk for spildevandets toksicitet over for *Allium cepa*-løg ved eksponering i spildevand fra center 1, 2, 3 og 4. Kontrollen er sat til 100 %. Koncentrationen på x-aksen er vist i ml/l.

Materiale og metode - genotoksicitetstest

Der anvendes samme testorganisme og eksponeringsmateriale som i væksthæmningstesten.

Statistisk databehandling

Data er behandlet statistisk ud fra Chi-i-anden-test (χ^2 -test).

Kemikalier

Der anvendes postevand til fortynding af testmediet samt til kontrol. Som positiv kontrol fremstilles en 5 mg/l maleinhydrazid opløsning. Fiksering foregår i maceringsopløsning bestående af 45 % eddikesyre og 1 M saltsyre (9:1). Rodspidserne indfarves med en dråbe 2 % Orcein-opløsning i 45 % eddikesyre.

Metode – 48-timers genotoksicitetstest

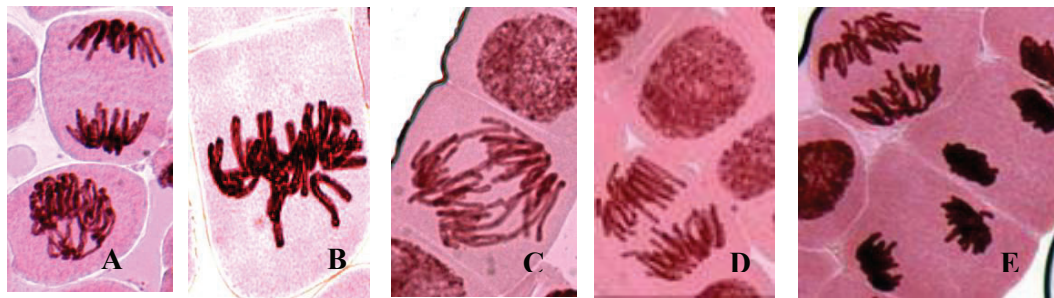
Løgene forberedes som i væksthæmningstesten og sættes til forspiring i postevand 24 timer før teststart. Der fremstilles tre testopløsninger for hvert af de fire centre samt en kontrol og positivkontrol. Da EC-værdien for center 2 ligger en del lavere end de øvrige centre, fremstilles testkoncentrationerne individuelt for hvert center ud fra de estimerede værdier i figur 16. Løgene eksponeres i 48 timer, og testen køres semistatistisk med skift efter 24 timer.

Efter eksponering fjernes løget med den ringeste vækst, og cellerne præpareres. Præparering foregår ved at klippe ca. 1-2 cm af rødderne og overføre dem til reagensglas med marceringsopløsning. Cellerne opvarmes til 50°C og henstår 5 minutter. Tiden er vigtig, da cellerne ellers kan beskadiges. Rodspidserne overføres til objektglas, hvor de yderste 1-2 mm afskæres og indfarves med Orcein. Cellerne fordeles i et tyndt lag og lukkes med et dækglas. Numrene blændes før mikroskopering og prøverne tælles random.

Det mitotiske indeks (antal celler i deling ud af 1.000) tælles og anvendes til at vurdere spildevandets toksiske effekt. Validitetskravet er et mitotisk indeks på 10 pr. 1.000 celler.

Der tælles 1.000 celler pr. løg, dvs. i alt 5.000 celler pr. koncentration. Kromosomaberrationer er observeret på celler i hhv. sen anafase og tidlig telofase.

Forekomst af aberrationer er talt på 100 celler pr. løg, dvs. 500 celler pr. koncentration. I figur 17 ses normale celler i mitosen, hhv. interfase, profase, metafase, anafase og telofase.



Figur 17. A: Nederst ses en celle i tidlig profase og ovenover en celle i sen anafase. B: Celle i metafase. C: Celle i tidlig anafase og øverst en celle i interfase. D: Celle i anafase samt celler i interfase. E: Til venstre ses en celle i interfase og derover en celle i sen anafase. Nederst på E ses igen en celle i sen anafase umiddelbart før telofase. Cellen ovenover er i telofasen. Billederne stammer fra testudførelsen på RUC.

Resultat - Genotoksiske effekter

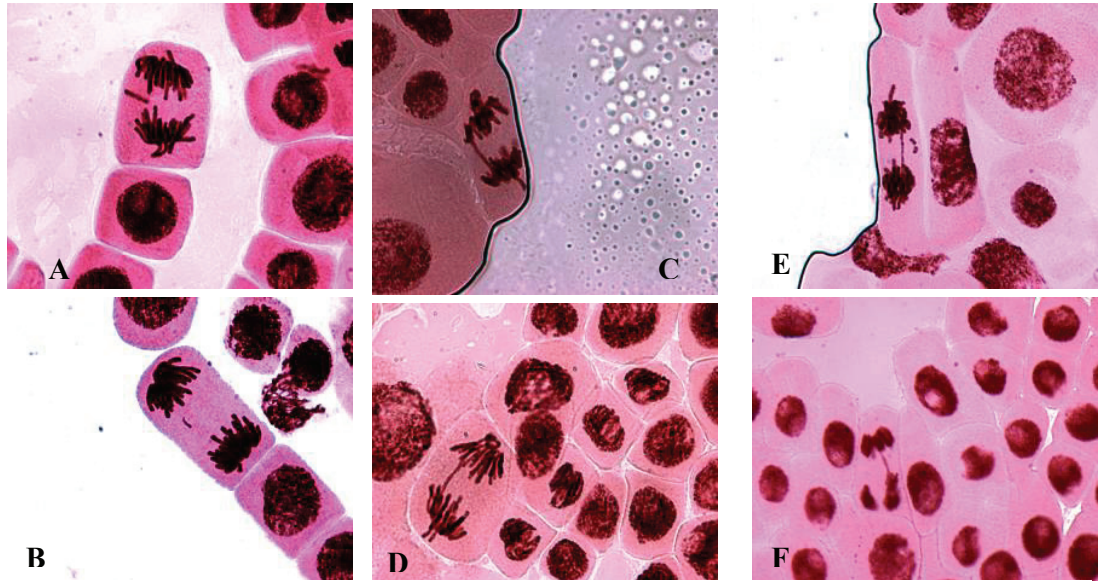
Resultaterne fremgår af tabel 10, hvor det ses, at det mitotiske indeks generelt lå højt og stort set på samme niveau som kontrollen. Dette indikerer, at spildevandet ikke har indvirket akut toksisk på celledelingen. Derimod ses øget incidens af kromosomaberrationer i samtlige test-koncentrationer. Der er registreret aberrationer i følgende 4 kategorier: bro, fragment, bro/fragment og vagrant-aberrationer. Fragmenter indikerer et brud på DNA-molekylet, hvor en bro indikerer inkomplet deling. Vagrante er hele kromosomstykker, der ikke trækkes med i delingen, og det kan være et udtryk for, at spindelmekanismen er beskadiget (Rank J. pers. komm., 2004)

De laveste eksponeringskoncentrationer for hvert center, som viste statistisk signifikans ($P < 0,01$), var 46 ml/l fra centre 3. For alle fire centre var der signifikans ($P < 0,001$) i koncentrationer svarende til EC_{30} -værdierne, som lå fra 74 til 119 ml/l. Ved eksponering i de højeste koncentrationer (EC_{50}) sås derimod et fald i antallet af aberrationer for alle centre. Sidstnævnte kan skyldes en hæmning af mitosen, før den når til hhv. sen anafase og tidlig telofase, hvor aberrationerne er scoret (Rank J. pers. komm., 2004). For eksempel er cytostatika grupperet som antimitotika såkaldte spindelgifte, og i stand til at hæmme mitosen ved at fastlåse meta-fasen. Antimetabolitter er f. eks. lægemidler som Taxol, Vinblastin og Vinkristin.

Der blev observeret alle typer kromosomaberrationer for alle centre, men ikke i alle koncentrationer. Figur 18 viser et udpluk af de kromosomaberrationer, der blev observeret. Der blev ligeledes observeret en del mikrokerner samt tripolære mitoser. Disse er dog ikke optalt systematisk. Data, fordeling af aberrationer samt en poster præsentation over resultaterne fremgår af bilag 9 figur 40.

Tabel 10. Antal aberrationer på *Allium cepa*-rodceller efter 48 timers eksponering. Aberrationer er talt på 100 celler pr. løg ~ 500 celler pr. koncentration. Symbolerne ** og *** refererer til hhv. $P < 0,01$ og $P < 0,001$. MH= Maleinhydrazid

Prøve	EC-værdi	Konc. ml/l	Mitotisk index	Bro	Fragment	Bro + frag.	Vagrant	Total	% Abr.	P
Postevand			102	0	5	0	7	12	2,4	
MH			69	15	68	6	37	126	25,2	***
Center 1	EC_{10}	53	99	1	6	0	10	17	3,4	NS
	EC_{30}	119	111	10	14	3	8	35	7,0	***
	EC_{50}	208	136	3	7	2	10	22	4,4	NS
Center 2	EC_{10}	30	132	4	5	2	8	19	3,8	NS
	EC_{30}	74	111	5	10	0	21	36	7,2	***
	EC_{50}	139	108	3	5	0	11	19	3,8	NS
Center 3	EC_{10}	46	143	6	7	2	16	31	6,2	**
	EC_{30}	116	108	12	9	2	23	46	9,2	***
	EC_{50}	220	109	0	8	0	11	19	3,8	NS
Center 4	EC_{10}	47	100	2	10	0	10	22	4,4	NS
	EC_{30}	115	126	10	16	4	15	45	9,0	***
	EC_{50}	213	121	6	9	2	11	28	5,6	**



Figur 18. Her ses nogle kromosomaberrationer, som blev observeret i sen anafase og tidlig telofase efter 48 timers eksponering med hospitalsspildevand. A: Celle med en vagrant. B: Celle med en fragmentaberration. C og D: Celler med brodannelse. E: Celle med såvel bro og fragment aberration. F Celle med bro, som tillige er delt i tre dele. Celler som disse er scoret som bro og fragment aberration. Billederne stammer fra testudførelsen på RUC.

Diskussion/delkonklusion - genotoksiske lægemidler og effekter

Ved væksthæmningstesten blev der observeret koncentrationsafhængig vækst på *Allium cepa* ved eksponering med spildevand fra alle centre. Det toksiske niveau for center 1, 3 og 4 lå på samme niveau med EC₅₀-værdier fra 208 til 220 ml/l. Center 2 var mest toksisk med en EC₅₀ ved 139 ml/l koncentration.

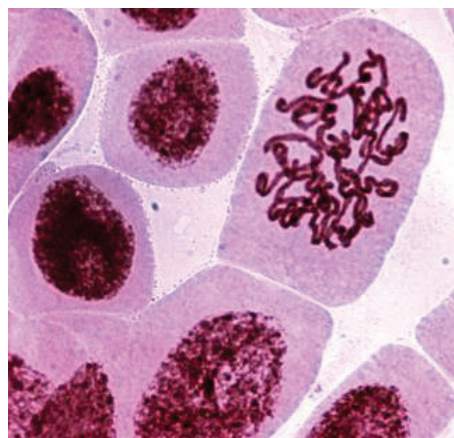
Ved genotoksicitetstesten viste halvdelen af prøverne statistisk signifikans. Center 3 udviste statistisk signifikans ($P < 0,01$) ved lavest koncentration, men alle fire centre udviste størst statistisk signifikans ($P < 0,001$) i koncentrationer svarende til EC₃₀-værdierne som lå fra 74 to 119 ml/l. Ud fra dette rangerer det genotoksiske potentiale således: C2 > C3 > C4 > C1.

Den dominerende aberration var vagranter, som forekom i ti af de i alt tolv testkoncentrationer. De næsthøypigste var fragmenter og broaberrationer (bilag 9 figur 39).

Antallet af aberrationer i kontrollen lå højt, hvilket ofte ses ved anvendelse af postevand som kontrol. Problemet kan muligvis undgås ved at anvende syntetisk vand som kontrol.

Skader på spindelmekanismen

Ved eksponering i EC₅₀ koncentrationen sås et fald i antallet af aberrationer for alle fire centre. Da det mitotiske indeks ikke synes at være påvirket, kan effekten ikke forklares ud fra en akut toksisk virkning, og årsagen er uklar. En forklaring kan, som før nævnt, være skade på spindelmekanismen, hvor celledelingen hæmmes i metafasen og derfor ikke når til de faser, hvori aberrationerne er scoret. Forekomst af spindelgifte i spildevandet er sandsynlig og understøttes af, at der blev observeret en del celler med spredte kromosomer (figur 19). Genotoksiske stoffer, som forårsager skade på spindelmekanismen, er i særlig grad mistænkt for at fremskynde udvikling af maligne celler (Andersen *et al.*, 2000b).



Figur 19 Celle hvor kromosomerne er spredte og ikke vandrer mod hver sin pol. Skaden indikerer påvirkning af spindelmekanismen. Billedet stammer fra testudførelsen på RUC.

Til behandling af HIV og AIDS anvendes i stor udstrækning cytostatikummet Vinblastin, som er en kendt spindelgift og mitosehæmmer (bilag 6). På HH er infektionsmedicinsk afdeling lokaliseret på center 1. Afdelingen varetager behandlingen af op mod halvdelen af de danske HIV- og AIDS-patienter (www.hosp.dk)⁶⁸. Dette kan muligvis forklare, at center 1, som har færre medicinske afdelinger og sengepladser, også udviser signifikans. Som nævnt er det ikke muligt at vurdere, hvilke stoffer der er ansvarlige for de observerede effekter med *Allium*-testen. Det må dog anses for overvejende sandsynligt, at lægemiddelrester bidrager til de observerede effekter.

⁶⁸ <http://www.hosp.dk/HHInfektionsmedicinskafdeling.nsf>

Rester af radiofarmaka i spildevand

Det omtales sjældent, at hospitalsspildevand kan være radioaktivt i et omfang, der er potentielt miljø- og sundhedsskadeligt. Drivkraften bag stort set alle hidtidige undersøgelser har været koncentreret omkring risiko og konsekvenser af højdosiseksponering fra reaktorulykker og brug af kernevåben m.m. Den kontinuerlige udledning af langlivede, lavdosisisotoper fra nuklearmedicinsk behandling foregår derfor uden den store opmærksomhed. Alle former for radioaktiv stråling har karcinogene og genotoksiske egenskaber. Som tidligere vist, mistænkes selv meget lave stråledoser, uanset stråletype, at kunne medføre fatale biologiske effekter (IARC Vol. 78, 2001 og Henriksen, 1995). Undersøgelser har tidligere vist, at radioaktivstråling kan hæmme mitosen og inducere kromosomaberrationer på *Allium cepa* celler (Henriksen, 1995; Kovalchuk, *et al.*, 1998; Selvan *et al.*, 1999).

Allium-testen er udført mindre end 8 dage efter prøveindsamling, og følgende isotoper som anvendes på HH har en henfaldstid på minimum 8 dage ^{131}Iod , ^{51}Cr , ^{125}Iod , ^{75}Se , ^{89}Sr samt ^{99}Tc . Det har ikke været muligt at få oplyst, hvilke isotoper der blev anvendt netop på prøvetagningstidspunktet af spildevandet, og hvorvidt rester af radioaktive isotoper bidrager til de observerede aberrationer i dette projekt er uvist, men et bidrag kan ikke udelukkes.

Generelt er radioøkologiske studier om medicinsk anvendte isotopers forekomst, spredning og effekter på dyr meget begrænset. Det er muligt, at udledningen jf. SIS er ubetydelig, men det er der reelt ikke kendskab til i dag. For at undersøge dette bør der som minimum udføres radioaktivitetsmålinger dels ved kilden af hensyn til arbejdsmiljøet, og dels på udløb fra renseanlæg af hensyn til miljøet. Ligeledes bør der foretages radioøkologiske recipientstudier af hospitalsrelevante isotoper før det kan vurderes, om bidraget er ubetydeligt.

Genotoksiske lægemidler i hospitalsspildevand

Ud over enkelte undersøgelser af antibiotikaresistens eksisterer der så vidt vides ikke tidligere danske undersøgelser af hospitalsspildevands genotoksiske potentiale. Undersøgelsen i dette projekt indikerer forekomst af genotoksiske stoffer, hvilket er i fuld overensstemmelse med tidligere udenlandske studier. I tidligere studier er der påvist forekomst af mutagene og genotoksiske stoffer ved test på hamsterceller, Ames-test og i UmuC-test (Gartiser *et al.*, 1994; Guiliani *et al.*, 1996). Ingen af undersøgelserne har identificeret, hvilke stoffer der var ansvarlige for de observerede effekter. Dog er der visse grupper af lægemidler, hvor det ud fra forbruget og kendskab til stoffernes genotoksiske potentiale kan være relevant at undersøge bidraget nærmere. Det gælder f.eks. for cytostatika, hvor hospitalssektoren udgør 85 % af forbruget. Tilmed anvendes cytostatika primært på onkologiske afdelinger fordelt på få hospitaler. Som nævnt kan cytostatika udskilles op til 5 dage efter behandling, og sammenholdt med det stigende antal ambulante behandlinger, også af patienter i cytostatisk behandling, må der i fremtiden forventes en øget koncentration i det øvrige spildevand.

Ud over allerede kendte genotoksiske lægemidler viser undersøgelser, at mange andre lægemidler har genotoksisk potentiale (Snyder og Green 2001), f.eks. ibuprofen samt visse blodtrykssænkende midler. For eksempel har det blodtrykssænkende middel, Olmetec, vist øget incidens af kromosombrud i cellekulturer (Produktresumé Olmetec, ATC-gruppe C09CA08).

Ligeledes har det muskelafslappende middel Papaverin⁶⁹ vist effekter på *Allium cepa*-rodceller (Nielsen, 1996). Selvom det antages at antibiotika primært virker på prokaryote celler, har visse bredspektrede antibiotika udvist genotoksiske effekter på hamsterceller. Der således mange uafklarede spørgsmål omkring en eventuel genotoksiske påvirkning af eukaryote celler i akvatiske miljøer.

Som det fremgår, er der mange potentielle kandidatstoffer, som kan have bidraget til den genotoksiske påvirkning, der er observeret. For at identificere disse stoffer kræves mere specifikke undersøgelser af enkeltstoffer samt mulighed for at estimere det kvantitative forbrug for hvert lægemiddel, men den mulighed eksisterer ikke i dag. Imidlertid peger *Allium*-testen i dette projekt i lighed med tidligere studier i litteraturen på, at der er behov for yderligere undersøgelser af hospitalsspildevands miljøskadelige potentiale, med henblik på at reducere udledningen af genotoksiske stoffer.

Oprensning direkte på hospitaler er nødvendig

De fleste lægemidler er svært nedbrydelige (Läkemedelsverket, 2004). Da stofferne ofte udskilles som vandopløselige metabolitter der har ringe adsorberingsgrad til slam, vil der være risiko for, at en del passere renseanlægget. Det er sandsynligt, at mange lægemiddelstoffer nedbrydes undervejs i kloaksystemet eller i renseanlægget (Ingerslev F. 2000; Kümmerer K. *et al.*, 2000), men som der blev redegjort for i kapitel 4, foreligger der et tilstrækkeligt videnskabeligt dokumenteret grundlag for, at lægemidler forekommer i vid udstrækning i miljøet, og at hovedspredningsvejen er spildevand. Derimod er konsekvensen i miljøet for mange lægemidler endnu ikke belyst tilstrækkeligt; men risiko for irreversible skader kan ikke udelukkes. Dette understøttes af eksemplerne i kapitel 2 som viste, at behandling med lægemidler og radiofarmaka kunne føre til fatale og transgenerationelle effekter. Eftersom 75 procent af alle nye lægemidler er udviklet inden for de sidste 25 år (Jensen *et al.*, 1992) er det muligt, at eventuelle langtidseffekter på mennesker eller i miljøet endnu ikke er synlige. Omvendt er det muligt, at nogle af de synlige effekter, som vi allerede ser i form af allergi, kræft, nedsat sædkvalitet eller andre kønslige deformiteter, er et udslag af lægemiddelanvendelse, men hvor årsagssammenhængen endnu ikke er klarlagt.

Udledning af genotoksiske stoffer fra hospitaler er uacceptabel, og der er mange argumenter, der taler for at oprense for lægemidler, og så vidt muligt direkte ved kilden. Argumenterne bygger ikke alene på risiko for effekter i den akvatiske recipient, men også på risiko for nedsivning til grundvandet som følge af gamle og utætte kloakker samt af hensyn til den i forvejen store arbejdsmiljømæssige risiko, der er forbundet med hospitalsspildevand.

⁶⁹ ATC-gruppe A 03 AD 01.

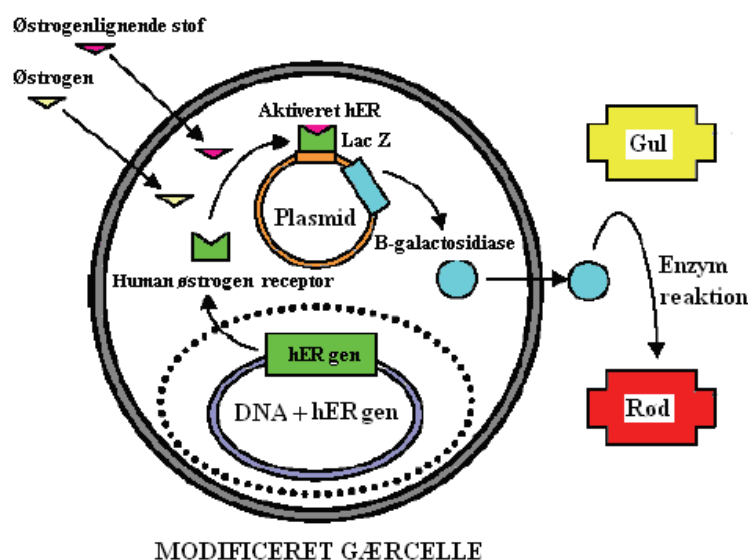
Del 2 - Østrogene effekter

I denne del undersøges hospitalsspildevands østrogene potentiale samt mulige effekter på fisk.

Undersøgelsen udføres i tre trin. Første trin vha. et reporter-gen assay, *Yeast Estrogen Screen assay* (YES assay), som er en *in vitro*-test til måling af den totale østrogene aktivitet. YES-assays er udført på spildevand fra alle fire centre på HH. Efterfølgende udføres to *in vivo*-forsøg med spildevand fra det center med størst østrogen aktivitet. Første forsøg er *Non-spawning fish screening Assay*, hvor Vitellogenin (VTG) anvendes som markør for den østrogene påvirkning. Non spawning-testen anvendes til at fastlægge koncentrationsniveauet til den efterfølgende *Fish Sexual Development Test* (FSDT). I FSDT undersøges øget VTG-produktion i juvenile fisk samt ændring i kønsratio på kønsmodne fisk.

Yeast Estrogen Screen assay

YES assay er en *in vitro*-metode, der blev introduceret i 1996 til måling af østrogen aktivitet i vandige medier (Routledge og Sumpter, 1996). Princippet bygger på et reporter-gen, der aktiveres ved tilstedeværelse af østrogener (figur 20). Målingerne anvendes her som indikator for, hvilket center på HH der er mest potent samt til at vurdere risikoen for østrogene effekter. Metoden har potentiale som monitoringsværktøj til detektion af østrogene stoffer i komplekse medier (Kinnberg, 2003). Metoden er enkel og hurtig at udføre, og kan udføres for forholdsvis få omkostninger. Metoden er endnu under optimering, og der kan derfor være usikkerheder forbundet med at sammenligne med tidligere studier, som er udført vha. YES assay. (Jacobsen F.B., pers. komm., 2005) Visse lægemiddelstoffer er først aktive efter metabolisering, aktivitet fra disse stoffer kan ikke detekteres i denne test.



Figur 20. Gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) er modificeret med en DNA-sekvens, som koder for den humane østrogene receptor (hER). Ved østrogen eksponering bindes hER til reporter-genet lacZ og inducerer produktion af β -galactodiasse (β -gal). Ved udskillelse af β -gal enzym til mediet metaboliseres det gule chlorophenol-rød- β -galactopyranosid (CPRG) til rødt chlorophenol-rød, som kan måles fotometrisk (Routledge og Sumpter, 1996; Arbejdsrapirer fra DHI, 2004). Skitsen er modificeret efter Routledge og Sumpter, 1996

Materiale og metode

Spildevand

Prøveindsamlingen er udført som tidligere beskrevet. Prøverne blev optøet over 24 timer v/5 °C inden transport i køletasker til Odense Universitet. Den langsomme optøning/genoptøning kan betyde, at der er sket en nedbrydning af aktivstoffer, inden analysen er foretaget.

Gærkultur

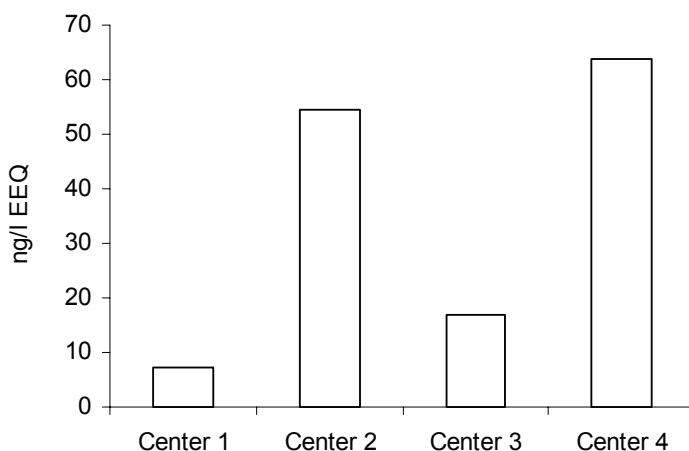
Der er anvendt modificeret gær, *Saccharomyces cerevisiae*, som er stillet til rådighed af John Sumpter, Brunell University, UK.

Metodebeskrivelse

Inden teststart opformeres gærcellerne 24 timer i vækstmedium. Vækstmediet inddampes og genopløses i 1 % Dimethyl sulfoxide (DMSO). Der fremstilles en fortyndingsrække af prøverne med 1 % DMSO, som overføres til titerplade. På hver titerplade sættes 5 prøver testmedie i trippelbestemmelse, en blind (inkl. opløsningsmiddel), en gærkontrol (uden opløsningsmiddel) samt en standardrække af 17 β -østradiol (E2). Efter inddampning tilsættes 200 μ l vækstmedium til hver brønd. Titerpladen rystes og inkuberes v/ 32 °C. Ved optimalt farveskift (erfaringsbaseret) aflæses pladerne vha. spektrofotometer ved 540 nm og 630 nm. Absorbansen konverteres herefter til 17 β -østradiolækvivalenter (ng/l EEQ) ud fra 17 β -østradiols standardkurve.

Resultat – Yes assay

Den østrogene aktivitet på spildevand fra fire centre på Hvidovre Hospital blev målt som dobbeltbestemmelser. Der blev målt hhv. 63,8 ng/l; 54,4 ng/l; 17,0 ng/l og 7,2 ng/l EEQ (figur 21). Aktiviteten for de fire centre rangeres således: C4>C2>C3>C1. Ud fra disse resultater blev der indsamlet spildevand fra center 4, og udført *in vivo*-test for østrogene effekter. Data fremgår af bilag 10.



Figur 21. Absorbansen omregnet til ng/l 17 β -ækvivalenter (EEQ) ud fra 17 β -østradiols standardkurve

***In vivo*-undersøgelser af hospitalsspildevand**

Som tidligere nævnt eksisterer der endnu ingen validerede standardtestmetoder til detektion af hormonforstyrrende effekter. Begge de anvendte *in vivo*-metoder, er udviklet som et led i et internationalt forskningssamarbejde, hvor formålet er at udvikle et testbatteri til regulativ anvendelse i den fremtidige risikohåndtering af hormonforstyrrende stoffer. Metoderne er under evaluering i OECD (marts 2005) og forventes at blive godkendt som standardiserede guidelines til detektion af hormonforstyrrende effekter i vandige medier.

Valg af testorganisme

Til begge tests anvendes zebrafisk, som blev indkøbt hos fiskeimportør Traenk Tropical ApS i Herlev. Zebrafisk er de senere år fundet egnet til detektion af kemikalier med såvel androgene som østrogene egenskaber (Petersen, 2001a), men forskellige fiskearter har forskellig følsomhed. For eksempel er bækørreder mere følsomme over for østrogenpåvirkning end zebrafisk, til gengæld har bækørreder en betydelig længere livscyklus, hvilket gør forsøg med denne art meget tids- og resursekrævende (Holbech H. pers. komm., 2004). Valget af zebrafisk bygger således ikke på graden af følsomhed, men på en lang række andre faktorer, der gør den egnet som testorganisme (figur 22).



Figur 22. Zebrafisk er yderst egnet som testorganisme, blandt andet fordi den er let at få til at yngle samtidig med, at den har en kort livscyklus. Efter blot 60 dage efter klækning er den kønsmoden. Derudover er æg og larver er transparente og kan følges i forskellige stadier af deres udvikling. Ægget er her 48 timer gammelt og stammer fra testudførelsen på DHI. Hos de voksne fisk er hanner generelt mere slanke og lidt mindre end hunnerne, men det er vanskeligt at skelne mellem kønnene, særligt på yngre fisk.

Non-spawning fish screening Assay

Non spawning-testen udføres ved eksponering af voksne han-zebrafisk i forskellige koncentrationer af spildevand i 21 dage. Vitellogenin-indholdet anvendes som indikator for, hvor stor en østrogenpåvirkning der har været samt til fastlæggelse af koncentrationsniveauet til den efterfølgende FSDT-test.

Spildevand

Der blev indsamlet 40 liter sanitært spildevand fra brønden med størst østrogen aktivitet (center 4). Før anvendelse blev spildevandet optøet ved 5 °C over 2 døgn. Hospitalsspildevandet blev yderligere tempereret ved 26 °C i ca. 2 timer inden ophældning i akvarierne for at undgå stort temperaturskift for fiskene.

Kemikalier, medier og testmiljø

Der er anvendt standardiseret syntetisk zebramedie (ZM) som kontrol samt til opfyldning. ZM er fremstillet ud fra ISO Standard 7346-1, 1996. Der udføres pH og iltkontrol på ZM ($7,8 \pm 1,5$ og $O_2 > 60\%$). For at undgå stort temperaturudsving er alle forsøg udført i klimarum med en temperatur på 26 ± 2 °C. Der er kørt med en 12:12 timers døgncyklus styret vha. tænd/sluk ur. Logbog er vedlagt i bilag 11.

Statistik

For at teste, om der er signifikant forhøjet VTG-induktion, er der foretaget variansanalyse. Data er behandlet på SDU ud fra en envejs ANOVA (ANalysis Of VAriance) efterfulgt af en Bonferroni justeret Fisher's least significant difference test (Holbech H. pers. komm., 2005)

Metodebeskrivelse

Fiskene blev akklimatiseret 12 dage i et 50-liters glasakvarium med ZM. Efter akklimatisering blev hannerne sorteret fra og fordelt randomiseret i femliters akvarier med stigende koncentrationer (figur 23). Testen, der køres som pseudoreplikater, anbefaler minimum 10 fisk pr. koncentration pr. akvarium, men på grund af mangel på hanner blev de fordelt som i tabel 11.

Eksponeringen blev kørt semistatisk over 21 dage med vandskift 3 gange pr. uge. Der blev fodret 2 gange dagligt ad libitum med min. 3 timers mellemrum. Om morgenen med levende *Artemia salina nauplii* (også kaldes baby shrimp) og om eftermiddagen med enten *Artemia* eller tetraMin tørfoder. I weekenderne fodres en gang dagligt med levende *Artemia*.

Under eksponeringen blev der observeret kraftig slimdannelse i akvarierne. Efter eksponering blev fiskene overført til krystalskåle og bedøvet med 100 mg/l MS 222 (Methansulfonat Salt)⁷⁰. Fiskene blev vejjet og nedfrosset i eppendorfhjør v/− 70 °C, hvorefter de blev nedpakket i tøris og transporteret til SDU, Odense, og analyseret for VTG.

⁷⁰ Methanesulfonate Salt = 3-aminobenzoic Acid Ethyl Ester, indkøbt hos Sigma.

Tabel 11. Fordeling af hanner i fem stk. femliters glasakvarier i hhv. en kontrol samt fire testkoncentrationer.

Konc.	Kontrol	10 ml/l	50 ml/l	100 ml/l	250 ml/l
Antal hanner	10	8	9	8	8



Figur 23. Forsøgsopstilling på DHI, som viser akvarierne med forskellige koncentrationer af hospitalsspildevand. Der fremkom kraftig slimdannelse allerede efter 12 timer, hvilket gjorde det vanskeligt at se fiskene.

Vitellogenin bestemmelse på hele fisk vha. ELISA

Måling af *vitellogenin* på zebrafisk har hidtil været vanskeliggjort af fiskenes ringe størrelse og dermed mulighed for at udtage en tilstrækkelig mængde blod/plasma til analyse. VTG spaltes blandt andet til Lipovitellin (Lv) i æggene. Da VTG og Lv er immunologisk identiske, kan Lv-antigen anvendes som markør for VTG, hvilket er en fordel, da Lv kan udvindes i større mængder fra andre organismer. Der er derfor målt kvantitativt på et homogenat fra hele fisk (WBH)⁷¹ vha. ELISA⁷². Der er anvendt en direkte non-competitive sandwich ELISA. *Non-competitive* vil sige, at der arbejdes med et overskud af antistof. *Sandwich* vil sige, at der arbejdes med et primært og et sekundært antistof, hvor antigenet er bundet som en ”sandwich” imellem dem (Andersen *et al.*, 2001). Metoden er udviklet på SDU i Odense i 2001 og tidligere beskrevet i Holbech *et al.*, 2001. Analysen er udført ved ophold på Biologisk Institut, SDU i Odense under vejledning af Henrik Holbech.

Homogenisering af fisk

Homogenisering af fiskene foretages i eppendorfrør vha. to plasticspatler. Så vidt muligt foretages hele analysen på is for at undgå nedbrydning af VTG. Der fortyndes derefter med homogeniseringsbuffer 10 gange fiskens vægt. For at sikre minimal nedbrydning tilsættes protease inhibitor cocktail (enzymhæmmer). Prøverne blev centrifugeret en time v/ 50.000 x G. Efter centrifugering ses en tydelig faseopdeling. Der måles på supernatantfasen. Supernatanten overføres til eppendorfrør og opbevares ved -80 °C natten over. Supernatanten overføres derefter til ELISA-plader beregnet i forhold til den anvendte fortyndingsfaktor (her 50 µl).

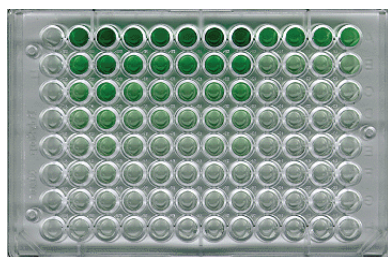
⁷¹ Whole Body Homogenat.

⁷² Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Vitellogenin-analyse

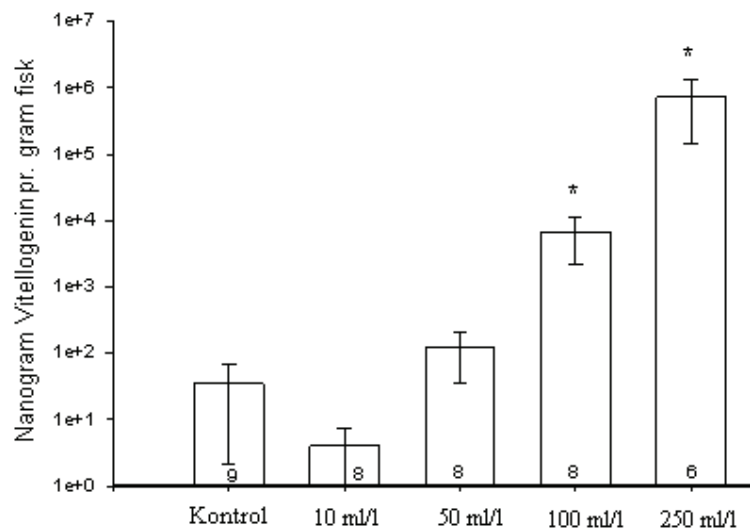
Primært antistof rettet mod lipovitellin (Lv) coats i mikrotiterplader (figur 24). For at undgå høje baggrundsværdier blokeres ledige bindingspladser i brøndene med inaktive proteiner, f.eks. bovine serum albumin (BSA). Overskud af antistof og protein skylles ud med vaskebuffer ved 3 vasketrin. Prøven tilsættes, og pladerne inkuberes i mindst 12 timer v/ 4 °C. Er der VTG-antigen i prøven, vil der ske en binding af antistof/antigen. Øvrige stoffer skylles væk med 5 vasketrin. Sekundært konjugeret antistof mærket med et enzym (HRP) tilsættes. Pladerne inkuberes ved stuetemperatur i 1 time på rysteplade. Konjugeret antistof binder sig til det bundne VTG. Overskydende konjugeret antistof skylles væk med 5 vasketrin. Substrat tilsættes og vil udvikle farve ved spaltning af enzymet. Reaktionen er lysfølsom og tildækkes med folie. Enzymreaktionen vurderes visuelt og stoppes ved optimal farvereaktion med 0,2 M svovlsyre (ca. 5-15 min.). Farveintensiteten anvendes som udtryk for mængden af VTG. Absorbansen blev målt vha. spektrofotometri v/ 450 nm. Detektionsgrænsen er 40 nanogram VTG/g fisk.

Der blev foretaget tredobbelt bestemmelse, men for enkelte fisk var det på grund af størrelsen kun muligt at udtage til dobbeltbestemmelse. Der blev sideløbende fremstillet en standardrække med kendte antigenkoncentrationer.



Figur 24. Hver titerplade indeholder 96 brønde. Hver brønd er ca. 1 cm høj og 0,7 cm i diameter. Grøn farve angiver et respons.

Resultat - Non spawning-test



Figur 25. VTG-indhold målt i ng/g på et homogenat fra voksne hanfisk efter eksponering 21 dage i stigende koncentrationer af hospitalsspildevand. Tallene over X-aksen viser antal eksponerede fisk. * indikerer statistisk signifikant afvigelse ($P < 0,05$) i forhold til kontrolgruppen. Fejllinjer = Standard Error

I figur 25 ses resultatet, af eksponeringsforsøg med voksne han-zebrafisk i 21 dage i forskellige koncentrationer af hospitalsspildevand. VTG-indholdet i WBH er kvantificeret vha. ELISA. Resultatet er et gennemsnit af 8 fisk, dog 9 i kontrollen og 6 i 250 ml/l. Der blev observeret koncentrationsafhængig induktion, som fra 100 ml/l var signifikant ($P < 0,05$) i forhold til kontrolgruppen. Analysedata fremgår af bilag 12.

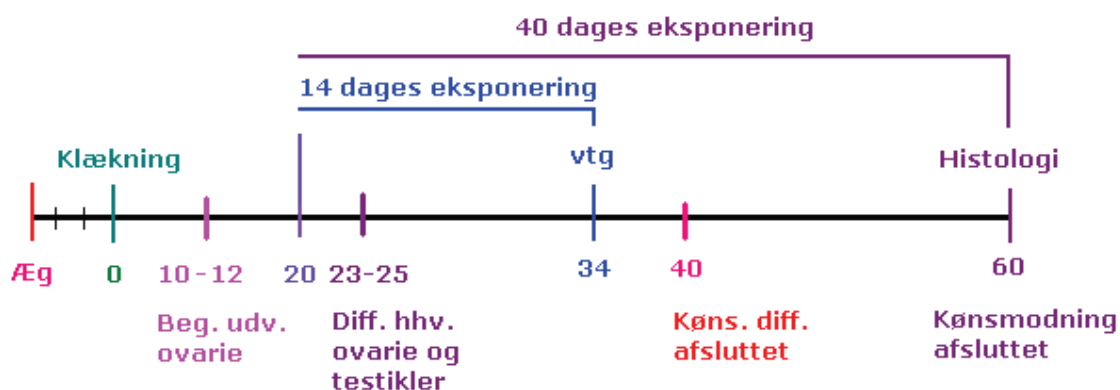
Fra 50 ml ser ud til at være en let stigning. Da testen er ikke tidligere er udført på spildevand, og viden om forskel i følsomhed på hhv. juvenile og voksne hanfisk m.v. endnu er mangelfuld, blev der valgt en koncentrationsrække til det efterfølgende forsøg i intervallet fra 10 -250 ml/l.

Fish Sexual Development Test

Testprincip

Fish Sexual Development Test udføres for at undersøge, om spildevandet indholder østrogene stoffer der kan medføre feminiserende effekt i form af øget VTG-produktion i juvenile fisk samt påvirkning af kønsratioen i hunlig retning. Testen udføres på juvenile fisk, der eksponeres i forskellige koncentrationer af spildevand. Ved klækning er zebrafisk hermafroditter og eksponeringen indledes umiddelbart før kønsdifferentieringen begynder dvs. fra 20 dage efter klækning (days post hatch, herefter dph.). Efter 34 dph., analyseres fiskene for VTG. På det tidspunkt er kønsdifferentieringen afsluttet, og hunfiskenes østrogenproduktion starter. Et eventuelt indhold af VTG på analysetidspunktet antages derfor at være forårsaget af eksterne østrogene stoffer, som har bundet sig til østrogenreceptorerne og påvirket VTG-syntesen.

Eksponeringen fortsætter frem til dag 60, hvor den endelige kønsmodning er afsluttet. Herefter foretages en histologisk kønsbestemmelse af fiskene. Figur 26 viser testforløbet samt de forskellige stadier hvor eksponeringen foregår.



Figur 26. Omkring 10-12 dage efter klækning begynder udviklingen af ovarierne, omkring dag 23-25 begynder kønsdifferentieringen. Eksponeringen påbegyndes umiddelbart før kønsdifferentieringen, og fortsættes frem til dag 34, hvor ca. halvdelen af fiskene undersøges for VTG. Den resterende del eksponeres til dag 60, hvorefter der foretages histologisk kønsbestemmelse.

Materiale og metode

Spildevand

Der blev indsamlet 80 liter sanitært spildevand fra brønden med størst østrogen aktivitet (center 4). Spildevandet blev nedfrosset til -20°C ca. to timer efter indsamling. Før anvendelse blev spildevandet optøet over 2 døgn ved 5°C . Hospitalsspildevandet blev yderligere tempereret ved 26°C i ca. 2 timer inden ophældning i akvarierne for at undgå stort temperaturskift.

Kemikalie, medie og testmiljø

Der er anvendt standardiseret syntetisk zebramedie (ZM) som kontrol og til opfyldning. ZM er fremstillet ud fra ISO Standard 7346-1,1996. pH og ilt kontrolleres på ZM ($7,8 \pm 1,5$ og $\text{O}_2 > 60\%$). For at undgå stort temperaturudsving er alle forsøg udført i klimarum v/ $26 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Der er kørt med en 12:12 timers døgncyklus styret vha. tænd/sluk ur. Logbog over temperatur, pH, døde fisk, adfærd m.m. fremgår af bilag 13.

Statistik

Data fra VTG-analysen er behandlet statistisk på SDU ud fra en envejs ANOVA (ANalysis Of VAriance) efterfulgt af en Bonferroni justeret Fisher's least significant difference test (Holbech H., pers. komm., 2005).

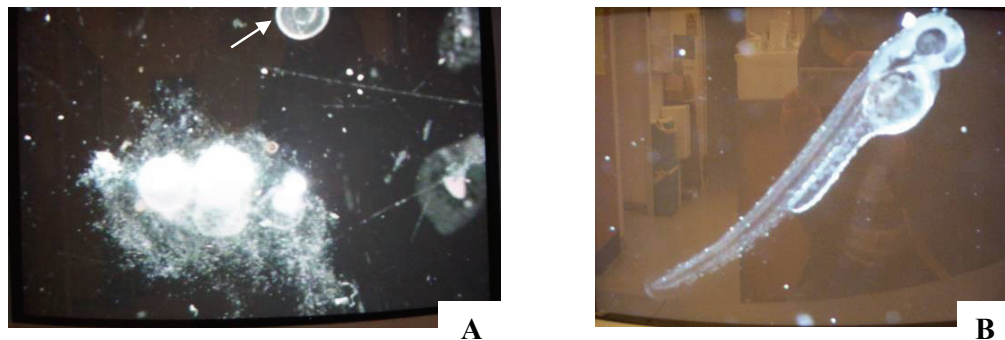
Statistik på de histologiske data er udarbejdet på SLU, i "Fishers exact test" statistikprogram, som tager højde for en skæv fordeling af kønsratioen (Ørn S. pers. komm., 2004).

Gydemodning

Der blev indkøbt 150 gydemodne zebrafisk (ca. 4 måneder gamle) hos Traenk Tropical ApS. For at sikre optimal gydelyst blev fiskene anbragt med dobbelt antal hanner i forhold til hunner (16:8) i 5 stk. 50-liters akvarier med en temperatur på ca. 28 ± 1 °C. Der blev fodret ad libitum med levende *Artemia salina naupli* med minimum tre timer mellem hver fodring. I weekender blev der fodret en gang dagligt med *Artemia*. Efter ca. 14 dage var fiskene gydemodne, og der blev anbragt gydenet om aftenen. Æg blev indsamlet om morgenen.

For at sikre genetisk variation blev der indsamlet æg over tre sammenhængende dage. De indsamlede æg blev overført til krystalskåle med tempereret zebramedie og minimal beluftning, da for kraftig turbulens kan beskadige æggene. Efter 24 timer fjernes ubefrugtede og døde æg for at undgå forrådnelse og påvirkning af befrugtede æg (figur 27A).

Efter klækning blev larverne overført til 5-liters glasakvarier. De nyklækkede larver (figur 27B) hænger de første dage på siden af akvariet. De er fritsvømmende efter 3 dph. De følgende uger er de yderst sårbare og indtager kun føde fra toppen af akvariet. Der fodres med Tetra AZ 100 to til tre gange dagligt. Der fodres med levende *Artemia* fra 14 dph.



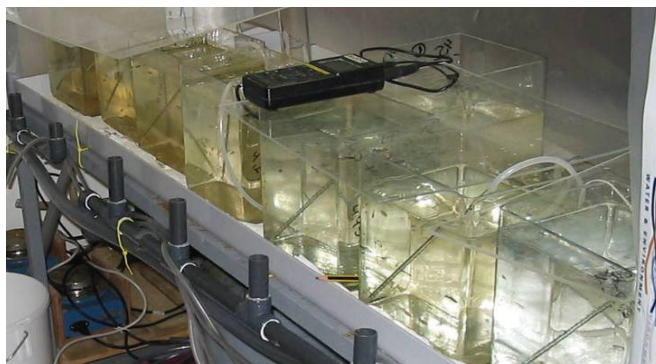
Figur 27. A: Ved pilen ses et befrugtet æg. I midten ses en sammenklumpning af æg indhyllet i svæv. Denne klump sorteres fra. Ægget er her ca. 24 timer gammelt og 1 mm i diameter. B: Larven er ca. 48 timer gammel og 2-3 mm lang. Billederne stammer fra testudførelsen på DHI.

Metodebeskrivelse

I metoden anbefales 60 fisk pr. koncentration og mindst tre testkoncentrationer foruden kontrollen. Da testen ikke tidligere er udført på hospitalsspildevand, er der valgt et bredt koncentrationsspektrum på hhv. 10, 50, 150, 200 og 250 ml/l mod kun at anvende 50 fisk pr. konc.

Fiskelarverne fordeles 20 dph. randomiseret i 5-liters akvarier med de valgte testkoncentrationer (figur 28).

Eksponeringen er kørt semistatisk i hhv. 14 og 40 dage med 3 vandskift pr. uge. Ved første vandskift var der på grund af spildevandets karakter kraftig slimdannelse, og en del fisk ”hang” fast og døde. Samtidig blev en del fisk overset på grund af deres ringe størrelse og skyllet med ud. For efterfølgende at undgå dette samt reducere slimdannelse og suspenderet stof mest muligt blev vandskifteproceduren udført ved at opfange fiskene enkeltvis og overføre dem til rene akvarier med friske testopløsninger. Derudover blev spildevandet filtreret to gange gennem finmasket net umiddelbart inden ophædning.



Figur 28. Testopstilling på DHI. Kontrolakvariet ses længst til højre, hvorefter koncentrationen er stigende mod venstre. pH og temperatur blev målt ved hvert vandskift.

Efter 14 dages eksponering (34 dph.) blev 20 fisk fra hver koncentration opsamlet til VTG-analyse. Fiskene blev bedøvet i 100 mg/l MS 222, vejede og nedfrosset til $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ og transporteret på tøris til Biologisk Institut på Odense Universitet.

De resterende fisk blev yderligere eksponeret frem til 60 dph., hvorefter de blev indsamlet til histologisk undersøgelse. Fiskene blev bedøvet i 100 mg/l MS 222, vejede og målt, hvorefter de blev opbevaret i 100 ml. glasflasker med 4 % formalin-buffer. Flaskerne blev opbevaret ved $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ inden flytransport på tøris til Sveriges Landbrugsuniversitet (SLU) i Uppsala.

Vitellogenin-bestemmelse

Bestemmelse af VTG-indholdet i juvenile fisk er udført ved ophold på Biologisk Institut på Odense Universitet og udført som tidligere beskrevet under Non spawning-testen.

Histologisk bestemmelse

Den histologiske kønsbestemmelse er foretaget ved ophold i Uppsala på Sveriges Landbrugsuniversitet ved Veterinærmedicinsk Instituts patologiske afdeling. Analysen er foretaget under vejledning af Åsa Gessbo og Leif Norrgren. Professor Leif Norrgren har for nylig medvirket til udarbejdelse af en detaljeret vejledning til histologisk bedømmelse af endokrine skader på bl.a. zebrafisk. Formålet med vejledningen er at ensarte metoden og muliggøre sammenligninger af observerede skader mellem forskellige laboratorier (OECD, 2004b). I det følgende beskrives testudførelsen i overordnede træk, for nærmere uddybning henvises til ovennævnte vejledning.

Paraffinering og snitning

Gonaderne er placeret lateralt på hver side af kroppen og strækker sig fra gælleregionen til analfinnen. Fiskene dissekeres med to snit hhv. før og efter gonadernes placering.

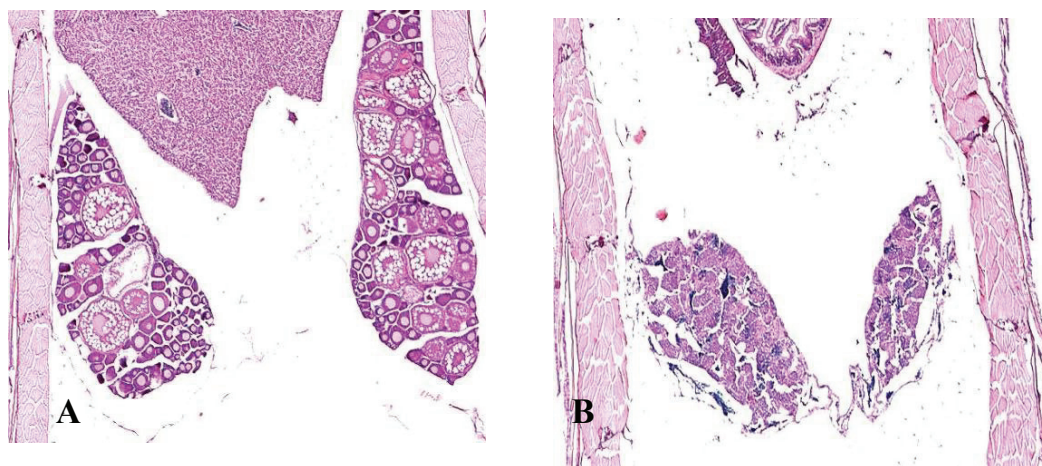


Paraffineringen indledes med at dehydrere fiskene i stigende koncentrationer ethanol (50 – 99,9 %). Der afsluttes med xylene. Dehydreringen forgår natten over i et roterende dehydreringsapparat.

Efter dehydrering indstøbes fiskene i flydende paraffin. Der lægges ca. 6–9 fisk i hver paraffinblok. Fiskene ilægges vertikalt, da snittene foretages lodret. Gonaderne i zebrafisk er meget små. Det gør snitningen yderst tidskrævende, da det kræver mange snit pr. fisk for at sikre, at der ikke snittes forbi et vigtigt stadie eller i visse tilfælde hele gonader. Efter lokalisering af kønsorganerne blev der foretaget mellem 10 og 20 snit pr. paraffinblok. Snittene er ca. 3-5 mikrometer tykke og lægges på objektglas.

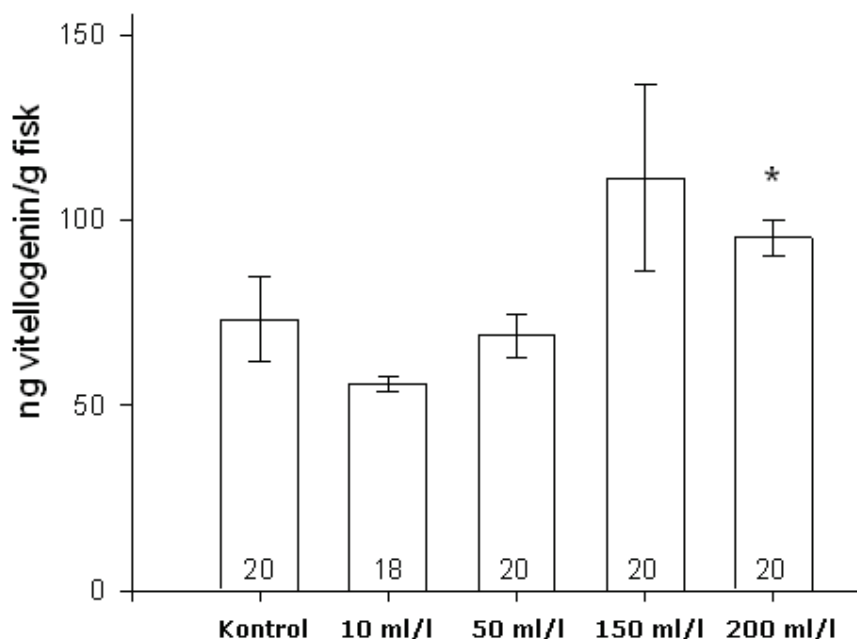
Indfarvning og mikroskopering

Før indfarvning lufttørres snittene min. 30 minutter. Indfarvning indledes med, at snittene afparaffineres i xylene og derefter genhydreres i stigende styrker af ethanol (50-99,9 %). Der indfarves med hhv. haematoxylin og Eosin. Efter indfarvning dehydreres snittene igen, og der monteres dækglas. Præparaterne er holdbare flere måneder, såfremt de opbevares mørkt. Kønsbestemmelse blev bestemt ved at observere for hhv. æg eller sædceller. Bestemmelsen blev udført under lysmikroskop (Zeiss Axioskop, Carl Zeiss, Göttingen, Germany) i 10 og 20 gange forstørrelse. I figur 29 ses billeder af hhv. æg og sæd i gonader fra normale zebrafisk.



Figur 29. A: Hun-zebrafisk med normale æggestokke og ægproduktion. Der ses æg i forskellige stadier. B: Hanzebrafisk med normale testikler, hvor de meget mørklilla områder er sædceller. Billederne er udlånt fra DHI.

Resultater: Vitellogenin-indhold i juvenile fisk



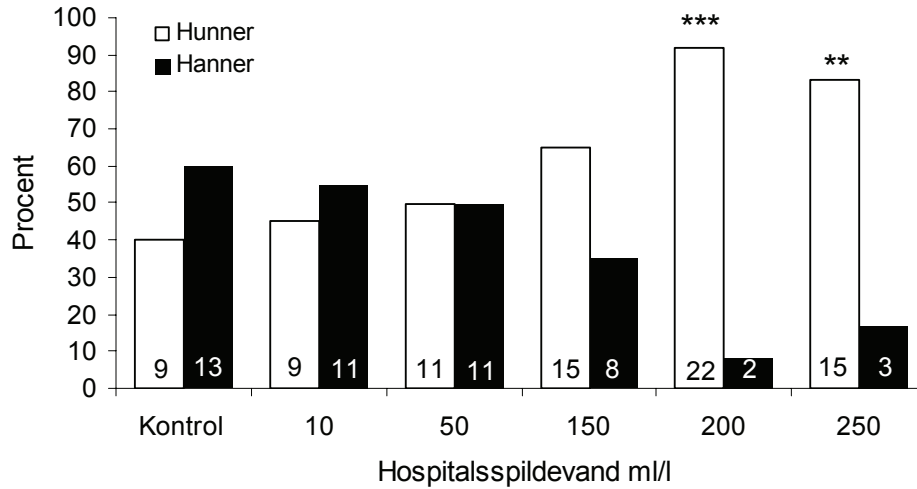
Figur 30. Juvenile fisk eksponeret i akvarier med forskellige koncentrationer af hospitalsspildevand. Tallene i bunden af søjlerne viser antal analyserede fisk. * $P < 0,05$. Fejllinjer = Standard Error

Vitellogenin-indholdet i de eksponerede fisk blev analyseret vha. førnævnte ELISA-metode, hvor der måles på et homogenat fra hele fisken. Resultatet for gruppen af juvenile fisk som blev eksponeret i 200 ml/l koncentrationen viste statistisk signifikans ($P < 0,05$), og indikerer dermed forekomst af østrogene stoffer i hospitalsspildevandet (figur 30).

I gruppen der blev eksponeret for 150 ml/l blev der målt det højeste VTG-indhold, men resultatet var ikke statistisk signifikant på grund af for stor spredning.

Der ses ikke signifikante afvigelser i grupperne som blev eksponeret for hhv. 10 og 50 ml/l hospitalsspildevand. På grund af en teknisk fejl blev gruppen af fisk som var eksponeret i 250 ml/l ikke målt. Analysedata fremgår af bilag 14.

Resultater: Histologisk kønsbestemmelse



Figur 31. Kønsratio for zebrafisk eksponeret i 40 dage (fra 20 til 60 dph) i forskellige koncentrationer af hospitalsspildevand. Tallene i bunden viser antal analyserede fisk. Ved eksponering af fisk i stigende koncentrationer af hospitalsspildevand ses en stigning i antallet af hunner. ** P<0,01; *** P<0,001.

Den histologiske kønsbestemmelse af zebrafisk viser, at gruppen af fisk der blev eksponeret i kontrolmedie samt ved hhv. 10 og 50 ml/l hospitalsspildevand ligger inden for normalforholdet, som er 40:60. Ved eksponering i 150 ml/l ses en stigning i antallet af hunner, og ved 200 og 250 ml/l er afvigelsen signifikant med hhv. 92 % og 83 % hunner. Resultatet viser dermed en ændring i kønsratioen i hunlig retning, hvilket indikerer forekomst af østrogene stoffer (figur 31).

Der blev ikke observeret ydre deformiteter på de eksponerede fisk, men en vægtstigning i de laveste koncentrationer. Stigningen skyldes formentlig det høje næringsindhold i spildevandet. Analysedata fremgår af bilag 15.

Diskussion/delkonklusion – Østrogener og undersøgelse af effekter

Kønsforstyrrelser hos fisk er i dag en udbredt effekt, der er observeret såvel i Danmark som i andre europæiske lande. Studier fra England har påvist en sammenhæng mellem observerede effekter på fisk og spildevandsudledninger. En del industrikemikalier samt lægemidler kan inducere hormonskader på fisk (Metcalf *et al.*, 2001, Hugget *et al.*, 2003, Brooks *et al.*, 2003), men de naturlige østrogener østron (E1) og 17 β -østradiol (E2) samt det syntetiske østrogen ethinylestradiol (EE2) er særligt potente. Der er ikke kendskab til tidligere målinger af østrogen aktivitet i hospitalsspildevand, men ud fra målinger på almindeligt spildevand udgør disse tre østrogener mellem 80-95 % af den østrogene aktivitet (Kjølholt *et al.*, 2003). Østron udgør oftest det kvantitativt største indhold, men har den laveste potentitet, hvorimod EE2, som er mest potent, ofte udgør op mod 50 % af den østrogene aktivitet (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2005).

Tidligere YES assay-studier

I dette projekt lå den totale østrogene aktivitet mellem 7,2 og 63,8 ng/l EEQ⁷³. De fire centres potentitet var: C4>C2>C3>C1, hvilket er i overensstemmelse med forventningen om, at den største udledning af østrogene stoffer sker fra center 4, hvor der er størst gennemstrømning af gravide samt patienter i østrogen behandling. Der sås ligeledes høj aktivitet fra center 2. Ved kontakt til forskellige afdelinger på HH blev det undersøgt, om der var særlige forhold, som kunne forklare det høje østrogenniveau. Der var ikke umiddelbart et afvigende forbrug af østrogene lægemidler i forhold til center 1 og 3. Til gengæld er langt de fleste personalegarde-rober samt fysioterapi for gravide lokaliseret på center to. Særligt sidstnævnte er en sandsynlig årsag til det høje østrogene aktivitetsniveau.

I litteraturen er tidligere YES-assay målinger af østrogen aktivitet ofte sammenlignet helt ukritisk. I dette studie er sammenligningerne foretaget velvidende, at der er usikkerheder forbundet med at drage disse direkte paralleller. Usikkerhederne skyldes blandt andet, at metoden til detektion af østrogen aktivitet endnu er under optimering og der kan være forskelle i udførelsen på de enkelte laboratorier. Det skal dog bemærkes, at målingerne fra Miljøstyrelsens kortlægning af østrogen-aktivitet i danske vandmiljøer i lighed med målingerne i dette projekt, er foretaget på SDU og med kun få ændringer i testudførelsen.

Udenlandske *in vitro*-undersøgelser af total østrogen aktivitet i rå spildevand varierer en del og ligger fra 0,6-163 ng/l EEQ (Kinnberg, 2003). I Sverige ligger de observerede niveauer lidt under de danske med hhv. 1-30 ng/l EEQ i indløb og 0,1-15 ng/l EEQ i udløb (Svenson *et al.*, 2003). I Danmark blev der observeret mellem 20-90 ng/l EEQ i indløb og i udløb mellem 0,1-54,7 ng/l EEQ. Gennemsnittet for alle danske udløbsprøver blev målt til 5-10 ng/l EEQ (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2005). Miljøstyrelsen har ud fra disse målinger udtalt, at den observerede østrogene aktivitet næppe vil betyde effekter i danske ferskvandsmiljøer. Det er dog i modstrid med tidligere effektstudier, hvor der er set kønsforstyrrelser på fisk fra 4,7 ng/l E2. Ligeledes er det endnu for tidligt at konkludere udelukkende ud fra *in vitro* assays, fordi sammenhængen mellem den anvendte *in vitro*-test og *in vivo*-effekter på relevante organismer i selve miljøet endnu ikke er fuldt ud belyst.

⁷³ EEQ er beregnet ud fra en 17 β -østradiol standardkurve.

For eksempel har sammenligningsstudier vist østrogenrelaterede skader på fisk, som der ikke kunne redegøres for ud fra den målte østrogene aktivitet (Metcalf *et al.*, 2001; Hugget, 2002; Kinnberg 2003). Dette kan måske forklares ud fra forekomst af stoffer, som først er østrogen aktive efter metabolisering.

Først når der foreligger en mere klar sammenhæng mellem *in vivo*-effekter og *in vitro*-YES assayet kan det anvendes alene som monitoringsværktøj i en fremtidig risikovurdering af komplekse mediers effekter på akvatiske organismer.

Overensstemmelse med tidligere studier

For at belyse betydningen af *in vitro*-resultaterne blev målingerne i dette projekt fulgt op med *in vivo*-forsøg med spildevand fra det center, der udviste størst østrogen aktivitet. *In vivo* blev der observeret signifikant VTG-induktion ($P < 0,05$) på voksne hanfisk i koncentrationer ≥ 100 ml/l. Ved eksponering af juvenile fisk i 14 dage var induktionen signifikant ($P < 0,05$) i koncentrationer ≥ 200 ml/l. Det højeste VTG-indhold blev set ved eksponering i 150 ml/l, men på grund af for stor spredning kunne der ikke påvises statistisk signifikans.

Ved eksponering af juvenile fisk i 40 dage blev der observeret signifikante ændringer i kønsratioen i hunlig retning ved 200 ml/l ($P < 0,01$) og 250 ml/l ($P < 0,001$). Der blev ikke observeret intersex eller andre testikelskader. Ved eksponering i de laveste koncentrationer sås en vægtøgning i forhold til kontrollen. Det kan skyldes det høje indhold af næringsstoffer i spildevandet.

I tabel 12 er den østrogene aktivitet fra YES assay-resultatet for center 4 divideret med de effektgivende koncentrationer for Non Spawning og FSDT-testen og omregnet til LOEC-værdier. De beregnede værdier er derefter sammenholdt med tidligere studier i litteraturen jf. kap. 4 tabel 7, hvor der er set en LOEC for VTG-induktion ved 4,7 ng/l E2 og 10 ng/l E2 for ændringer i kønsratioen, intersex og andre testikelskader (Metcalf *et al.*, 2001).

Tabel 12. De estimerede LOEC-koncentrationer er beregnet ud fra Yes assay-resultatet på 63,8 ng/l EEQ og de effektgivende koncentrationer fra hhv. Non Spawning (100 ml/l) og FSDT (VTG 200 ml/l, Kønsratio 200 ml/l).

Metode	VTG		Kønsratio	
	NOEC ng/l	LOEC ng/l	NOEC ng/l	LOEC ng/l
Non spawning	3,2 EEQ	6,4 EEQ	-	-
FSDT	9,6 EEQ	12,8 EEQ	9,6 EEQ	12,8 EEQ
Tidl. studier ng/l E2	-	4,7 E2	-	10,0 E2

Som det fremgår af tabellen, er den beregnede LOEC-koncentration 6,4 ng/l EEQ for VTG-induktion i voksne hanfisk sammenfaldende med tidligere effektstudier (4,7 ng/l E2). For juvenile fisk er den effektgivende koncentration cirka dobbelt så høj (12,8 ng/l EEQ). Årsagen til den mindre følsomhed på juvenile fisk er uklar. Tidligere forsøg har vist samme tendens, og det formodes, at der sker en form for tilvænnning til det omgivne miljø og dermed en mindre produktion af VTG. Der er således flere uafklarede spørgsmål, som der må tages højde for ved vurdering af resultaterne.

Den observerede LOEC-værdi (12,8 ng/l EEQ) for ændringer i kønsratioen er ligeledes i overensstemmelse med tidligere studier, hvor der ved 10 ng/l E2 er observeret ændringer i kønsratioen, intersex og andre testikelskader.

Behov og mulighed for at reducere bidraget af østrogene stoffer til renseanlægget

Der blev målt østrogen aktivitet i spildevandet fra HH i niveauer, som kan medføre effekter i det akvatiske miljø, men det reelle bidrag der vil tilledes renseanlægget er ukendt. For at undersøge dette må der foretages undersøgelser, der følger den totale østrogene aktivitet nedstrøms hospitalet. Ifølge Stuer-Lauridsen *et al.*, (2005) forekommer ca. 90 % af østrogenene i aktiv form allerede i indløbet til renseanlægget. På HH er prøverne udtaget direkte ved udløbet, og den totale østrogene aktivitet kan forventes at være højere i indløbet til renseanlægget pga. reaktivering af konjugerede østrogener. Omvendt vil der sandsynligvis ske en nedbrydning af østrogener på vej til renseanlægget.

Den østrogene aktivitet, og risikoen for effekter i recipienten, afhænger derfor i høj grad af de rensningsteknologier, der anvendes. Selvom den gennemsnitlige rensprocent for et typisk dansk renseanlæg er høj, må det konstateres, at der udledes østrogen aktivitet fra de fleste danske renseanlæg i niveauer, som kan medføre effekter på akvatiske organismer. Det bekræftes af, at der i MST kortlægning blev observeret østrogen aktivitet i udløb fra 24 ud af 36 forskellige danske renseanlæg (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2005). Eftersom detektionsgrænsen for de eksisterende analysemetoder i dag ligger over effektkoncentrationsgrænsen (0,1 ng/l EE2), betyder dette, at der blot ved påvisning af EE2 kan forventes effekt (Andersen *et al.*, 2002; Ingerslev *et al.*, 2003a).

Bidraget, der tilledes de lokale renseanlæg, bør derfor så vidt muligt reduceres. Reduktion af østrogener i spildevand er generelt vanskelig, fordi det største bidrag stammer fra naturlig udskillelse. Østrogener forekommer derfor i alt spildevand, og en stor del af løsningen skal findes gennem effektivisering og nye rensningsteknologier på de eksisterende renseanlæg.

Som det er i dag hviler ansvaret for oprensning af østrogener alene på renseanlæggene, og der er ikke taget initiativer til at undersøge muligheder for at reducere tilledningen. Det begrundes med, at belastningen fra det almindelige spildevand i forvejen er stor. Det betyder dog ikke at der ikke er andre muligheder; tværtimod betyder det et øget behov for at undersøge mulighederne for at reducere de største punktudledninger.

Af de udførte undersøgelser ses, at hospitaler/afdelinger, hvor der er stor gennemstrømning af gravide og anvendelse af potente hormonelle lægemidler, udgør en væsentlig lokal punktkilde til udledning af spildevand med østrogen potentiale. Ved at oprense direkte på HH og andre hospitaler, vil det samlede bidrag af lægemidler og østrogener der tilledes renseanlæggene kunne reduceres.

Kapitel 6 – Regulering af spildevand og lægemidler

For at besvare problemformuleringens anden del om, ”inden for hvilke rammer udledning af lægemidler og spildevand fra hospitaler reguleres i dag, og om der herigennem er mulighed for at reducere udledningen af lægemiddelrester til det offentlige kloaksystem” undersøges først de generelle reguleringsmæssige aspekter, som er relateret til afledning af spildevand. Regelsættet vil blive omtalt på nationalt niveau, og på lokalt niveau i forhold til den udmøntning, der foregår i praksis⁷⁴. På lægemiddelområdet undersøges, hvordan lægemidler i dag er inddraget i miljøreguleringen på nationalt plan. Efterfølgende vurderes, om det kommende EU-krav om miljørisikovurdering af lægemidler vil få betydning for den fremtidige udledning af lægemidler til miljøet.

EU-lov som baggrund for national lovgivning

Den danske lægemiddel- og miljøregulering er i vid udstrækning funderet i henhold til EU's miljøpolitik. Fællesskabets mål udmøntes således gennem EU-retsakter, herunder forordninger⁷⁵ og direktiver, hvis hensigter medlemslandene har pligt til at implementere og gennemføre via dansk lovgivning. Der foretages ingen inspektion af, hvordan direktiverne håndhæves. Dette ansvar ligger alene hos de nationale myndigheder i det enkelte medlemsland, men der er rapporteringsforpligtigelser i direktiverne (Moe, 2000).

Nationalt niveau

På miljøområdet er Miljøministeriet øverste administrerende myndighed. Miljøstyrelsen (MST) administrerer miljøbeskyttelsesloven (MBL). MST er ligeledes ansvarlig for at indsamle viden, overvåge miljøets tilstand, igangsætte forskningsprojekter og vurdere resultaterne for at afdække sammenhænge mellem miljøpåvirkninger og effekter (www.mim.dk).

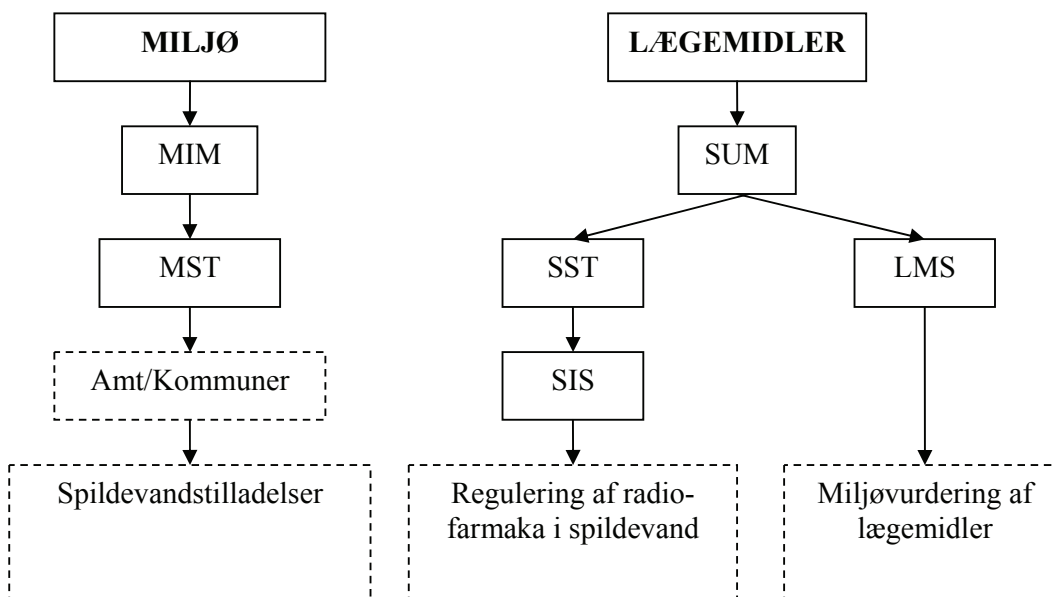
Indenrigs- og Sundhedsministeriet (SUM) består af en række institutioner og styrelser, herunder Sundhedsstyrelsen (SST) og Lægemiddelstyrelsen (LMS). Lægemiddelområdet administreres af Lægemiddelstyrelsen, som er ansvarlig for lægemidlers kvalitet samt godkendelse og registrering af lægemiddelsalget i omsætning og mængde i såvel primær- som hospitalssektoren.

SST overvåger og følger udviklingen på sundhedsområdet. Under SST hører også Statens Strålehygiejniske Institut (SIS), hvis hovedopgave er at beskytte mennesker, dyr og miljø mod skader fra ioniserende stråling (SIS, 2002). Anvendelse og bortskaffelse af radioaktive lægemiddelrester via spildevand fra hospitaler overvåges og kontrolleres af SIS.

I figur 32 ses de relevante myndigheder for regulering af hhv. miljø og lægemidler samt de områder (stiplede), der er undersøgt i det følgende.

⁷⁴ Praksis er undersøgt ud fra telefoninterview med ansvarlige miljømedarbejdere for 31 sygehuse (bilag 18).

⁷⁵ En forordning er direkte gældende som lov i alle medlemslande, hvorimod et direktiv først skal implementeres i national lov for at være gældende. Se evt. ordliste.



Figur 32. Miljøministeriet (MIM) og Indenrigs- og Sundhedsministeriet (SUM) er håndhævende myndighed på hhv. miljø- og sundhedsområdet. Miljøstyrelsen (MST) administrerer miljølovgivningen, herunder spildevandslovgivningen, som amter og kommuner varetager i praksis. Sundhedsstyrelsen (SST) og Lægemiddelstyrelsen (LMS) hører under SUM og administrerer lovgivningen på hhv. sundhedsområdet og lægemiddelområdet. Statens Strålehygiejniske Institut (SIS) hører under SST og varetager radioaktivitetsområdet.

Generelt om regulering af hospitaler

Ud over enkelte private hospitaler er danske hospitaler ejet af amterne og er ofte amternes største institutioner og arbejdspladser. Det lovmæssige grundlag for sygehusvæsenet omkring drift m.m. er fastlagt i sygehusloven⁷⁶. Sygehusloven omtales ikke yderligere, da den ikke er relevant i forhold til regulering af spildevand.

Ifølge miljøbeskyttelseslovens § 65 og § 66 fører kommunen tilsyn med virksomheder drevet af amtet og omvendt. Hospitaler kategoriseres som en § 42 virksomhed, dvs. en virksomhed der kan medføre uhygiejniske forhold eller væsentlig forurening, og som ikke indgår på Miljøstyrelsens liste over særligt forurenende virksomheder (listevirksomhed) eller betragtes som en branche. Hospitaler kan dog godt have en aktivitet (biaktivitet), der er godkendelsespligtig (f.eks. varmecentral, sygehusvaskeri m.m.), uden at resten af "virksomheden" er godkendelsespligtig jf. bekendtgørelse om godkendelse af listevirksomhed nr. 943 af 16. september 2004, § 2, stk. 4.

Det er kommunens opgave at vurdere, om amtslige og offentlige institutioner udelukkende er omfattet af miljøbeskyttelseslovens § 42, eller om de også er omfattet af andre bekendtgørelser f. eks godkendelses- eller branchebekendtgørelsen.

Fra 1. januar 2005 blev reglerne for virksomhedstilsyn ændret. Reglerne omtales ikke yderligere; det skal blot nævnes, at der fremover skal lægges mere vægt på at foretage "samlet tilsyn", som inddrager samtlige miljøpåvirkninger fra virksomheden (Vejl., Nr. 6., 2004).

⁷⁶ Bekendtgørelse af lov om sygehusvæsenet [LBK nr. 766 af 28/08/2003](#) indeholder regler om berettigelse til behandling, patientbetaling, tilskudsregler og sygehusberedskab.

For hospitaler vil det dog betyde, at spildevand ved fremtidige tilsyn *skal* medtages, da det indgår som en del af hospitalets samlede miljøpåvirkning.

Bortskaffelse af flydende medicinrester fra hospitaler

Allerede i 1974 blev det påpeget, at hospitalers bortskaffelse af ubrugte lægemidler via toiletet ikke var hensigtsmæssig og burde standses (KK, 1974). I 2000 blev medicinrester opført på listen over farligt affald og dermed forbudt at bortskaffe via spildevand (§ 58, BEK nr. 619 af 27/06/2000). Det er hospitalernes opgave at klassificere og sortere farligt affald samt at sikre, at det ikke udledes via spildevand. Tilsynskommunerne kan forlange dokumentation for, at klassificeringen er korrekt. Alligevel var proceduren på Gentofte Hospital indtil for få år siden at bortskaffe flydende ubrugte lægemidler i mængder under 100 ml. via dagrenovation og mængder over 100 ml. via toilet eller vask. Kommunen har siden sikret, at forholdet er bragt til ophør (Tilslutningstilladelse fra Gentofte Sygehus, 2001).

De fleste hospitaler har egnede beholdere og en fast rutine for bortskaffelse af ubrugte lægemidler, alligevel kan det betvivles, om Gentofte Sygehus har været det eneste og sidste hospital, der har anvendt denne bortskaffelsesmetode. Arbejdsrutinen omkring bortskaffelse af medicinrester i den daglige praksis bør derfor undersøges ved tilsyn på samtlige hospitaler.

Spildevandsregulering

Kloakloven fra 1857 dannede i grove træk baggrund for den spildevandsregulering, der kom i 1974 med miljøbeskyttelsesloven (MBL). Miljøbeskyttelsesloven, med senere ændringer, danner fortsat de overordnede rammer for den spildevandsregulering, der udmøntes i dag. Loven tilsigter særligt at bekæmpe forurening af luft, vand, jord og undergrund m.m. Loven omfatter:

”al virksomhed, som gennem udsendelse af faste, flydende eller luftformige stoffer eller gennem udsendelse af mikroorganismer kan være til skade for miljø og sundhed, eller ved frembringelse af affald kan medføre forurening af luft, vand, jord og undergrund” (LBK 753 af 25/08/2001, kap. 1 § 2.1).

Regulering af spildevand i forhold til beskyttelse af jord og grundvand har hjemmel i kapitel 3, hvor beskyttelse af overfladevand har hjemmel i kapitel 4.

I praksis udmøntes regulering af spildevand gennem vejledninger, som er fortolket ud fra forskellige bekendtgørelser, som har hjemmel i miljøbeskyttelsesloven. De væsentligste bekendtgørelser for udledning af spildevand og miljøskadelige stoffer til det offentlige kloaksystem er:

- Spildevandsbekendtgørelsen BEK 501 af 21/06/1999, som specifikt har hjemmel i kap. 3 og 4 i MBL.
- Affaldsbekendtgørelsen BEK nr. 619 af 27/06/2000, som forbyder bortskaffelse af farlige stoffer via spildevand.

De tilhørende vejledninger på området er vejl. nr. 11 fra 2002, som omhandler tilslutning af industrispildevand til offentlige spildevandsanlæg, samt vejl. nr. 5 fra 1999 om spildevandstilladelser. Sidstnævnte beskriver det lovmæssige grundlag omkring udstedelse af spildevandstilladelser, hvor vejl. nr. 11 er mere teknisk funderet og omhandler forhold, der gør sig gældende ved udarbejdelse af tilslutningstilladelser til industrispildevand.

Tilslutning til offentlige spildevandsanlæg

Tilladelse til afledning af spildevand udstedes af kommunen. Ifølge MBL kap. 4 § 28 stk. 4 skal enhver grundejer, ved opførelse af beboelse, virksomhed, øvrige bebyggelser m.m., ansøge kommunen om tilladelse til at aflede spildevand til det offentlige kloaksystem. Dette gælder også ved udbygninger eller ændringer, som påvirker afledningen. Ifølge retspraksis er det hospitalernes ansvar at overholde gældende lovgivning, herunder miljøbeskyttelsesloven.

For virksomheder, der er opført efter 1974, og som mangler spildevandstilladelse, eller hvor tilladelsen er utilstrækkelig i forhold til renselanlæggets krav, kan der jf. MBL kap. 9 § 72 gives påbud om oplysninger, prøvetagninger eller forebyggelse af forureningen f.eks. vha. BAT⁷⁷. Yderligere kan der forvarsles (§ 75) og derefter med hjemmel i § 30 stk. 1 reguleres vha. påbud om forbedringer eller fornyelse af vilkår. Det er kommunens pligt at føre tilsyn med, at de fastsatte vilkår efterkommes (MBL. kap. 9 § 65 stk. 2.1).

I de tilfælde, hvor hospitalet er bygget før 1974, og der ikke eksisterer en kapitel 4-tilladelse, er forholdet lovligt, såfremt kommunen er bekendt med spildevandsforholdene (Pagh P. pers. komm., 2005). Men det kan diskuteres, hvorvidt tilladelsen er tidssvarende ud fra de ændringer, der er sket på de fleste hospitaler gennem de sidste 30 år. Hvis der derimod er tale om udbygninger eller ændringer af hospitalet efter 1974, som påvirker kloakforholdene, og såfremt kommunen som tilsynsførende myndighed ikke er bekendt med forholdene, er der tale om et ulovligt forhold (Pagh P., pers. komm., 2005). I så fald skal forholdet lovliggøres eller bringes til ophør, med mindre det anses for ubetydeligt (§ 68-69). Da der næppe vil blive stillet krav om at bringe hospitalers udledning af spildevand til ophør, må forholdene i stedet lovliggøres. Det kan ske i medfør af kapitel 4 § 30, hvor der er mulighed for at regulere ved påbud og opstille vilkår til kvaliteten af det spildevand, der afledes.

Retningslinjer for regulering af hospitalsspildevand jf. vejledning nr. 5, 1999

Kommunerne er ansvarlige for at overholde kravene til den endelige udledning fra deres spildevandsanlæg. For at sikre dette skal kommunerne jf. MBL § 32 samt BEK 501 § 5 udarbejde spildevandsplaner, som indeholder en samlet oversigt over de miljømæssige og økonomiske konsekvenser af kloakforsyningsaktiviteter. Spildevandsplanen danner grundlag for kommunens administration på området og dermed for de tilslutningstilladelser, der gives til afledning af spildevand til det offentlige kloaksystem. Det er ligeledes kommunens ansvar, at afledningen sker på forsvarlig vis. Kommunen afgør, hvilke oplysninger der skal ligge til grund for tilladelsen.

⁷⁷ Bedst tilgængelige teknologi til at reducere udledning af problematiske stoffer.

I tilfælde af forhold, som kan påvirke renseanlægget og skabe problemer med at overholde de fastsatte recipientkvalitetskrav⁷⁸, har kommunen pligt til at informere amtsrådet om dette.

Såvel i MST som i de fleste adspurgte kommuner har der været generel konsensus om, at sanitært spildevand fra sygehuse kan betragtes som almindeligt sanitært spildevand.

Det er dog i modstrid med oplysninger givet i Miljøstyrelsens vejledning nr. 5 fra 1999 jf. pkt. 5.4.1 om tilslutning af almindeligt husspildevand fra boliger til kloak. Heraf fremgår det:

”Spildevand fra f.eks. offentlige institutioner, særligt sygehuse, anses ikke i den forbindelse som almindeligt husspildevand, og for denne type institutioner vil det være nødvendigt at kræve en tilslutningstilladelse med specificerede vilkår” (Vejl. nr. 5, 1999).

Ses der på regulering af ”andet spildevand” jf. bekendtgørelse 501, fremgår det at:

”Ved tilslutning af andet spildevand end husspildevand er det nødvendigt for myndighedsbehandlingen, at virksomheden fremlægger den fornødne dokumentation om forhold af betydning for spildevandsproduktionen. En tilladelse til tilslutning bør derfor koordineres med en evt. godkendelse af virksomheden efter miljøbeskyttelseslovens kapitel 5, således at virksomhedens miljøforhold kan vurderes samlet” (BEK 501, 1999 pkt., 5.4.3).

Ud fra ovenstående fremgår det klart, at spildevand fra hospitaler ikke skal sammenlignes med almindeligt husspildevand, men bør have en spildevandstilladelse med relevante vilkår i forhold til de stoffer, der udledes.

Retningslinjer for tilslutning af industrispildevand jf. vejledning nr. 11, 2002

Ved udstedelse af en tilslutningstilladelse er vejledningens miljøhensyn i grove træk baseret på, at kloaknettets kapacitet ikke overbelastes, at renseprocessen og slamkvalitet ikke hæmmes, samt at vandkvalitetskravene overholdes. Der foretages en vurdering af organiske stoffer, olie og fedt, metaller, fysisk/kemiske forhold og biologiske effekter, som f.eks. hæmningstest. Spildevandsvejledning nr. 11, 2002, er den første hvor medicinrester er inddraget. Det oplyses at:

” I princippet bør der ikke forekomme medicinrester i spildevand, på grund af direkte tilførsel fra produktion, sygehuse, klinikker m.m.” (Vejl. nr. 11, 2002 pkt. 2.3.6)

Det oplyses endvidere, at såfremt der er risiko for udledning af lægemiddelstoffer fra produktion, skal lægemiddelstofferne vurderes i henhold til princippet om A-B-C- stoffer. Vurdering af ABC-stoffer foretages på baggrund af stoffernes iboende egenskaber og en række fastsatte kriterier. De eksakte kriterier fremgår af vejledningen og er kort skitseret i bilag 21.

⁷⁸ Recipientkvalitetskrav fastsættes af amtsrådene ud fra BEK 921, således at målsætningen for det pågældende vandområdes kan opfyldes. Målsætningen er fastsat i forhold til vandområdets anvendelse, f.eks. badevand og fiskevand. Målsætningen udarbejdes af amtsrådene i samarbejde med byrådene/kommunalbestyrelserne.

A-stoffer: Stofferne er uønskede og har derfor ingen grænseværdi. Stofferne bør substitueres eller reduceres til et minimum før afledning til kloak. A-stoffer er for eksempel CMR-stoffer, persistente (P) og akut meget giftige (vT) stoffer over for akvatiske organismer.

Ved afledning af A-stoffer bør der, for eksisterende virksomheder, udarbejdes en handlingsplan med henblik på eliminering. Hvorvidt udledning af A-stoffer er kritiske, skal vurderes ud fra de eksisterende vandkvalitetskrav.

B-stoffer: Stofferne bør begrænses for at sikre, at vandkvalitetskravene overholdes. B-stoffer er potentielt persistente, middel akut giftighed over for vandlevende organismer samt potentielt bioakkumulerbare (B) i vandlevende organismer.

C-stoffer: Stoffer, der normalt anses for uproblematisk, da de er let nedbrydelige og har svag giftighed. Der er derfor ikke fastsat grænseværdier.

Ifølge vejledningen bør det vurderes, om eventuelle lægemiddelsstoffer i spildevandet kan medføre specifikke uønskede effekter såsom antibiotikaresistens. Antibiotika nævnes specifikt som en parameter, der bør undersøges nærmere, og det fremstår som vigtigt, at tilslutningstilladelserne hindrer gunstige vækstbetingelser i kloaksystemerne. Det oplyses i den forbindelse, at der bør være særlig fokus på bl.a. hospitalsspildevand, og at en metode til at begrænse afledningen er at indføre BAT eller forrensning. Der er ikke kendskab til, at nogen danske hospitaler har indført dette i praksis, men på HH blev der i september 2004 udført et pilotforsøg med henblik på at reducere indholdet af antibiotikaresistente bakterier fra center 3. Der blev udvalgt 4 bakteriestammer, og forsøget viste, at en kombination af filtrering og UV-behandling reducerede antallet markant. En hindring for det videre arbejde er, at anlægget vurderes at være økonomisk krævende (Lynettefællesskabet, 2004b). Der er ikke kendskab til det videre forløb, ud over at alternative teknologier skal undersøges.

Ud over dette enkeltstående tilfælde udledes hospitalsspildevand fra langt de fleste danske sygehuse uden den store opmærksomhed.

Eksisterende tilslutningstilladelser fra hospitaler

Omkring 1990 havde Lynettefællesskabets renseanlæg, hhv. Lynetten og Damhusåen, store problemer med at overholde slamgrænseværdierne for bl.a. cadmium og kviksølv. Der blev i den forbindelse foretaget målinger på spildevandet fra Hvidovre Hospital (Petersen MB., pers. komm., 2003). Målingerne viste sig langt fra at kunne overholde de vejledende grænseværdier for industrispildevand, og som det første sygehus i H:S og i Lynettefællesskabet opland fik Hvidovre Hospital en tilslutningstilladelse med særlige vilkår. Ifølge tilslutningstilladelsen skal Hvidovre Hospital foretage egenkontrol én gang årligt fra samtlige seks brønde. Hyppigheden af målingerne samt analyseparametre varierer, men er primært tungmetaller. Målingerne samt generelle forhold omkring tungmetaller i hospitalsspildevand er uddybet i bilag 16.

Der er ingen umiddelbare argumenter, der taler for, at andre sygehuse af samme størrelse skulle have en væsentlig anderledes sammensætning af spildevand, og det kan undre, at der ikke tidligere har været mere målrettet fokus på at undersøge belastningsgraden af sygehus-spildevand i andre kommuner.

Kommunernes indhentning af tilslutningstilladelser fra hospitaler

Ved forespørgsel til en række danske sygehuskommuner, havde kun seks ud af 31 af landets største hospitaler en kapitel 4 tilslutningstilladelse, som var gældende for det samlede hospital (bilag 18). Med undtagelse af tilladelserne fra hospitalerne i Hvidovre og Ålborg, som begge er fra 1990, er tilladelserne under 5 år gamle.

Tilladelser, som gælder for det samlede hospital, er udstedt med hjemmel i kapitel 4 § 30 hhv. stk. 1, 2, 3 og 4, hvor der er givet påbud om tilladelse til afledning af spildevand med vilkår⁷⁹. Ud over de seks hospitaler havde syv andre hospitaler tilladelse til udledning af processpildevand fra godkendelsespligtige biaktiviteter, herunder et apotek, sygehusvaskeri og varmforsyningsanlæg. Enkelte sygehuse har tilladelse til afledning af særlig problematiske stoffer, bl.a. formaldehyd og fremkaldervæske. Det er ikke nærmere undersøgt, men det er højst sandsynligt, at der i forbindelse med afledning af spildevand fra nogle bygninger er installeret fedtudskillere (centralkøkkener), pH-regulering fra laboratorier samt evt. olie-/benzinudskillere fra parkeringskældre m.v.

Rigshospitalet har en tilladelse, som specifikt omhandler forurening via sanitært spildevand med mikroorganismer. Tilladelsen er givet i 2001 til afledning af spildevand fra en nyoprettet epidemiafdeling. Spildevandstilladelsen indeholder vilkår om behandling af spildevand med indhold af patogene og multiresistente mikroorganismer (Miljøkontrollen, 2000). Ud over tilslutningstilladelse til den førnævnte epidemiafdeling foreligger der intet skriftligt materiale om afledning af spildevand fra hospitalet. Der stilles således ingen krav til udledning af spildevand fra landets største hospital. Det er bekymrende, eftersom RH udgør ca. 50 % af det samlede forbrug af lægemidler i hospitalssektoren (bilag 3 figur 37).

Ifølge Miljøkontrollen er der igangværende initiativer omkring tilslutningstilladelse til RH samt til kommunens øvrige hospitaler. I første omgang sættes der fokus på laboratorieaktiviteter, men det oplyses at der er opmærksomhed på hospitalers bidrag til antibiotikaresistens (Justesen K. pers. komm., 2005).

Årsager til kommunernes manglende regulering af hospitalsspildevand

Størstedelen af de adspurgte sygehuskommuner var ikke klar over forholdene omkring hospitalernes afledning af spildevand, herunder om der overhovedet eksisterede spildevandstilladelser, eller om de var revideret siden hospitalets opførelse. Eftersom de fleste danske hospitaler jf. kap. 2, herunder de hospitaler der er undersøgt i dette projekt, er opført omkring slutningen af 1800-tallet og frem til midten af 1900-tallet, har mange kommuner intet skriftligt materiale liggende ud over den historiske byggetilladelse. Argumentet har hyppigst været, at hospitalerne er opført før 1974, hvor miljøbeskyttelsesloven trådte i kraft. Men også kommuner med nyere hospitaler samt hospitaler, som er væsentligt udbygget efter 1974, har kun den oprindelige byggetilladelse liggende, og der er ikke udstedt kapitel 4-tilladelser. Ingen af de adspurgte kommuner havde kendskab til, at vejledning 5 pkt. 5.4.1 specifikt nævner, at spildevand fra sygehuse bør reguleres med vilkår. Ved forespørgsel om årsagen til det manglende fokus på udledning af spildevand fra hospitalerne, var den hyppigste begrundelse, at spildevandet var almindeligt husspildevand, som kan afledes uden særlige krav.

⁷⁹ Vilkår om affaldshåndtering er stillet på baggrund af BEK om affald nr. 619 af 27. juni 2000.

En del kommuner var dog bevidste om, at hospitalsspildevand indeholdt miljøskadelige stoffer, som burde undersøges nærmere. En kommune udtrykte deres tilbageholdenhed med at stille krav til udledning af lægemidler fra hospitaler som værende etisk og socialt funderet.

”Vi kan ikke forbyde hospitaler at anvende lægemidler. Vi kan heller ikke stille krav om, at de skal begrænse brugen af dem. Der er derfor et vist dilemma forbundet med at stille omkostningstunge rensningskrav til hospitalerne”

At der er en generel accept omkring hospitalers forurening, som bygger på sociale årsager, er tidligere fremhævet af blandt andet Hartmann *et al.*, (1998) og Daughton (2003). Flere kommuner bekræfter, at deres tilbageholdenhed til dels skyldes bekymring for, at en gennemgribende revision af samtlige aktiviteter på hospitalet vil medføre mange vilkår, som betyder store omkostninger for hospitalet. Derudover mener flere kommuner, at det vil være svært at få gennemført de nødvendige vilkår. Ovenstående argumenter ændrer dog ikke ved, at det er kommunens pligt at føre tilsyn med, at lovgivningen overholdes. For mindre kommuner kan det være vanskeligt at vurdere det faglige grundlag for, hvorvidt spildevand fra et stort hospital overholder de gældende regler. Nogle kommuner har diskuteret emnet og har på den baggrund valgt at forholde sig ”afventende”. En kommune udtrykker det således:

”At kortlægge spildevandssammensætningen fra et hospital er en umulig opgave, som vi hverken har tilstrækkelige resurser eller faglig viden til at håndtere. Kloaksystemet på hospitalet er et gammelt enstrengt system, hvilket gør det yderst vanskeligt at måle på. Vi går derfor og håber på, at der sker noget oppefra, så vi ved, hvordan vi skal forholde os”

En anden siger:

”Ja, det er lidt som at gå omkring den varme grød, vi ved det godt, men uanset hvor forpligtiget vi er, så har vi ikke resurser til at gribe en så stor opgave an. Derfor har vi valgt at sige, at så længe renseanlægget overholder de fastsatte recipientkvalitetskrav, så er vi tilfredse. Men der burde helt klart gøres noget”

Kommunerne ønsker altså centralt udstedte retningslinjer for, hvordan de skal gribe opgaven an. Fra Miljøstyrelsens spildevandssektion påpeges, at det påhviler kommunerne at holde styr på, hvad hospitalerne udleder, og at der ikke er tiltag på vej i den retning. Endvidere udtales, at der ikke er noget miljømæssigt problem i at udlede lægemiddelstoffer via spildevand, så længe renseanlægget overholder de fastsatte vandkvalitetskrav. Denne holdning, som også blev mødt i nogle kommuner, er bemærkelsesværdig, fordi lægemidler ikke er en parameter der måles for. Det oplyses endvidere fra en medarbejder i Miljøstyrelsens spildevandssektion:

”Spildevand fra hospitaler er jo ikke værre end det spildevand, der udledes fra syge mennesker andre steder fra, - og reguleringsmæssigt så er det kommunernes ansvar at holde opsyn med, hvad der tilledes renseanlæggene. Når kommunerne ikke hidtil har gjort noget, ja, så er det nok fordi, at der ikke er noget problem, og med hensyn til udledning af antibiotikaresistente bakterie, så er det arbejdstilsynet der skal tage affære ”

Det undrer, at der ikke er større interesse i at forebygge og arbejde kildeorienteret; derudover er udsagnet ikke i tråd med regeringens strategi om, i højere grad at integrere miljø- og sundhedsproblemerne og sætte dem i et større perspektiv. Holdningen er formentlig ikke generel, men mere et udtryk for manglende kendskab til lægemidlers egenskaber. Det må dog erkendes, at der hersker uklarhed omkring, hvem der har ansvaret for lægemidlers forekomst og spredning til miljøet. Denne ”ansvarsforflygtigelse” understøttes af Lynettefællesskabet som har forsøgt at skabe dialog omkring emnet (omtales senere). Den manglende opmærksomhed hos miljømyndighederne, formodes at være begrundet i den manglende inddragelse af lægemidler i miljøreguleringen som helhed. Der kan også være tale om manglende koordinering af vidensinformation samt anderledes prioritering af miljøproblemerne.

Manglende inddragelse af lægemidler i miljøreguleringen

Af frygt for antibiotikaresistens overvåges forbruget af antibiotika fra såvel veterinær- som humanektoren (Danmap, 2005). Siden 2001 har der været krav om at foretage en miljørisikovurdering af veterinære lægemidler. Fremstilling af lægemidler vha. GMO er underlagt særlige regler gennem EU's udsætningsdirektiv (2001/18/EF). Skov- og Naturstyrelsen (SNS) er myndighed på dette område. For lægemidler, der ved anvendelse indeholder levende GMO-organismer, f.eks. vacciner skal der udføres miljørisikovurdering af produktet. Vurderingen skal godkendes af EMEA før der kan ansøges om markedsføringstilladelse. Derefter følger produktet samme regler om godkendelse som andre lægemidler, hvor Lægemiddelstyrelsen er myndighed. For radioaktive lægemidler er det Statens Strålehygiejniske Institut der er myndighed, både hvad angår anvendelse af radioaktive lægemidler samt de efterfølgende rester, der udskilles til spildevandet (uddybes senere). Andre lægemidler er ikke omfattet af nogen form for regulering i forhold til det ydre miljø som følge af anvendelse.

Råvarer, der indgår i produktion af lægemidler, er omfattet af EU's kommende kemikalielovgivning, REACH⁸⁰, og kan være opført på listen over uønskede stoffer; men fra det øjeblik, hvor aktivstoffet er færdigproduceret, er det fritaget fra regulering i forhold til det ydre miljø. Af Danmarks nationale strategi for bæredygtig udvikling fremgår det:

"Kemikalier, der anvendes i samfundet, må hverken give uønskede virkninger som kræft, mindsket forplantningsevne, ændret arvmasse eller påvirke sårbare økosystemer. I 2020 skal ingen produkter eller varer på markedet indeholde kemikalier med særligt problematiske sundheds- eller miljøeffekter" (www.mst.dk, Liste over uønskede stoffer 2004).

Listen over uønskede stoffer anvendes som et mål for, hvilke kemikalier der ønskes reduceret eller udfaset. På listen indgår CMR-stoffer samt visse prioriterede PBT- og vPvB-stoffer, men ingen lægemiddelstoffer. Det skyldes ifølge Miljømyndigstyrelsens oplæg fra 1996 om status og perspektiver for kemikalierereguleringen, at:

For en række områder ligger den primære reguleringsmæssige indsats uden for Miljøstyrelsens ansvarsområde. Det gælder for områder som:

⁸⁰ REACH står for *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*.

- lægemidler og veterinærmedicin
- levnedsmidler og foderstoffer
- arbejdsmiljø
- radioaktive stoffer
- ammunition/eksplosive stoffer

Som det fremgår, anser Miljøstyrelsen ikke lægemidler som en del af deres primære ansvarsområde; årsagen begrundes således:

”stofferne skønnes at udgøre en mindre risiko for sundhed og miljø, eller at de er underlagt andre undersøgelses- eller kontrolordninger” (MST, Liste over uønskede stoffer, 2004).

Imidlertid må det konstateres, at der ikke foreligger tilstrækkelig viden til at vurdere den miljø- og sundhedsmæssige risiko. Derudover har Lægemiddelstyrelsen ikke hidtil foretaget undersøgelser eller kontrol af lægemidler i forhold til det ydre miljø. Regulering af lægemidler synes derfor at ligge i en gråzone.

Manglende overvågning af lægemidler i miljøet

Som nævnt, er der i lighed med pesticider fundet rester af lægemidler i spildevand, overfladevand og drikkevand og udløb fra renseanlæg (Richardson og Bowron, 1985; Kümmerer, 2001; Webb, *et al.*, 2002; Stuer-Lauridsen *et al.*, 2002 og 2005; Kjølholt *et al.*, 2003). Alligevel indgår lægemidler fra human anvendelse ikke i nogen form for overvågning i forhold til effekter i det ydre miljø. Enkelte lægemidler har tidligere været omtalt som potentielle kandidatstoffer, der burde indgå i det nationale monitoringsprogram NOVANA⁸¹. Men programmet er endnu ikke udvidet med hverken østrogener eller lægemidler (NOVANA, 2005).

I Miljøtilstandsrapporten, som udgives hver 4. år⁸², er medicinrester heller ikke inddraget. På baggrund af den opnåede viden i dette projekt, blev der indsendt en kommentar til den kommende rapport omkring den manglende inddragelse af lægemidler. DMU valgte på den baggrund, at inddrage medicinrester i det omfang, der forelå anvendelige data. (Høringssvar, 2005). Selvom emnet kun bliver sparsomt berørt, kan det betyde øget opmærksomhed og forskningsinteresse omkring lægemidlers miljøproblematiske egenskaber. Derudover vil evt. data kunne anvendes som reference i fremtidige rapporter og undersøgelser på nationalt plan.

Manglende dialog og ansvarsfordeling mellem myndighederne

Allerede i 1995 blev Sundhedsstyrelsen gjort opmærksom på, at spildevand og afløb fra hospitaler var forurenet med aktive lægemidler og metabolitter. Af følgende uddrag, antages det, at forekomst af lægemidler i hospitalsspildevand ikke udgør et sundhedsmæssigt problem:

”Det har været diskuteret, om forurening af afløb fra sygehuse med aktive lægemidler og nedbrydningsprodukter fra behandlede patienter kunne udgøre en sundhedsfare for den øvrige del af befolkningen. Sundhedsstyrelsen har i 1995, på baggrund af drøftelser med andre myndigheder, udtalt, at forholdet næppe udgør et sundhedsmæssigt problem” (www.sst.dk, 2005).

⁸¹ NOVANA omfatter ud over VAndområder også overvågning af NATurtyper og arter.

⁸² Miljøtilstandsrapporten udarbejdes af DMU, udkom første gang i 1993 og udkommer igen d. 22. sep. 2005

Den drøftelse, der henvises til, bestod i en litteratursøgning samt en henvendelse til Statens Serum Institut (SSI) og MST. SSI oplyste, at antibiotika forekommer i sygehusspildevand, men at det sandsynligvis ikke havde nogen sundhedsmæssig betydning. MST oplyste, at de var indstillet på en dialog med SST og i lyset af problematikken med antibiotikaresistens ville følge op på emnet. (Korrespondance fra SST og MST, 1995).

Der er siden udført ét litteraturstudie (1997) samt en undersøgelse (2003), hvor hospitalsspildevand indgår. Begge rapporter påpegede, at hospitaler udgør væsentlige kilder, at litteraturen er yderst sparsom, og at der burde foretages yderligere undersøgelser. Ved henvendelse til de to styrelser i efteråret 2004, var imidlertid ikke kendskab til nogen dialog omkring lægemiddelforurening fra hospitaler. Regulering af lægemidler synes også her at ligge i en gråzone, hvor der hersker forvirring om, hvem der har pligt til at handle. Det faktum, at der er tvivl om ansvaret for lægemidlers forekomst og effekter i spildevand, bekræftes i det følgende, hvor Lynettefællesskabet forsøgte at skabe dialog omkring emnet.

I 2004 viste en undersøgelse fra Lynettefællesskabet, at HH udgjorde den største enkeltkilde til forekomst af antibiotikaresistente bakterier. Lynettefællesskabets miljøgruppe⁸³ rettede derfor henvendelse til en række relevante aktører, herunder Lægemiddelstyrelsen, Miljøstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Arbejdstilsynet. Formålet var at tage initiativ til en tværfaglig dialog med henblik på, at koordinere indsatsen for at sikre arbejdsmiljøet og reducere spredningen fra hhv. sygehuse og renseanlæg. Lægemiddelstyrelsen fralagde sig ethvert ansvar og henviste til Statens Serum Institut for yderligere information. Sundhedsstyrelsen har ikke svaret. Miljøstyrelsen har ikke svaret direkte på henvendelsen, men derimod henvist til Arbejdstilsynet. Arbejdstilsynet har imidlertid kun hjemmel til at indhente oplysninger om indholdsstoffer i spildevandet med henblik på brug af værnemidler m.m., men kan ikke stille krav til, hvilke stoffer der må udledes.

Ifølge vejledning nr. 5, pkt. 5.4.2, skal spildevand om nødvendigt forrenses for:

”at beskytte helbredet hos det personale, der arbejder ved kloaknettet og på renseanlæggene”.

Ligeledes omfatter MBL kap. 1 § 2.1:

”al virksomhed, som gennem udsendelse af faste, flydende eller luftformige stoffer, gennem udsendelse af mikroorganismer, der kan være til skade for miljø og sundhed, eller ved frembringelse af affald kan medføre forurening af luft, vand, jord og undergrund”.

Der synes derfor ikke at være tvivl om, at det påhviler Miljøstyrelsen at tage initiativ og undersøge, om der er forhold, der har betydning for befolkningens og miljøets sundhed.

⁸³ Gruppen består af medlemmer fra Lynettefællesskabet samt fra de otte interessentkommuner: Hvidovre, Gentofte, Rødovre, Herlev, Gladsaxe, København, Lyngby-Tårnbæk og Frederiksbergs kommune samt fra Københavns Energi og Miljøkontrollen.

Regulering af radioaktivt spildevand fra hospitaler

På europæisk plan danner Euratom-traktaten fra 1957 rammerne for befolkningens beskyttelse mod radioaktiv stråling. Oprindeligt indeholdt traktaten kun de overordnede rammer for fredeelig udnyttelse af kerneenergi, i dag omhandler traktaten også medicinsk anvendelse. Rådet, Kommissionen og Europa-Parlamentet udgør grundlaget for traktaten.

Ofte er det anbefalinger UNSCEAR⁸⁴ og Den internationale strålebeskyttelses kommission (ICRP), der danner baggrund for EU-direktiverne. Ifølge ICRP er der i dag ingen internationale reguleringsmæssige aftaler eller krav, der specifikt beskytter miljøet imod menneskeskabt radioaktiv stråling (ICRP Draft, 2004, Annex B 32).

I det seneste udkast til ICRP's anbefalinger er det besluttet at igangsætte et projekt for at opnå viden omkring strålingens påvirkning af "ikke humane" organismer. Projektet iværksættes ud fra den erkendelse, at vi alle indgår i det samme økosystem (ICRP Draft, 2004, Kap. 11 pkt. 247). Som det fremgår af nedenstående uddrag, erkender kommissionen, at der er mangel på viden omkring mulige effekter i miljøet. Der er derfor behov for undersøgelser, som kan afkræfte, at der er en risiko.

The Commission recognises that there is a need to explore further the nature of the 'risks' that may apply to other species, how such risks may be quantified, and thus how it can be positively demonstrated that they are, indeed, '...not put at risk'.

(ICRP Draft, 2004, Kap. 11, 243)

Kommissionen fastholder, at nye miljømæssige tiltag ikke er begrundet i en øget bekymring for strålefare, men blot dækker over et "hul" i det hidtidige strålebeskyttelsesprogram samt en nødvendighed, der knytter sig til de senere års skærpede miljøkrav (ICRP Draft, kap. 11, pkt. 246 og pkt. 250). Der vil blive udviklet et kombineret rammeprogram/retningslinjer samt et testbatteri bestående af udvalgte referencedyr og -planter. Den opnåede viden om strålingens skadelige potentiale og omfang skal danne basis for fremtidige beslutningsprocesser omkring risikovurdering af radioaktive stråler.

De data, der produceres via ICRP's program, kan blive et nyttigt værktøj i den fremtidige regulering, idet EU hidtil har baseret sine direktiver om strålebeskyttelse på ICRP anbefalinger. Alt efter de dosisgrænser, der vurderes at kunne forårsage effekter, kan det betyde ændringer i den nuværende lovgivning omkring bortskaffelse af radioaktivt spildevand fra hospitaler.

De gældende direktiver i dag er; 96/29/Euratom om fastsættelse af grundlæggende sikkerhedsnormer til beskyttelse af befolkningens og arbejdstagernes sundhed mod ioniserende stråling og direktiv 97/43/Euratom om beskyttelse af personers sundhed mod faren ved ioniserende stråling i forbindelse med medicinsk bestråling.

Direktiverne er implementeret i følgende bekendtgørelser:

⁸⁴ United Nations Scientific Committee on the Effects of Atom Radiation udarbejder rapporter, som ofte anvendes som reference til vurdering af biologisk virkning af ioniserende stråling.

BEK 823 af 31. oktober 1997 om dosisgrænser for ioniserende stråling. Grænserne stammer fra ICRP og er fastlagt, således at deterministiske skader undgås. Med hensyn til risikoen for stokastiske skader stilles der krav om, at for enhver stråling skal den medfølgende skadevirkning være berettiget og afvejet ud fra de samfundsmæssige fordele, der er for den enkelte borger eller for samfundet (ICRP, 2004). Der er ikke fastsat dosisgrænser for dyr og miljø.

BEK 954 af 23/10/2000 om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse, laboratorier m.v. Bekendtgørelsen tilstræber sikker og acceptabel strålebeskyttelse for patienten samt det personale, der er i risikozonen. I 2001 blev der udarbejdet en tilhørende vejledning, som anvendes i praksis.

Fremstilling af radioaktive lægemidler sker under tilsyn af Lægemiddelstyrelsen. Statens Institut for Strålehygiejne (SIS) er ansvarlig myndighed, både hvad angår anvendelse af radioaktive lægemidler og den aktivitet, der udledes via spildevandet. SIS blev oprettet i 1961 og er den eneste offentlige myndighed med faglig viden og kompetence på området. Hospitaler indberetter antallet af undersøgelser og størrelsen af anvendte doser til SIS, som overvåger befolkningens udsættelse for ioniserende stråling. Ud fra en afvejning af nyttevirkning er den overordnede målsætning for SIS:

- Sikre, at brugen af ioniserende stråling er berettiget, optimeret og kvalitetssikret, herunder at den medicinske anvendelse er effektiv.
- Forhindre akutte dødsfald og alvorlig skade forårsaget af ioniserende stråling.
- Forebygge og begrænse sene ioniserende strålingsskadelige effekter. Hertil kommer, at SIS også skal tage hensyn til beskyttelse af dyr og miljø mod skadelige effekter af ioniserende stråling.

Kilde: www.Sundhedsstyrelsen.dk, 2004

Bortskaffelse af flydende radioaktivt affald via hospitalsspildevand

Ud over rester fra behandlede patienter kan flydende radioaktivt affald bortskaffes via godkendte isotopafløb (BEK 954, 2000). Radioaktivt spildevand betragtes som miljø- og sundhedsskadeligt, og da kloak- og renselanlægsarbejdere er særligt udsatte og kommer i direkte kontakt med spildevand eller slam, er der udarbejdet retningslinjer for den maksimale aktivitet, der må bortskaffes via hospitalsspildevand. Hospitaler, der tilbyder nuklearmedicinske undersøgelser og fremstiller radiofarmaka, skal derfor ansøge om godkendelse af isotopafløb.

SIS foretager som regel radioaktivitetsmålinger på hospitalsspildevandet i forbindelse med en godkendelse. Efterfølgende er de ansvarlige for at overvåge og kontrollere, at de fastsatte grænser overholdes. Ved bortskaffelse af ubrugte rester af nuklearmedicin fremgår det af bekendtgørelsen, at det skal udføres på en sådan måde, at stråledosis til befolkningen som helhed holdes på et acceptabelt niveau i overensstemmelse med de af Sundhedsstyrelsen fastsatte dosisgrænser.

Tabel 13. Radionukleidgrupper klassificeret efter deres relative radiotoksicitet samt den maksimale aktivitetsmængde, der må afledes pr. isotopafløb pr. måned jf. BEK 954, 2000.

Radionukleidgruppe	MBq	Anvendes på HH
1 – Meget høj radiotoksicitet	0	Langlivede alfaemittere - anvendes ej
2 - høj radiotoksicitet	5	¹³¹ Iod, ¹²⁵ Iod
3 - middel radiotoksicitet	50	⁷⁵ Se, ⁶⁷ Ga, ¹¹¹ In
4 - lav radiotoksicitet	500	⁹⁹ Tc, ⁵¹ Cr, ²⁰¹ Tl

Tabel 13 viser retningslinjer for den maksimale aktivitetsmængde⁸⁵, der må hældes i afløbet pr. måned pr. tilladelse. (se evt. bilag 20 for at sætte tabel 13 i perspektiv)

Ved bortskaffelse må aktivitetsgrænsen ikke overstige 0,1 MBq/l. Ifølge personalet på HH bortskaffes rester som overskrider 0,1 MBq/l, ved at efterskylle med rigeligt vand. SIS bekræfter, at denne bortskaffelsesmetode er den hyppigst anvendte løsning i det daglige praktiske arbejde. Ifølge bekendtgørelsen angives fortyndingsprincippet ligeledes som en nem og mulig løsning.

”De klassiske metoder for behandling eller bortskaffelse af radioaktivt affald har enten været »fortynding og spredning« eller »koncentrering og indeslutning« eller efter eventuel »opbevaring til henfald«. Fortyndings- og spredningsmetoden er fristende, fordi den løser akutte lokale problemer, mens koncentrering og indeslutning giver opbevarings- og overvågningsproblemer” (BEK 954, 2000).

Fortyndingsprincippet må anses for at være en uacceptabel løsning mht. bæredygtighed, da der forurenes unødige store mængder af rent drikkevand. Dertil kommer, at den samlede mængde, der udledes via spildevand ikke reduceres ved fortynding, og der vil fortsat ske en eksponering til miljøet. Det forekommer i det hele taget underligt, at der sættes grænseværdier for stoffer, som ikke har en nedre effektgrænse for stokastiske skader jf. kapitel 4 figur 8.

Udledning af rester af radiofarmaka fra behandlede patienter

Ifølge SIS stammer den største radioaktivitet i spildevandet fra behandlede patienter. Specielt behandling af nyrene vha. ¹³¹I, giver høj restaktivitet og dermed problemer med at overholde den fastsatte grænse på 0,1 Mbq og få isotopafløbet godkendt.

I Sundhedsstyrelsens bek. nr. 954 af 23. okt. 2000 gives retningslinjer for afledning af spildevand fra behandlede patienter.

”Urin, afføring og opkast fra patienter, som er blevet undersøgt eller behandlet med åbne radioaktive kilder i mængder mindre end 600 MBq ¹³¹I og tilsvarende for andre radionukleider, kan bortskaffes direkte gennem det almindelige afløbssystem (toilet)” (BEK 954, 2000).

⁸⁵ Aktiviteten måles i becquerel (1 Bq = 1 henfald pr. sekund). Jo højere aktivitet et stof har, jo mindre volumen må der bortskaffes af den pågældende isotop pr. måned.

Omvendt skal urin, afføring og opkast fra patienter, der er behandlet med højere doser, ledes via godkendt isotop afløb til særskilt samlebrønd, således at spildevandet når en vis opholdstid, som kan sikre et rimeligt henfald inden udledning til det offentlige kloaksystem. For eksempel skal patienter på Frederiksberg Hospital efter indtagelse af radiojodtabletter opholde sig i særligt rum med tilknyttet isotoptoilet, indtil de har ladt vandet 3-4 gange (www.hosp.dk, 2005). Der er ingen lignende procedure på HH, og der er ikke specielle sengestuer med tilsluttet isotop afløb. Behandlinger, der overskrider 600 Mbq må derfor ikke udføres på HH, men ifølge ansatte på afdelingen kan der forekomme overskridelser. For eksempel ved radiojodbehandling, hvor patienten skal indtage 1,8 eller 2,4 Gbq. Det forsøges så vidt muligt at undgå overskridelser ved at opdele behandlingen over flere dage.

Radioaktivitetsmåling på spildevand fra HH

Klinisk fysiologisk afdeling på Hvidovre Hospital har et godkendt isotoplaboratorium med 2 godkendte isotop afløb. Spildevand fra disse afløb ledes via særskilte rør til samlebasinet under center 2, hvorfra det pumpes med det øvrige sanitære spildevand til det offentlige kloaksystem. Som tidligere nævnt, blev der i *Allium*-testen observeret et signifikant antal kromosomaberrationer ved eksponering med spildevand fra center 2, og det kan ikke udelukkes, at rester af radiofarmaka har bidraget til disse effekter.

Godkendelsen fra HH blev sidst revideret i 1989, hvor der også blev foretaget aktivitetmålinger på det sanitære spildevand fra center 2. Målingerne blev foretaget på typiske dage, hvilket dengang svarede til 12-14 patientbehandlinger pr. dag. Ud fra forbruget af patientdoser i 1988 var den totale gennemsnitlige daglige patientdosis ca. 2900 Mbq. Aktivitetmålingerne overholdt den fastsatte grænse på 0,1 Mbq/l, og afløbet blev godkendt.

Der er ikke kendskab til den gennemsnitlige patientdosis i dag, men antallet af undersøgelser ligger på ca. det dobbelte. Det betyder samtidig, at fremstilling af tilhørende radiokits også er steget. Selvom den gennemsnitlige patientdosis der indgives i dag skulle være mindre, er det sandsynligt at restaktiviteten er steget siden 1989. Den reelle udledning er dog ukendt, og det er derfor uvist om den nuværende tilladelse er overholdt.

Det synes paradoksalt, at der ikke har været større fokus på den udledning, der foregår fra hospitaler ud fra det faktum, at der eksisterer teknologiske muligheder, som kan reducere den radioaktive restaktivitet i spildevand. Ifølge SIS er der kendskab til, at enkelte franske og tyske hospitaler som har direkte udledning til floder m.m., forsøger at reducere restradioaktiviteten ved at lede spildevandet til særlige beholdere og forlænge opholdstiden eller ved kemisk⁸⁶ behandling af spildevandet.

⁸⁶ Ved f.eks. at tilsætte base omdannes radioaktivt jod til Iodid, som ikke er radioaktivt.

EU-krav om miljøvurdering af lægemidler

Lægemeddelområdet administreres som tidligere nævnt af Lægemeddelstyrelsen. I det følgende omtales lægemiddelreguleringen ud fra de aspekter, der relaterer sig til miljørisikovurdering af humanmedicinske lægemidler.

Juridisk grundlag for miljørisikovurdering i lægemiddelreguleringen

I Danmark reguleres lægemidler gennem EU-direktiver, som er implementeret i den nuværende danske lægemiddellov, LBK 656 af 28/07/1995. Siden Rådets direktiv 65/65/EØF fra 1995 har der været krav om at oplyse om lægemidlers eventuelle miljøfare. I de senere direktiver 2001/83/EF og 2003/63/EF stilles samme krav, men i sidst nævnte er kravet mere eksplicit, og der er tilføjet et særskilt afsnit omkring miljørisikovurdering.

Af direktiverne fremgår det, at producenten ved ansøgning om markedsføringstilladelse skal vurdere og oplyse om den potentielle miljørisiko ved anvendelse, opbevaring og bortskaffelse af lægemidlet (2001/83/EF, art.8, pkt., 3g.) Dette har hidtil ikke været specifikt implementeret i den danske lægemiddellov, men har siden 1995 indgået som en del af § 20 stk. 6, hvor det oplyses, at Sundhedsstyrelsen kan tilbagekalde en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, såfremt det indebærer fare for miljøet (LBK 656 af 28/07/1995).

I USA har det siden 1997 været et krav at miljørisikovurdere alle markedsførte lægemidler (Spindler og Olejniczak, 2004). I EU er der krav om at miljørisikovurdere GMO-holdige lægemidler f.eks. levende vacciner, men for andre lægemidler har der ikke været stillet eksplicit krav til producenterne om en miljørisikovurdering. Det har derfor været op til den enkelte virksomhed, i hvilket omfang de har ønsket at foretage og oplyse om miljørelevante undersøgelser. Årsagen til, at Lægemeddelstyrelsen ikke har stillet disse krav, og ikke har tillagt lægemidlers miljørisiko nogen særlig betydning, skyldes ifølge Lægemeddelstyrelsen selv, at styrelsens primære opgave er, at godkende og vurdere lægemidler ud fra nyttevirkning og risiko for patienten. Det oplyses endvidere:

”Det forventes ikke, at lægemidler forekommer i miljøet i koncentrationer der er problematisk – derudover er effekter, der måtte opstå i miljøet efter anvendelse af lægemidlet, ikke Lægemeddelstyrelsens, men Miljøstyrelsens problem”.

Den 19. maj 2004 udkom to ændringsdirektiver for hhv. veterinære og humane lægemidler og der trådte en ny forordning⁸⁷ i kraft. Det nye direktiv for humane lægemidler (2004/27/EF) skal være implementeret i national lov senest i oktober 2005.

I det kommende direktiv er der indført følgende skærpelse, som betyder, at alle nye lægemidler i EU skal miljøvurderes. Det er endnu uvist, hvorvidt den nye formulering vil blive implementeret eksplicit i den kommende lægemiddellov. Men den danske lægemiddellov undergår p.t. en omfattende revision, hvor kravet om at miljørisikovurdere alle nye lægemidler vil blive inddraget.

⁸⁷ Forordning nr. 726/2004 af 31. marts 2004.

Af følgende uddrag, kan det dog betvivles, hvorvidt miljøhensynet, ud fra det kommende krav, vil tillægges særlig betydning ved godkendelse af et nyt lægemiddel.

”Indvirkningen på miljøet skal undersøges, og der skal i hvert enkelt tilfælde indføres særlige bestemmelser med henblik på at begrænse den. Indvirkningen må dog ikke være et kriterium for at afslå at give markedsføringstilladelse” (2004/27/EF stk. 18)

Det slås dermed fast, at uanset lægemidlets miljømæssige konsekvens, vil det blive godkendt.

For at miljøvurderingen skal have et formål, bør den som minimum følges op med et krav om, at miljømyndighederne skal informeres ved kendskab til særligt miljøskadelige lægemidler, og at den videre behandling af lægemidlet skal udføres i et samarbejde.

Vejledning til miljørisikovurdering af lægemidler

Som før nævnt hører lægemidler ikke under Miljøstyrelsens primære reguleringsområde. Lægemiddelstyrelsen vurderer og godkender lægemidler på baggrund af oplysninger som har relevans for lægemidlets kvalitet og sikkerhed, men ikke i forhold effekter i miljøet. Ifølge Lægemiddelstyrelsen er der ikke hidtil stillet krav til producenterne om at foretage en miljøvurdering, dels fordi det ikke forventes at lægemidler forekommer i mængder, der er problematiske i forhold til miljøet og dels fordi der endnu ikke er udarbejdet en vejledning som har fastlagt ud fra, hvilke kriterier en sådan miljøvurdering skal udføres. At en manglende vejledning kan ligge til grund for ikke at håndhæve lovgivningen virker kuriøst. Udtalelsen er yderligere bemærkelsesværdig dels fordi lægemidler netop er designet til at virke biologisk aktivt i meget lave koncentrationer, og dels fordi det påhviler producenterne at udarbejde miljøvurderingen.

Den omtalte vejledning⁸⁸ har været undervejs siden starten af 1990, hvor der på baggrund af debatten om antibiotika i fødevarer kom et øget fokus på lægemiddelrester i miljøet. EU nedsatte en gruppe under EMEA⁸⁹, som skulle udarbejde vejledninger til at miljørisikovurdere såvel veterinære som humanmedicinske lægemidler. I 1998 lå vejledningen for veterinære lægemidler klar, og siden 2000 har der i alle EU-lande været krav om at foretage miljørisikovurdering for alle nye veterinære lægemidler. Vejledningen for humanmedicinske lægemidler ligger fortsat i udkast. Siden 2001 har vejledningen været frigivet til kommentarer 3 gange, sidste gang i januar 2005 med frist i april 2005 (CHMP/SWP/4447/00 draft, 2004).

EU´s kommende vejledning

Med udgangspunkt i det seneste udkast opridses vejledningens grundelementer i det følgende. Vejledningen omhandler en vurdering af den potentielle miljørisiko ved anvendelse af ”ikke GMO-holdige lægemidler til humant brug”.

Miljørisikovurderingen skal foretages for alle nye lægemidler samt for godkendte lægemidler, såfremt der sker en væsentlig forøgelse af forbruget. En markedsføringstilladelse (godkendelse) er som regel gyldig i 5 år, hvorefter den skal fornyes. I det nye direktiv afskaf-

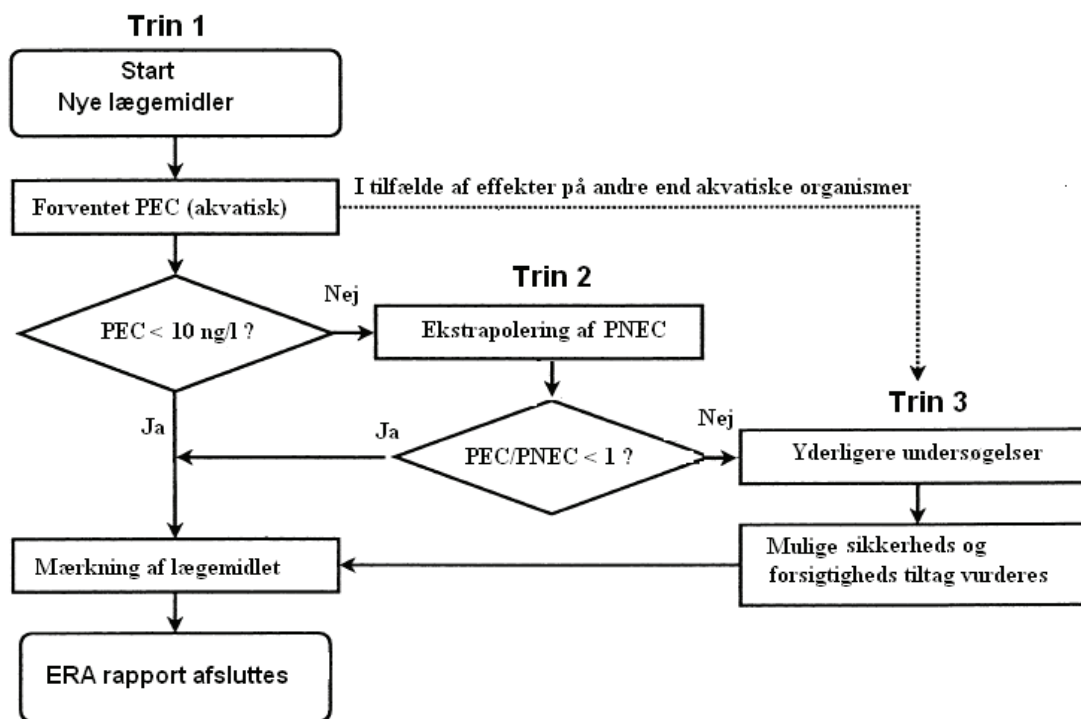
⁸⁸ Guideline on the environmental risk assessment of the medical products for human use.

⁸⁹ The European Agency for the Evaluation of Medical products = Det europæiske lægemiddelagentur som har ansvar for godkendelse, overvågning og kontrol for en del af det europæiske lægemiddelmarked.

fes denne regel, og fremover skal lægemidlet kun fornyes en gang efter fem år, hvorefter markedsføringstilladelsen har tidsbegrænset gyldighed. Ved henvendelse til lægemiddelstyrelsen, var der ikke på nuværende tidspunkt klarhed over, hvorvidt der ved ansøgning om forlængelse af allerede eksisterende lægemidler vil blive stillet krav at miljøvurdere i forhold til de nye regler.

Den kommende miljørisikovurdering er primært fokuseret på moderstoffet og metabolitter heraf, men andre relevante stoffer f.eks. hjælpestoffer, skal også undersøges. Da lægemidler ofte indtages i kombination med andre lægemidler, skal eventuelle synergieffekter oplyses. Miljørisikovurderingen kan bygge på eksisterende data fra litteraturen. Eksperimentelle forsøg kan undlades, hvis ansøgeren ud fra tidligere litteratur kan bevise, at lægemidlet ikke udgør en miljørisiko.

Miljørisikovurderingen er opdelt tre trin (figur 33). I første trin bestemmes den forventede eksponering (PEC) af aktivstoffet til et vandområde. Hvis den forventede koncentration er over 0.01 µg/L, skal der fortsættes til trin 2, hvor der skal foretages en økotoksikologisk vurdering af stoffet for at bestemme PNEC.



Figur 33. Flow diagram jf. EU's guideline dec. 2004, viser den trinvis miljørisikovurdering af nye lægemidler. Kilde: CHMP/SWP/4447/00 draft, 2004

For særligt potente stoffer gælder, at de skal vurderes uanset udfaldet af trin 1. Det betyder, at f.eks. ethinylestradiol skal vurderes, selvom forbruget er lavt. Et væsentligt problem i forbindelse med fase 1 er dels manglende viden om metabolisme og udskillelsesrate for nye aktive stoffer og dels den manglende registrering af lægemiddelstoffer. Dette gør det stort set umuligt at beregne den forventede koncentration.

Fase 2 indledes med en screening af den mulige miljørisiko ud fra fysisk/kemiske data, PBT- egenskaber, nedbrydelighed samt farmakologiske egenskaber. Der beregnes en PEC/PNEC-værdi, og såfremt denne såkaldte risikobrøk er større end 1, betyder det, at der er en potentiel risiko for miljøet, og der skal fortsættes til trin 3. I denne del udvides datagrundlaget for stoffets skæbne og effekt i relevante økosystemer m.m. Gennem hele forløbet i trin 3 skal det vurderes, om der er behov for yderligere undersøgelser, som kan have betydning.

Først når der foreligger tilstrækkeligt datagrundlag til at vurdere miljørisikoen, anses den for endeligt afsluttet (CHMP/SWP/4447/00 draft). I trin 2 og 3 arbejdes ud fra hovedprincipper og retningslinjer der også anvendes i EU's TGD. I trin tre undersøges stoffet case by case. Der foreslås evt. at foretages feltstudier herunder evt. mesokosmos studier med miniøkosystemer. En væsentlig mangel er dog, at trin 3 ikke indeholder detaljerede retningslinjer for, hvordan stofferne skal undersøges. Dermed er der risiko for, at vigtige studier untlades.

Forventet miljømæssig betydning af den kommende guideline

Der er som nævnt endnu ikke kendskab til den endelige udformning af vejledningen, eller om den endnu engang bliver sendt til ny diskussion. Den endelige frigivelse foretages af EMEA's ekspertgruppe, Committee for Proprietary Medical Products (CPMP). Det er bemærkelsesværdigt, at det har taget mere end 10 år at udarbejde en vejledning - en vejledning, der tilmed er meget lig den vejledning, der blev udarbejdet for veterinære lægemidler 7 år tidligere. Der til kommer, at EU's TGD⁹⁰, som er en vejledning til risikovurdering af kemiske stoffer, ligger til grund for mange af de kriterier og undersøgelser der skal foretages.

I guidelinens udkast fra 2001 fremgik det, at såfremt lægemidlet blev vurderet som potentielt miljøskadeligt ved opbevaring, anvendelse og bortskaffelse, kunne der tages følgende forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger:

1. Begrænset brug på f.eks. hospitaler
2. Mærkning af produktet
3. Monitorings studier i miljøet

I 2004 var dette reduceret til pkt. 1 og 2, og i det seneste udkast er forslaget reduceret til pkt. 2, som kun indebærer mærkning af produktet. Dog er der tilføjet et punkt, som tilføjer, at eventuelle indikationer om at produktet er miljøskadeligt, skal fremgå af mærkningen.

I bilag 19 er der beskrevet to lægemidler, som efter brug indeholder hhv. 450 µg og 2,4 mg aktivt ethinylestradiol. For disse lægemidler er der udvist miljøhensyn i form af information om, at bortskaffelse ikke må foregå via toilettet.

Forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltningerne i form af information om korrekt brug og bortskaffelse er vigtig, men det er en klar forringelse, at der dels ikke skal foretages studier som følger lægemidlets forekomst i miljøet, og dels at det ikke er muligt at begrænse anvendelsen af særlig miljøskadelige lægemidler på f.eks. hospitaler. Dette forringer også muligheden for at koncentrere brugen på særlige afdelinger og tilknytte egnede renseforanstaltninger.

Det fremtidige ansvar for oprensning af lægemidler og herunder den fremtidige miljømæssige risiko er dermed overladt til de offentlige renseanlæg.

⁹⁰ EU's Technical Guidance Document (TGD).

Diskussion/delkonklusion – Regulering/Samlet

Juridisk grundlag for regulering af lægemidler i spildevand

Ifølge litteraturen kan mange lægemiddelstoffer kategoriseres som A- eller B-stoffer, f.eks. på grund af deres genotoksiske og reproduktionsforstyrrende egenskaber (A-stof) eller evt. højt bioakkumulerende potentiale (B-stof). Ifølge vejledning nr. 11, som har hjemmel i Miljøbeskyttelsesloven, skal A-stoffer så vidt muligt substitueres, og hvis det ikke er muligt, skal de reduceres til et minimum. Ved forekomst af B-stoffer skal udledningen reguleres, evt. ved etablering af renseteknologi – dog skal dette vurderes, sammenholdes og opvejes i forhold til virksomhedens økonomiske formåen m.m. Antibiotika er specifikt nævnt som problematisk i spildevand, og hospitaler er nævnt som en kilde, der kræver særlig opmærksomhed. (Vejl. nr. 11 pkt. 2.3.6) Der eksisterer således et fulgyldigt juridisk grundlag samt instrumenter bl.a. i form af vilkår, til at reducere udledningen af såvel antibiotika som andre miljøskadelige lægemidler i spildevand fra hospitaler. Instrumenterne bliver bare ikke anvendt i praksis.

Udledning af spildevand fra hospitaler er i dag stærkt undervurderet og nedprioriteret, og spildevand fra samtlige danske hospitaler ledes urensset til det offentlige kloaksystem. Tilmed foregår udledningen fra de fleste hospitaler uden myndighedernes opmærksomhed og på baggrund af historiske byggetilladelser. Ifølge retspraksis er det hospitalernes ansvar at ansøge om tilladelse til at aflede spildevand; men siden 1974 har det været kommunens ansvar at udstede spildevandstilladelser samt at indhente oplysninger om spildevandets karakter for at kunne udarbejde spildevandsplaner. De fleste kommuner har ikke indhentet disse oplysninger og har derfor intet kendskab til karakteren af det spildevand, der udledes. Dette er i uoverensstemmelse med gældende lovgivning. Mange kommuner begrundet det med, at de ikke har den fornødne faglige kompetence eller de fornødne resurser. Men i de tilfælde, hvor den manglende håndhævelse af lovgivningen ikke kan tilskrives disse faktorer, synes der at være en stiltiende accept omkring hospitalers udledning af miljø- og sundhedsskadeligt spildevand. Årsagen ligger formentlig også i det etiske og historiske paradigme, som regulering af lægemidler og hospitaler synes at bevæge sig inden for (jf. kap. 2). Der er derfor tale om forhold, der ikke umiddelbart kan ændres, før der er opnået politisk opmærksomhed og vilje til at gå ind i emnet. Indtil da vil udledningen af blandt andet miljøskadelige lægemiddelstoffer fortsætte i samme grad som hidtil. Konsekvensen heraf er endnu ukendt.

Behov for oprensning af hospitalsspildevand

Det afhænger af flere faktorer, hvorvidt udledningen fra HH vil medføre et miljømæssigt problem, dels af renselanlæggets effektivitet og dels af lægemidternes skæbne i miljøet. Men behovet for at oprense direkte på hospitalerne understøttes af litteraturen, som påpeger, at hospitaler belaster renselanlæg med lægemidler i særlig grad (Ternes, 1998). Ligeledes udgør hospitaler de største kilder til udledning af antibiotikaresistente bakterier, hvilket både er et miljø- og arbejdsmæssigt problem. Behovet understøttes tillige af undersøgelser i dette projekt, som indikerer forekomst af østrogener og genotoksiske stoffer, der er kategoriseret som A-stoffer.

Ved undersøgelse af hospitalsspildevands østrogenerne potentiale blev der observeret statistisk signifikant feminisering af voksne han-zebrafisk i koncentrationer fra 100 ml/l.

Undersøgelsen viste endvidere, at især hospitalsafsnit, som tilbyder behandling af gravide samt behandling med østrogene stoffer, udgør store lokale punktkilder, hvor mulighederne for at reducere udledningen bør undersøges.

Der blev ligeledes observeret kromosomskader på *Allium cepa*-rodceller, hvilket også indikerer forekomst af A-stoffer.

Sanitært hospitalsspildevand indeholder mange forskellige lægemiddelstoffer. Dette øger sandsynligheden for kombinationseffekter, og det er vanskeligt at identificere, hvilke lægemiddelstoffer der skal sættes fokus på. De observerede skader kan skyldes forekomst af antibiotika, men også rester fra andre lægemidler samt rester af radioaktive isotoper kan være ansvarlige. Da lægemiddelforbruget heller ikke er kendt, kan det blot konstateres, at de observerede effekter er i overensstemmelse med tidligere litteraturstudier, som har påvist, at hospitalsspildevand er yderst miljøskadeligt og bør oprensnes, før det udledes. Behovet kan tillige forventes at stige i fremtiden, eftersom tendensen går i retning af færre, men større og mere specialiserede hospitaler, hvilket kan betyde øget og mere koncentreret udledning af problematisk spildevand. Dette bør diskuteres allerede nu, således at der sikres en hensigtsmæssig og fremadrettet regulering af hospitalsspildevand. Som det er i dag, synes reguleringen i højere grad at være styret af samfundsmæssige interessekonflikter end af videnskabelige erkendelser. Det har medført, at regulering af hospitalsspildevand og lægemidler i forhold til miljøet i dag befinder sig i en gråzone. MST er bekendt med dette og bør derfor tage et medansvar og udarbejde klare retningslinjer for, hvordan regulering af spildevand fra hospitaler skal håndteres i praksis. Det kan enten ske gennem en orientering eller ved at anskue hospitaler som en branche og udarbejde en tilhørende vejledning.

I dag er ansvaret for oprensning af lægemidler fra hospitaler m.m. alene overladt til renseanlæggene, og på trods af henvendelser om at etablere et samarbejde og skabe en åben dialog omkring problematikken viger myndighederne fortsat tilbage med at tage ansvar.

Muligheder for teknologisk fjernelse af lægemidler og hormoner i spildevand

I vejledning nr. 11 er hospitaler specifikt nævnt som en kilde til antibiotika, der bør reduceres, evt. gennem indførelse af BAT. Ud over pilotforsøget på HH er der ikke kendskab til danske hospitaler, som har etableret renseforanstaltninger for at reducere antibiotika resistente bakterier. Pilotforsøget på HH blev udført med forfiltrering og UV-behandling og viste sig at være effektivt til oprensning af antibiotikaresistente bakterier. UV-behandling vil formentlig medføre en øget nedbrydning af visse lægemiddelstoffer, men der bør i højere grad fokuseres mere direkte på at oprense for de årsagsgivende stoffer og ikke kun på bakterier. En umiddelbar hindring for det videre arbejde på HH er, at anlægget vurderes at være økonomisk krævende. Det ligger uden for rammerne af dette projekt at undersøge de økonomiske forhold omkring etablering af eventuelle rensesystemer på hospitaler eller som en ekstra parameter på danske renseanlæg; men de økonomiske aspekter skal vurderes og opvejes i forhold til de miljø- og sundhedsmæssige konsekvenser, der er ved en fortsat udledning af lægemidler og resistente bakterier.

Eftersom lægemidler udskilles overalt til det sanitære spildevand, accepteres og henlægges et vist ansvar for oprensning til de kommunale renseanlæg; men ikke alle renseanlæg er i stand til at oprense for disse stoffer, og recipienter der modtager spildevand, indeholder derfor ofte rester af lægemidler og østrogene stoffer.

En væsentlig del af løsningen skal derfor søges gennem øget forskning og udvikling af renseteknologier til etablering dels direkte ved de største punktkilder og dels på renseanlægene.

Renseanlæg med udvidet biologisk rensning ser ud til at være mest effektive. Ligeledes kan en høj slamalder og forlænget opholdstid øge nedbrydningen af østrogen og lægemiddelstoffer (Ingerslev, 2003a; Andersen H., pers. komm., 2004). I EU-projektet, POSEIDON, nævnes ozonbaserede iltningssystemer som en effektiv og økonomisk fornuftig mulighed til oprensning af antibiotika og østrogen. Kendskab til fjernelsesgraden af andre lægemidler er endnu sparsom, men undersøgelser tyder på, at en del vil oprenses i samme anlæg (POSEIDON, 2005). Foruden de ovennævnte teknologier er membranfiltrering med let filtrering undersøgt og fundet egnet til rensning af hospitalsspildevand. Undersøgelsen blev foretaget som et langtidsstudie på et hospital i Beijing. (Xianghua et al., 2003)

Der eksisterer således flere teknologiske muligheder, som bør undersøges nærmere.

Radioaktive lægemidler

Det påhviler SIS at beskytte mennesker, dyr og miljø mod skadelig ioniserende stråling, men de lovgivningsmæssige rammer omkring udledning af radioaktivt spildevand fra hospitaler er udelukkende udarbejdet ud fra et arbejdsmiljømæssigt synspunkt. Den nuværende beskyttelse af miljøet er derfor i høj grad afhængig af, om de arbejdsmiljømæssige dosisgrænser for udledning af hospitalsspildevand overholdes.

Der foretages i dag ca. 100.000 nuklearmedicinske undersøgelser om året. HH fik godkendt deres isotopafløb i 1989, siden da er antallet af undersøgelser fordoblet, og den totale daglige patientdosis samt udledningen af radiofarmaka antages at være steget. Men den reelle udledning er ukendt, eftersom der ikke er foretaget restaktivitetsmålinger, siden afløbet blev godkendt. Ifølge EU og IARC kan selv meget lave doser medføre alvorlige biologiske effekter. Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt de observerede skader på *Allium cepa*-rodceller i dette projekt er stråleinduceret, men for at afkræfte teorien bør der udføres radioøkologiske recipientstudier af hospitalsspecifikke isotoper.

Udledning af radioaktivt spildevand foregår i dag på HH, uden at der er fulgt op på den øgede udledning fra behandlede patienter. Det undrer især, at bortskaffelse af ubrugte radioaktive lægemidler via spildevand er tilladt, da der her er mulighed for at indføre reguleringsmæssige forholdsregler, som kan reducere spredningen. Men ifølge SIS er udledningen ubetydelig sammenlignet med det bidrag, der kommer fra kilder som Bårsebæk og Shellafeld.

Det er imidlertid miljømyndighedernes opgave at sikre, at den nuværende bortskaffelse via spildevand ophører, dels fordi radioaktive lægemidler er direkte karcinogener, og dels fordi ubrugte radioaktive lægemidler bør betragtes som medicinrester, som det ifølge affaldsbekendtgørelsens § 58 er forbudt at bortskaffe via spildevand.

Som nævnt i kapitel 5 er udledning af radiojod et miljø- og sundhedsmæssigt problem, der accepteres på grund af den behandlingsmæssige gevinst. Det er ikke behandlingen, der her anfægtes, men de manglende initiativer til at undersøge, hvilke teknologiske og praktiske muligheder der er for at reducere spredningen via spildevand.

Muligheder for reduktion af radiofarmaka i hospitalsspildevand

Der er endnu ikke iværksat nationale initiativer omkring effekter på akvatiske organismer som følge af udledning af radioaktivt spildevand fra hospitaler. Derimod synes der at være spirende internationalt fokus på området, hvor den øgede viden på sigt vurderes at få betydning for den nuværende regulering og udledning af radioaktivt spildevand fra hospitaler. En umiddelbar løsning som kan reducere udslip af radioaktive isotoper fra sygehuse er at standse bortskaffelse af ubrugte radiofarmakarester via afløb. Fra patienter kan udledningen begrænses ved at henvise til særlige afdelinger, hvor der er etableret ”isoptoiletter” som er koblet til særlige brønde, hvor evt. opholdstiden forlænges. Ligeledes bør de eksisterende metoder der anvendes i andre lande undersøges. Som alternativ kan spildevandet opsamles og sendes til RISØ i lighed med proceduren for andre virksomheder, som også genererer flydende radioaktivt affald. Sidst, men ikke mindst, er det vigtigt, at der så vidt muligt anvendes kortlivede isotoper, som henfalder til stabil tilstand umiddelbart efter anvendelse.

Organisering

Miljømyndighedernes ansvar at følge op på ny viden

Lægemedler og medicinering af patienter er et yderst kontroversielt emne, som det hidtil har været forbeholdt læger og farmakologer at diskutere. Problematisering af hospitalers forurening med lægemidler ud fra en ”miljømæssig” vinkel er derfor sjældent omtalt. Fra myndighedernes side synes tilmed en vis skepsis mod udfaldet af nye erkendelser, som slutter, at der bør handles. Men det påhviler Miljøstyrelsen at følge op på ny viden, som kan have betydning for miljøets tilstand. Allerede for 30 år siden var der kendskab til, at hospitalsspildevand indeholdt en lang række miljø- og sundhedsskadelige stoffer, herunder lægemidler (Kbh., 1974; VKI, 1975). Dengang var holdningen, at så længe et lægemiddel kunne tåles af mennesker, så havde disse stoffer ingen betydning i recipienten (Kbh., 1974). Siden er der genereret ny viden, som afviser denne holdning. Sygehusstrukturen er ændret til færre, større og mere specialiserede hospitaler sideløbende med, at lægemiddelforbruget er steget og udledningen er blevet mere koncentreret. Det er derfor bemærkelsesværdigt, at der ikke eksisterer nyere undersøgelser af lægemidlers forekomst i hospitalsspildevand. Ifølge MST skyldes dette, at udledning af hospitalsspildevand inkl. lægemidler ikke udgør et miljømæssigt problem, så længe de tilhørende renseanlæg overholder de fastsatte recipientkvalitetskrav. Ud over at det er i uoverensstemmelse med princippet om at oprense så tæt på kilden som muligt, er det også i uoverensstemmelse med ønsket om at forebygge. Dertil kommer det faktum, at lægemidler i dag forekommer overalt i miljøet, og at hovedspredningsvejen er spildevand. Men hidtil er det kun østrogener og antibiotika, der har opnået en vis politisk opmærksomhed, og det er uvist, hvornår myndighederne indser nødvendigheden af, at lægemiddelstoffer generelt bør inddrages i miljøreguleringen.

Ifølge litteraturen belaster hospitaler i særlig grad kloaknettet med lægemiddelrester. Udledning af hospitalsspildevand bør derfor reguleres, evt. ved at indføre forrensning eller opsamle særligt problematisk spildevand før det afledes til det offentlige kloaksystem. Udledningen udgør ikke kun en potentiel miljörisiko, men også en sundhedsmæssig risiko på grund af opformering af resistente bakterier i kloaksystemet. Der er derfor behov for, at integrere de miljø- og sundhedsmæssige aspekter, der er forbundet med udledning af hospitalsspildevand.

Behov for dialog og samarbejde

For at kortlægge samtlige aspekter og sikre en hensigtsmæssig og fremadrettet planlægning, er der behov for dialog og samarbejde mellem de relevante styrelser. Den faglige kompetence for lægemidler og miljø er fordelt på flere styrelser. Det er ofte en styrke, men kun såfremt der er en konstruktiv dialog og et samarbejde. På nuværende tidspunkt er der intet konkret samarbejde, og det synes uklart, hvem der varetager de miljømæssige aspekter af lægemiddelanvendelsen. Ifølge Miljøstyrelsen er lægemidler undtaget fra kemikalierereguleringen, enten fordi de antages at udgøre en mindre risiko for sundhed og miljø, eller fordi de reguleres af anden myndighed. Der er dog endnu ikke videnskabeligt belæg for at vurdere den miljømæssige risiko, og ingen andre myndigheder har lægemidlers forurening eller påvirkninger af det ydre miljø på dagsordenen. Det ansvar påhviler alene miljømyndighederne, og der synes her at være tale om en ansvarsfraskrivelse omkring miljøregulering af lægemidler. Denne manglende opmærksomhed på lægemidler i en miljømæssig kontekst har medført, at miljømyndighederne i dag mangler helt basale redskaber/oplysninger til at kunne vurdere den miljømæssige risiko. For eksempel opgøres lægemiddelforbruget primært i omsætning, som ikke er en anvendelig parameter i en miljømæssig kontekst. Det mængdemæssige forbrug af lægemidler er stort set ukendt på hospitaler, og det er ikke muligt at estimere udledningen fra særlig problematiske afdelinger. Der er derfor behov for at inddrage lægemidler specifikt i miljøreguleringen og få fastlagt en klar definition af myndighedernes ansvar. Miljømyndighederne bør f.eks. stille krav om en hensigtsmæssig registrering af forbruget af samtlige aktivstoffer såvel i primær- som i hospitalssektoren. Ligeledes bør det overvejes, om godkendelse og miljøvurdering af lægemidler i fremtiden bør foretages af et uvildigt organ.

Fremtidige miljørelevante oplysninger om lægemidler

Lægemiddelstyrelsen er ansvarlig for at indhente oplysninger om lægemidlers mulige miljørisiko, men hidtil har de ikke håndhævet kravet overfor producenterne. Dette begrundes dels ud fra, at lægemidler ikke forventes at udgøre et miljøproblem og dels at der ikke er udarbejdet en vejledning; men det forekommer uansvarligt, at en manglende vejledning kan ligge til grund for ikke at håndhæve lovgivningen. Denne tilbageholdenhed over for producenterne undre ydermere fordi de producenter, der har eksport til USA, allerede udfører miljørisikovurdering af nye lægemidler.

Fra oktober 2005 skal alle nye lægemidler i EU miljørisikovurderes. Kravet omfatter nye lægemidler og kun eksisterende lægemidler såfremt der sker en væsentlig ændring i forbruget. Miljømyndighederne bør derfor indhente oplysninger om andre eksisterende lægemidlers miljøegenskaber. I dag er det kun muligt at foretage en risikovurdering for ganske få lægemidler. Det skyldes dels manglende oplysninger om forbruget i mængde, og dels manglende oplysninger om lægemidlers miljøegenskaber.

En ligeså afgørende faktor for den fremtidige miljøplanlægning af lægemidler er, i hvilket omfang Lægemiddelstyrelsen vil leve op til intentionerne i det nye direktiv. Men uanset lægemidlets miljøskadelige potentiale giver det nye direktiv ikke mulighed for at afvise et lægemiddel; og eftersom der heller ikke gives mulighed for at begrænse brugen til f.eks. hospitaler, stiller det store krav til renseanlæggenes oprensning i fremtiden.

Ifølge det seneste udkast til EU's vejledning skal produktet blot mærkes og informere om evt. miljøskadeligt potentiale samt korrekt bortskaffelse. Det er svært at vurdere, men umiddelbart vil denne øgede information ikke få nævneværdig betydning for den mængdemæssige udledning, fordi den største udskillelse sker via behandlede patienter.

Den fremtidige miljørisikovurdering forventes dog at blive et vigtigt element i en fremtidig miljøregulering af lægemidler og til at vurdere, hvilke stoffer der bør oprenses for.

For at kravet om miljørisikovurdering ikke blot skal blive en indhentning af videnskabelige data, men også et bindeled til miljøplanlægningen, bør miljømyndighederne inddrages i de tilfælde, hvor der er tale om godkendelse/markedsføring af særligt miljøskadelige lægemidler. Eventuelt suppleret med mulighed for at afvise visse lægemidler, såfremt der eksisterer alternative midler med samme virkning. Ligeledes bør der være mulighed for, at særligt potente lægemidler med stor udskilleelsesprocent, så vidt muligt, kun anvendes på hospitaler. Det vil samtidig kræve etablering af forrensning på hospitalerne før afledning til kloak.

Muligheder for reduktion i anvendelsen af miljøskadelige lægemidler

Konkret kan udledningen reduceres dels gennem input og dels gennem output. For eksempel er der på HH udarbejdet en antibiotika-politik, der såfremt den følges konsekvent sandsynligvis vil medføre en reduktion i den mængde af antibiotika der udledes til spildevandet.

Der er endnu ikke tilstrækkelig viden om lægemidlers egenskaber til at reducere input via substitution med mere miljøvenlige lægemidler. Her tænkes på lægemidler, som er let nedbrydelige efter udskillelse fra kroppen. I de indledende faser i udviklingen af et lægemiddel vurderes mange kandidatstoffer, og mange afvises. Der stilles omfattende krav til lægemidlets humantoksikologiske egenskaber, men intet krav om at afvise et kandidatstof ud fra den miljømæssige risiko. Som før nævnt bør der allerede i udvælgelsen af nye kandidatstoffer tages højde for væsentlige miljømæssige parametre såsom persistens og bioakkumulerbarhed.

Det svenske initiativ, omkring klassificering med henblik på at substituere de mest miljøskadelige lægemidler, giver borgere og læger mulighed for at forholde sig til det miljømæssige aspekt af lægemiddelanvendelsen. Når alle stoffer er færdigklassificeret vil der være mulighed for at sammenligne præparater med samme virkning og vælge det mest miljøvenlige. Hvis andre lande følger op på dette svenske initiativ, kan det på sigt tænkes, at det vil blive salgsparametre som producenterne må overveje. For eksempel eksisterer i dag et stort antal lægemidler på markedet, hvor der kan stilles spørgsmål om nytteværdien i forhold til miljømæssige risiko, f.eks. EVRA, et p-pille plaster, hvor størstedelen af aktivstoffet bortskaffes sammen med plasteret efter endt brug (bilag 19).

Diskussionen er åben, men såfremt udviklingen og lægemiddelforbruget stiger som hidtil, synes en handling i den retning nødvendig. Der vil dog fortsat være behov for potente lægemiddelstoffer og i særlig grad på hospitaler.

Kapitel 7 – Konklusion

Projektets formål har været at belyse, hvorvidt udledning af sanitært hospitalsspildevand udgør et potentielt miljøproblem, som bør reguleres, eventuelt ved forrensning, før afledning til det offentlige kloaksystem. Der blev ud fra dette opstillet følgende problemformulering:

”I hvilken grad udgør hospitaler en kilde til udledning af sanitært spildevand med genotoksisk og østrogen potentiale – og inden for hvilke rammer reguleres udledning af lægemidler og spildevand fra hospitaler i dag, og er der herigennem mulighed for at reducere udledningen til det offentlige kloaksystem?”

Projektet er belyst gennem litteratur og egne undersøgelser. Ud fra litteraturen er det belyst, at kendskab til lægemidlers skæbne i miljøet er meget mangelfuld, og at der er behov for en øget forskningsindsats på området; til gengæld eksisterer der et tilstrækkeligt veldokumenteret grundlag omkring forekomst af lægemidler i hospitalsspildevand og i miljøet, som der kan og bør handles ud fra, dels gennem øget forskning og dels gennem udvikling af renseteknologier.

Undersøgelse af det genotoksiske potentiale i spildevand fra fire centre på Hvidovre Hospital, viste statistisk signifikant effekt på *Allium cepa*-rodceller. For alle de undersøgte centre var der signifikant effekt, men størst signifikans sås i koncentrationer svarende til EC₃₀ værdierne, som lå fra 74 -119 ml/l. De ansvarlige stoffer for den påviste genotoksicitet er ikke identificeret, men eftersom der udelukkende er anvendt sanitært spildevand er det overvejende sandsynligt at lægemiddelrester har bidraget til de observerede effekter.

Undersøgelsen af det østrogene potentiale viste statistisk signifikant feminisering af voksne zebrafisk i koncentrationen 100 ml/l og på juvenile fisk ved 150 og 200 ml/l. Ud fra tidligere studier af østrogeners potensitet, er lægemidler med østrogen virkning samt naturlige østrogener med stor sandsynlighed hovedansvarlige for de observerede effekter.

Som afklaring på problemformuleringens første del kan det dermed konkluderes, at sanitært hospitalsspildevand udgør en kilde til udledning af spildevand med genotoksisk og østrogen potentiale i en grad, der er bekymrende i forhold til effekter i miljøet.

På problemformuleringens anden del kan der konkluderes; at der ud over bortskaffelse af ubrugte lægemidler og radiofarmaka ikke eksisterer specifikke rammer for udledning af lægemidler via hospitalsspildevand; lægemidler er på trods af deres miljøskadelige potentiale ikke inddraget i miljøreguleringen, og Lægemiddelstyrelsen afviser at have et medansvar for lægemidlers forurening af det ydre miljø. Det nye EU-direktiv vil sandsynligvis ikke reducere den mængde der udledes væsentligt, men den øgede viden om lægemidlers miljøegenskaber, kan blive et nyttigt værktøj i den fremtidige miljøregulering. For så vidt angår regulering af spildevand, eksisterer der i dag et juridisk grundlag samt instrumenter, som giver mulighed for at handle, men disse muligheder bliver ikke brugt. Stort set ingen kommuner har udstedt tidssvarende tilslutningstilladelser eller har kendskab til karakteren af det hospitalsspildevand, der udledes. Disse forhold er i uoverensstemmelse med gældende lovgivning. Da dette projekt ydermere indikere forekomst af stoffer, som ifølge lovgivningen er uønskede, bør kommunerne snarest muligt indlede undersøgelser med henblik på at bringe disse forhold i orden, evt. i form af handlingsplaner eller aftale om opsamling. Anvendes disse muligheder, vil udledningen – og den miljømæssige risiko kunne reduceres.

Generelle anbefalinger

De fleste kommuner begrundet den manglende retsoverholdelse med, at opgaven ikke alene er tids- og resursekrævende, men også fagligt uoverkommelig. En mulig løsning kunne være at udstede centrale retningslinjer, evt. i form af en orientering. Orienteringen bør indeholde klare retningslinjer for den praktiske gennemførelse af tilslutnings-tilladelser for særlig problematiske afdelinger. Orienteringen kan i hovedtræk fortsat knytte sig til spildevandvejledningerne, men det er vigtigt, at sanitært spildevand inddrages i vurderingen.

SIS er ansvarlig for strålebeskyttelse af mennesker, dyr og miljø. Men der er ikke kendskab til nationale initiativer eller undersøgelser omkring effekter på akvatiske organismer som følge af udledning af radioaktivt spildevand fra hospitaler. Ud fra den stigende anvendelse af nuklearmedicinske undersøgelser, bør der foretages en kortlægning af sygehusspecifikke radiofarmaka i miljøet, for at opnå kendskab til omfanget af forureningen.

Registrering og regulering af lægemidler befinder sig i en gråzone, hvor det er vigtigt, at de øverste ansvarlige miljø- og sundhedsmyndigheder erkender, at de har et medansvar for den manglende udmøntning af lovgivningen, samt i det hele taget den manglende miljøregulering af lægemidler. For at sikre en hensigtsmæssig og fremadrettet regulering af lægemidler i forhold til miljøet er der behov for politisk vilje og et øget samarbejde mellem de ansvarlige myndigheder på alle niveauer.

Perspektivering

Sundhedsmæssig risiko som følge af udledning af hospitalsspildevand

Gennem projektet er der opnået den erkendelse, at konsekvensen af en fortsat udledning af urensset hospitalsspildevand i høj grad udgør en arbejds- og sundhedsmæssig risiko. Dette skyldes dels opformering af resistente bakterier i hospitalers kloaksystemer, som øger risikoen for smitte med resistente bakterier - og dels hospitalsspildevandets indhold af genotoksiske lægemiddelrester og radiofarmaka, som øger risikoen udvikling af kræft. Det gælder ikke kun for kloakarbejdere på renseanlæggene, men også driftsfolk og VVS-folk, der arbejder med faldstammer samt ved arbejde på ledningsnettet uden for hospitalerne. Men især kloakarbejdere er udsatte. De har en middel-levealder på 56 år (Jord og Beton nr. 4, 2002), og en undersøgelse fra Bedriftssundhedstjenesten i 1992 viser, at de har 25 % flere kræfttilfælde sammenlignet med andre danske mænd. Især ses en overhyppighed af lever- og galdekræft, og rapporten vurderer, at der er en årsagssammenhæng med arbejdsmiljøet (Klausen, 2000).

Hospitalsspildevand indeholder tillige mange forskellige patogener bakterier, vira, parasitter m.m., som kan smitte gennem direkte kontakt eller gennem aerosoler.

Den største største sundhedsmæssige risiko sker formentlig gennem indtag af veterinære lægemiddelrester via fødevarer, men det stigende antal lægemidler der observeres i grund- og drikkevand, giver også anledning til en sundhedsmæssig bekymring. Der er her yderligere et argument for at oprense direkte ved de kilder, hvor det er muligt. Især fra hospitaler med gamle og nedslidte kloaksystemer er der øget risiko for nedsivning til grundvand.

Hele problemkonceptet omkring den miljø- og sundhedsmæssige risiko der er forbundet med lægemiddelanvendelse og udledning af hospitalsspildevand, må betegnes som paradoks, og der er behov for en åben dialog i samfundet omkring hospitalers bidrag til radioaktiv stråling, udvikling af resistente bakterier, forurening med lægemidler m.m.

Referencer

- Alexy R., Schöll A., Kümpel T., Kümmerer K. (2004) What do we know about antibiotics in the environment. In Kümmerer K, Pharmaceuticals in the environment – Sources, fate, effects and risks. Springer Berlin, Heidelberg, pp 207-221, second edition
- Andersen H, Jacobsen AM, Krogh Andersen K, Ingerslev F og Halling-Sørensen B. (2002) Hormoner fra mennesket forstyrrer reproduktionen fra fisk. Danmarks Farmaceutiske Universitet, Lægemedelforskning s. 38-39
- Andersen H, Sørensen UB og Thomsen E. (2001) Immunokemiske metoder – teori og praksis. Nucleus forlag
- Andersen H. (2002) Radioprogram med tema om hormon- og kønsforstyrrelser hos dyr http://www.dr.dk/p1/principia/162002_prin_arkiv.html,2002
- Andersen H., pers. Komm. (2005), Miljøkemiker, E&R DTU
- Andersen L, Petersen GI, Hylland K og Norrgren L (2000a) Suitability of using the zebrafish (*Danio rerio*) in the detection of endocrine disrupting effects. A literature survey in: Zebrafish for testing endocrine disrupting chemicals. TemaNord: 555.
- Andersen O, Andersen HR, Grandjean P, Hansen JC, Nielsen JB og Rasmussen TH (2000b). Noter i Toksikologi - Miljømedicin. Syddansk Universitet www.sdu.dk
- Andersson M. (2000) Thorotrast - Status ved årtusindskiftet. Artikel i UFL nr. 1. http://www.dadlnet.dk/ufl/ufl2001/v_p/30314.htm
- Antibiotikapolitik H:S (2001) Tilgængelig på www.hosp.dk ; søgeterm: antibiotikapolitik.
- Bachmann LB og Plesner T. (2001) Intersex og andre effekter på reproduktionssystemet i skalle og bækørred: relationer til østrogener og østrogenlignende stoffer. (Teknisk Rapport). Højbjerg, Århus Amt, Natur og Miljø
- BEK 1134. Bekendtgørelse om radioaktive lægemidler af 15/12/1992
- BEK 501. Miljø- og Energiministeriet Spildevandsbekendtgørelse om spildevandstilladelser mv. efter miljøbeskyttelseslovens kap. 3 og 4., 1999.
- BEK 619. Affaldsbekendtgørelsen: Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse om affald nr. 619 af 27. juni 2000.
- BEK 823. Bekendtgørelse om dosisgrænser for ioniserende stråling af 31. oktober 1997
- BEK 954. Bekendtgørelse om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse, laboratorier m.v. af 23. oktober 2000
- Berg C., pers. komm., Cand. Techn. Soc. (2004), Miljøkoordinator, Gentofte Sygehus.
- Bjerregaard P og Korsgård B. (1999) Østrogener virkninger i vandmiljøet. Miljøforskning nr. 40, pp. 11-13. Udgivet under det Strategiske Miljøforskningsprogram, december 1999.
- Brooks BW, Foran CM, Richards SM, Weston J, Turner PK, Stanley JK, Solomon KR, Slatery M, La Point TW. (2003) Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. Toxicology Letters pp. 169-183, Vol. 142, Issue 3.
- Busby C. (2000) Forgiftning i fremskridtets navn, Global Økologi s. 12, 7. Juni, 2000.
- Carlsen L, Sørensen PB, Vinkelsøe J, Fauser P, Thomsen M. (2001) On the fate of Xenobiotic, NERI Technical Report No. 366
- Christensen N og Møller F. Nationale og internationale miljøindikatorssystemer (2001). Faglig rapport fra DMU, nr. 347 - kap. 4.
- Christiansen LB og Plesner T. (2001) Intersex og andre effekter reproduktionssystemet i skalle og ørred- relationer til østrogener og østrogenlignende stoffer, Århus Amt, Natur- og Miljøkontor
- Christiansen LB, Winther-Nielsen M, Helweg C. (2002) Feminisation of fish. The effect of estrogenic compounds and their fate in sewage treatment plants and nature. Mst. Miljøprojekt 729

- Christiansen LB. (2002)
<http://www.tekno.dk/subpage.php3?article=733&survey=1&language=dk&front=1>
- Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. (1998) Vores stjålne fremtid eller den hormonelle forureningsfare", Forlaget Hovedland
- Dahlgaard H. pers., komm. (2004) Research Specialist, Ph.D. (marine zoophysiology & radioecology) og M.Sc. (biology/ecology) Risø, Roskilde, Denmark.
- Dalhoff KP og Poulsen HE. (2000) Thalidomid fiasko eller succes? Status ved årtusindskiftet. http://www.dadlnet.dk/ufl/ufl2001/v_p/30314.htm og i UFL nr. 1
- Danmap (2005), Danish integrated Antimicrobial resistance Monitoring an reseArch Programme. www.vetinst.dk
- Daughton CG og Ternes T. (1999) Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agent of subtle change?" Environ. Health Perspectives Vol. 107, Supl.6. pp 907-946
- Daughton CG. (2003). Cradle-to-Cradle Stewardship of Drugs for Minimizing Their Environmental Disposition While Promoting Human Health I: Rationale for and Avenues toward a Green Pharmacy. and II: Drug Disposal, Waste Reduction, and Future Direction. Environ. Health Perspectives 111: 757-774 and 775-785
- DHI (2002) Daft proposal - Non-Spawning Fish Screening Assay for Endocrine Disrupters.
- DHI (2003) Draft proposal – A 40 day Juvenile Zebrafish Assay for Screening of Endocrine Disrupting Chemicals.
- Eaton RC og Farley RD. (1974) Spawning cycle and egg production of zebrafish, *Brachydanio rerio*, in the laboratory. Copeia (1):195-204
- Eliassen K., pers., Komm. (2004) Driftsleder, Damhusåens renseanlæg.
- EMA (2001) Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. Udkast fra CPMP med deadline for kommentarer juli 2001
- EMA (2003) Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. Udkast fra CPMP med deadline for kommentarer juli 2004
- EMA (2004) Guidance on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Udkast fra CPMP med deadline for kommentarer april 2005
- EU Direktiv 2001/27/EF af 31. marts 2004, om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler
- EU Direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humane lægemidler
- EU, 2002 Frem mod en strategi til at beskytte og bevare havmiljøet. Meddelelse fra kommissionen til rådet og parlamentet. Bruxelles, endelig – 539., d. 02.10.2002
- EU-KOM., (1999) Beskyttelse mod stråling som følge af jod-131 terapi, Generaldirektoratet for Miljø, Nuklear Sikkerhed og Civilbeskyttelse.
- Faabæk A., Villadsen L., Lajer G. (2003) Apoteker – historie og processer. Udgivet af Amternes Videnscenter for Jordforurening. Rapport nr. 5
- Fiskesjö G. (1985) The *Allium* test – as a standard in environmental monitoring. Hereditas s. 102, 99 – 112
- Frimodt-Møller N. (2000) Penicillin og antibiotika- *et eventyr med en sørgelig slutning?* Status ved årtusindskiftet. UFL nr. 1
- Frimodt-Møller N., pers. komm. (2005) Overlæge, Statens Serum Institut.
- Gartiser S, Brinker L, Uhl A, Willmund R, Kümmerer K, Daschner F. (1994) Untersuchung von Krankenhausabwasser am Beispiel des Universitätsklinikums Freiburg. Industriwasser Vol. 9 pp 1618-24
- Giuliani F, Koller T, Wurgler FE, Widmer RM. (1996) Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test. Mutation Research Genetic Toxicology Testing and Biomonitoring of Environmental or Occupational Exposure, 368(1), 49-57
- Guardabassi L & Dalsgaard A. (2002) Occurrence and fate of antibiotic resistant bacteria in sewage. Miljøstyrelsens Miljøprojekt No. 722

- Halling Sørensen B, Nors Nielsen S, Jørgensen SE. (1996) Forurener lægemidler naturen? Danmarks Farmaceutiske Universitet, Lægemedelforskning, s. 2-33
- Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhøft, HC, Jørgensen SE. (1998) Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - a review. *Chemosphere* 36, pp., 357-393
- Halling-Sørensen B, Sørensen JT, Ingerslev F, Holten Lützhøft HC, Loke M-L, Jørgensen SE, Honoré Hansen S. (1999) Miljørisikovurdering af lægemidler. Danmarks Farmaceutiske Universitet, Lægemedelforskning, s. 24-25
- Halling-Sørensen B. (2000) Drugs in the environment. *Chemosphere* 40, pp. 691-699
- Hartmann A, Alder AC, Koller T, og Widmar RM. (1998) Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of UmuC genotoxicity in native hospital wastewater. *Environ. Toxicol. Chem.* 17, pp 377-382
- Hartmann A, Golet EM, Gartiser S Gartiser, Alder AC, Koller T, Widmer RM. (1999) Primary DNA damage but not mutagenicity correlates with ciprofloxacin concentrations in German hospital waste waters. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* Vol. 36, pp. 115-9
- Heberer (2002) Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology* Vol. 131 pp. 5-17
- Henriksen T. (1995) Uddrag fra fysikbog Stråling og Helse, Fysisk institut, Universitetet i Oslo, 0316 Blindern. ISBN 82-992 073-2-0. 2. udgave
- Hilden HP. (1999) Fra slamkiste til renseanlæg Lynetten. Udgivet af I. Krüger A/S 1980.
- Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz K-L. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. ESWE Institute for Water Research and Water Technology. *Sci Total Environ* 225 (1-2) p. 109 – 118
- Holbech H, Andersen L, Petersen GI, Korsgaard B, Pedersen KL, Bjerregaard P. (2001) Development of an ELISA for *Vitellogenin* in whole body homogenate of zebrafish (*Danio rerio*). *Comp. Biochem. Physiol., C*, Vol. 130, no. 1, pp. 119-131
- Holbech H., pers., Komm. (2004-05) Biolog fra Biologisk Institut på Syddansk Universitet.
- Honoré J, Majborn B, Damsgaard JK, Jensen M, Vinberg N. (2001) Etablering af et isotopcenter på Risø (Forprojekt). ISBN 87-550-2948-5, ISBN 87-550-2950-7
- Hørings svar (2005). Folketingets Miljø- og Planlægningsudvalg, J.nr. D 013-0388. Hørings svar fra Jette Lentz vedrørende Miljøtilstandsrapporten 2005
<http://www.dmu.dk/NR/rdonlyres/AE02A714-158E-4BE7-8844-59AAFBD99E05/0/dmugenghsvar.pdf>
- Huggett DB, Foran CM, Brooks BW, Weston J, Peterson B, Marsh KE, La Point TW, Schlenk D. (2003) Comparison of *in vitro* and *in vivo* Bioassays for Estrogenicity in Effluent from North American Municipal Wastewater Facilities. *Toxicological Sciences* 72, 77-83
- ICRP (2005) Draft for consultation - recommendations of the International Commission on Radiological Protection
- Ingerslev F og Halling-Sørensen B. (2003a) Evaluation of Analytical Chemical Methods for Detection of Estrogens in the Environment. MST Arbejdsrapport nr. 44
- Ingerslev F, Andersen HR., Jacobsen AM, Andersen Krogh K, Søborg T, Hansen M, Halling-Sørensen B. (2003b) Nye kemiske analysemetoder finder østrogener i ng/l niveau. Danmarks Farmaceutiske Universitet, Lægemedelforskning, s. 38-39
- Ingerslev F. (2000) Lægemedelstoffers bionedbrydelighed i miljømatricer. Ph.d.- afhandling fra Farmaceutisk Universitet
- Jacobsen FB., pers. komm. (2004) Laboratorieteknikker ved biologisk Institut, SDU.
- Jensen HB, Jensen IS, Mogensen J og Poulsen B. (1992) Lægemedelkemi, Systime 1992, 1.udg
- Jensen J. (1998) Veterinære lægemidler, DMU og Miljøstyrelsen, Tema rapport nr. 19

- Jensen PH. (1995) Radioaktivitet og stråling - becquerel og sievert. Risøs nyhedsbrev nr. 1
- Jolibois B og Guerbet M. (2005) Evaluation of industrial, hospital and domestic wastewater genotoxicity with the *Salmonella* fluctuation test and the SOS chromotest. *Mutation Research* 565 pp. 151-162
- Jolibois B, Guerbet M, Vassal S. (2003) Detection of hospital wastewater genotoxicity with the SOS chromotest and Ames fluctuation test. *Chemosphere* 51. p: 539-543
- Justesen KB., pers. Komm. (2004) Civilingeniør i Miljøkontrollen.
- Kaasgaard M., pers. Komm. (2004) Civilingeniør, Miljøstyrelsen.
- Karbæk K. (2003) Evaluation of Plasticisers for PVC for Medical Devices. Danish Technological Institute, Plastics Technology, Miljøprojekt 744
- Kbh. K. (1974) Københavns kommunes rapport om Hospitalsspildevand i København, 1974.
- Kinnberg K. (2003) Evaluation of *in vitro* assays for determination of estrogenic activity in the environment. Mst. Arbejdsrapport nr. 43
- Kjølholt J, Nielsen P, Stuer-Lauridsen F. (2003) Hormonforstyrrende stoffer og lægemidler i spildevand. Miljøprojekt 799
- Kjølholt J, Stuer-Lauridsen F, Blicher TD, Andersen HR, Hansen M, Ingerslev F, Halling-Sørensen B. (2004) Degradation of Estrogens in Sewage Treatment Processes. Miljøprojekt nr. 899
- Klausen H, Støttrup Hansen E, Rosdahl N. (1999) Helbredsrisiko ved arbejde med spildevand: En undersøgelse af dødelighed og kræftforekomst. Bst. Kbh. kommune, 2000.
- Knudsen LE., Spindler P. Renneberg J. (1999) Præklinisk/toksikologisk vurdering af lægemidler. Artikel fra Lægemiddelstyrelsen i UFL juli
- Kovalchuk O, Kovalchuk I, Kovalchuk L, Arkhipov A, Telyuk P og Hohn B. (1998) The *Allium cepa* chromosome aberration test reliably measures genotoxicity of soils of inhabited areas in the Ukraine contaminated by the Chernobyl accident *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, Vol. 415, Issues 1-2, 8, pp. 47-57
- Kummerer K, Steger-Hartmann T, Meyer M. (2000) Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere* 40 p. 701 – 710
- Kummerer K. (2001) Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospital in relation to other sources – a review. *Chemosphere* 45 p. 957 – 969
- Kummerer K. (2004) Pharmaceuticals in the environment – Sources, fate, effects and risks. Springer Berlin, Heidelberg, New York p. 3-11 og 27-44, second edition
- Ladegaard-Pedersen og Pedersen Nørby S. (1999) Østrogenlignende effekter af industrikemikalier på fisk. *Miljøforskning* nr. 40, pp. 31-36. Udgivet under det Strategiske Miljøforskningsprogram. December
- Läkemedelsverket (2004). Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter. Udgivet af den svenske lægemiddelstyrelse på: http://www.mpa.se/om_verket/publikationer/index.shtml (marts 2005)
- LBK 656. Lægemiddelloven af 28/07/1995.
- LBK, 783. Miljøbeskyttelsesloven med senere ændringer nr. 753 af 25. august 2001
- LK, Lægemiddelkataloget, www.lk-online.dk 2003 og 2004.
- LMS-rad (2003) www.laegemiddelstyrelsen.dk/laegemiddel/radioaktive/fortegnelse/nylist.xls
- LMSt (1997 – 2004). Lægemiddelstyrelsens lægemiddelstatistikker fra hhv. 1997 til 2004.
- Lumholtz IB. (1985) Lægemiddellære og akutte forgiftninger. Lærebog for sygeplejeelever, udgivet af Dansk sygeplejeråd, Nyt Nordisk forlag Arnold Busk
- Lynettefællesskabet (2000) Koordineret kortlægning og regulering af sygehuse og laboratorier. Udarbejdet af VKI i samarbejde med kommunerne i Gentofte, Frederiksberg, Herlev, København, Gladsaxe og Hvidovre

- Lynettefællesskabet (2004a) Måleprogram – antibiotikaresistens i spildevand fra et sygehus og et boligområde. Udarbejdet i samarbejde med Statens Serum Institut
- Lynettefællesskabet (2004b) Pilotskalatest af UV-behandling af spildevand fra Hvidovre Hospital med henblik på reduktion af antibiotikareststente bakterier. Notat
- Madsen IB. (2005) Lægemidler i oplandet til Vejle Amt. Kortlægning af forbruget af lægemidler og deres miljøbelastning i oplandet til Vejle Fjord. Udgivet af Vejle Amt på: http://www.vejleamt.dk/graphics/Dokumenter/Om_Vejle_Amt/Miljoestyling/Laegemidler_i_oplandet_til_Vejle_Fjord_revideret_maj_2005.doc
- Medicoindustrien (1997) PVC i sundhedssektoren, Pjece udgivet af Dansk forening til medicinsk udstyr. www.medicoindustrien.dk Medicoindustrien
- Metcalf CD, Metcalfe TL, Kiparissis Y, Koenig BG, Khan C, Huges RJ, Croley TR, March RE, Potters T. (2001) Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by *in vivo* assays with japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environ Toxicol Chem* 20:297-308
- Metcalf CD. (2003) Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. *Environ Toxicol Chem* Vol. 22, no 12, p. 2872-2880
- Mikkelsen C., pers. Komm. (2000) medarbejder i Lægemedelinformationscentralen.
- Moe M. (2000) Miljøret, 4.udgave, Forlaget Thomson
- Monteith DK, Connor TH, Benvenuto JA, Fairchild EJ og Theiss JC. (1987) Stability and Inactivation of Mutagenic Drugs and Their Metabolites in the urine of Patients Administered Antineoplastic Therapy. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 10: 341-356
- Mst (1996) Oplæg fra Miljøstyrelsen om - Status og perspektiver for kemikalieområdet.
- Mst (1997) Miljøfremmede stoffer i husholdningsspildevand. Miljøprojekt nr. 357
- Mst (1999). Handlingsplan for at reducere og afvikle phthalater i blød plast. Miljø- og Energi ministeriet
- Mst (2000) Massestrøm for cadmium. Miljøprojekt nr. 557, 2000.
- Nakano E., Watanabe LC., Ohlweiler FP., Branganca Pereira de CA., Kawano T. (2003) Establishment of the dominant lethal test in the freshwater mollusk *Biomphalaria glabrata* Say 1818, 2003
- Nielsen M.H., pers. komm., (2004) Cand. techn. soc., Phd. Roskilde Universitet Institut for Teknologi og Samfund.
- Nielsen MH og Rank J. (1994) Screening of toxicity and genotoxicity in wastewater by the *Allium* test. *Hereditas* Vol. 121: p. 249-254
- Nielsen MH. (1996) Akvatisk gentoksikologi – vidensgrundlag og regulering. Phd-afhandling
- Nielsen SP., (2003) Radioaktive stoffer i danske farvande. Marine områder - Miljøtilstand og udvikling. Faglig rapport fra DMU, nr. 513 p. 66-70
- Nielsen Sven P., pers. komm. (2001) Ph.D. og M.Sc. seniorforsker/programleder, Risø.
- Norrgren L, Förlin L, Holbech H, Valle M og Örn S. (2001) Zebrafish (*Danio rerio*) - A model species for evaluation of endocrine disrupting chemicals. *TemaNord:514*, pp 27-28. Nordic Council of Ministers, Copenhagen
- OECD (2004a): OECD Environment Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 47. Detailed review paper on fish screening assays for the detection of endocrine active substances.
- OECD (2004b): Histology and histopathology guidelines for phase B of the OECD's fish screening assay for EDC'S – in press. Udgives for EPA af Experimental pathology laboratories, inc. (EPL).
- Örn S., pers. Komm., (2005) MSc Biology, PhD. Sveriges Landbrugsuniversitet ved Institut for veterinærmedicin på afdeling for patologi.
- Peter Pagh, pers. Komm., (2005) professor, dr. jur. Københavns Universitet.

- Petersen A, Olsen JE, Dalsgaard A. (1997) Forekomst af antibiotikaresistente bakterier i akvatiske miljøer. Miljøprojekt 631
- Petersen GI, Andersen L, Holbech H, and Pedersen KL. (2000) Baseline test studies and development of ELISA. In: Zebrafish for testing endocrine disrupting chemicals. Eds. Andersen, L., Bengtson, B-E., Björk, M., Gessbo, Å., Holbech, H., Lundgren, A., Petersen, G.I., Steinholz, Å., og Örn, S., TemaNord:555
- Petersen GI, Andersen L, Holbech H, Norgren L (2001a) Sex differentiation and vitellogenin induction in zebra fish (*Danio rerio*) after early life stage exposure. In: Development in ecotoxicity testing of Chemicals. Tema Nord: 514
- Petersen GI, Madsen TH, Holbech H, Norgren L (2001b) Partial life cycle test – evaluation of a 40-day juvenile zebrafish (*Danio rerio*). In: Suitability of Zebrafish as test Organism for Detection of Endocrine Disrupting Chemicals. Eds. Petersen, G.I, Norgren L., Holbech H., Lundgren, A og Koivisto S., Tema Nord:597
- Petersen GI., pers. Komm., Biolog, Phd. DHI, Hørsholm
- Petersen MB., pers. Komm., Cand. Techn. Soc., miljøsagsbehandler, Hvidovre kommune.
- Plastindustrien (2003) Livscyklusscening af katetre samt www.plast.dk
- PLI (1999) Praktisk Lægemedelinformation. <http://www.irf.dk/download/pdf/pli/1pli99.pdf>
- Porter R. (2000) Ve og Vel. Medicinens historie fra oldtid til nutid. Rosinante A/S, Kbh.
- POSEIDON (2004) Assessment of technologies for the removal of pharmaceuticals and personal care products in sewage and drinking water facilities to improve the indirect potable water reuse. Udgivet under EU's femte rammeprogram for Energy, Environment and Sustainable Development. EVK1-CT-2000-00047. www.eu-poseidon.com
- Purdom CE, Hardiman PA, Bye VJ, Eno NC, Tyler CR, Sumpter JP (1994) Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chem Ecol* 8:275-285
- Rank J. (1996) *Allium* test. Kompendium i genetisk toksikologi. Roskilde Universitetscenter
- Rank J. (2003a) The method of *Allium* anaphase-telephase chromosome aberration assay. ISSN 0235-7224. EKOLOGIJA (Vilnius)
- Rank J. (2003b) DEHP – Et kemikalie, der kan blødgøre plast, Kemikalier, miljø og sundhed s. 6-11. Udgivet af Det Økologiske Råd
- Rank J. og Nielsen MH. (1993) A modified *Allium* test as a tool in the screening of genotoxicity of complex mixtures. *Hereditas* 118: 49-43.
- Rank J. og Nielsen MH., (1998) Genotoxicity testing of wastewater sludge using the *Allium cepa* anaphase-telophase chromosome aberration assay. *Mutation-Research*, 418 (2/3)113-119
- Rank J., pers. komm, toksikolog ved Roskilde Universitetscenter.
- Richardson ML og Bowron JM. (1985) The fate of Pharmaceutical chemicals in the aquatic environment – A review. *J. Pharm. Pharmacol.* Vol.37 p. 1-12
- Rindel, Kim – pers. Komm. Miljøchef, Lynettefællesskabet A/S.
- Routledge EJ og Sumpter JP (1996) Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen. *Environmental Toxicology and Chemistry* 15, 241-248
- Selvan E, Thomas P. (1999) A simple method to detect gamma irradiated onions and shallots by root morphology. *Radiation Physics and Chemistry*, Vol. 55, Issue 4, 11 p. 423-427
- Simonsen T, Aarbakke J & Hasselström J. (2002) Illustreread farmakologi 2. ISBN 91-27-07717-9
- SIS (2001) Anvendelse af radioaktive lægemidler ved nuklearmedicinske undersøgelser og behandlinger i Danmark i år 2000, J. nr. 3720-095-1984, Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Strålehygiejne
- SIS (2001) Blandet kursusmateriale fra Statens Institut for Strålehygiejne kan downloades på www.sis.dk f.eks. www.aki.ku.dk/aki/isotopkursus/KE_43spoergsmaal.pdf

- SIS (2002) Kontraktstyringsaftale for Statens Institut for strålehygiejne 2000-2002, www.sis.dk/omsis/kontrakt_aftale/kontrakt_2000_2002.pdf
- SIS (2002) Statens Institut for Strålehygiejne hjemmeside <http://www.sst.dk/Forebyggelse/Straalehygiejne.aspx?lang=da>
- SIS (2003) Pers. komm. samt materiale tilsendt fra afd. for Dosimetri- og radioaktivitetsmåling ved Statens Institut for Strålehygiejne, Sundhedsstyrelsen.
- SMP (1998) Medicin marker. Det strategiske miljøforskningsprogram nr. 36 p. 34 – 37
- Snyder RD og Green JW. (2001) A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. *Mutat Res.* 488 (2) pp.151-69, 2001.
- Spindler P og Olejniczak K., (2004) Environment al Risk Assesment of Medical Products for human use: Aspects of its Regulation in the European Union, Canada and United States. In Kümmerer, K. (Ed) 2004, *Pharmaceuticals in the Environment – Sources, fate Effects and risks*, pp. 269 – 287, second edition, Springer Berlin, Heidelberg, New York
- Stockholmlän (2005) Miljøklassificerede lækemedel udgivet af Stockholmläns landsting, 2005
- Stuer-Lauridsen F, Hansen L, Birkved M, Kjølholt J, Mikkelsen S. (2002) Litteraturudredning vedrørende human medicin i miljøet. Miljøprojekt 661
- Stuer-Lauridsen F, Kjølholt J, Høibye L, Hinge-Christensen S, Inderslev F, Hansen M, Krogh KA, Andersen HR, Halling-Sørensen B, Hansen N, Køppen B, Bjerregaard P, Jacobsen FB (2005) Survey of Estrogenic Activity in the Danish Aquatic Environment. Miljøprojekt 977
- Sumpter JP. (1995) Feminized responses in fish to environment al estrogens. *Elsvier Sciences Ireland Ltd. Toxicology letters* 82/83, p. 737-742
- Svenson A, Allard AS, Ek M. (2003) Removal of estrogenicity in Swedish municipal sewage treatment plants. *Water Res.* Nov. 37(18):4433-43
- Tjørnelund J, Loke M-J, Halling-Sørensen B og Honoré Hansen S. (1999) På sporet af antibiotika i miljøet. *DFU, Lægemedelforskning*, s. 26-27
- Tørsløv J, Winther-Nielsen M, Pedersen F, Børge J. (2002) Udledning af miljøfarlige stoffer med spildevand. Miljøstyrelsens miljøprojekt 690
- Vaijapurkar SG, Agarwal D, Chaudhuri SK, Senwar KR, Bhatnagar PK (2001) Gamma-irradiated onions as a biological indicator of radiation dose. *Radiation Measurements*, Vol. 33, Issue 5, pp. 833-836, October
- Vejl., Nr. 11 (2002). Miljøstyrelsens vejledning tilslutning af industrispildevand til offentlige spildevandsanlæg.
- Vejl., Nr. 5 (1999). Miljøstyrelsens vejledning om spildevandstilladelser m.v. efter miljøbeskyttelsesloven kap. 3 og 4
- Vinkelsøe J, Thomsen M, Johansen E. (1998) Sources of phthalates and nonylphenols in municipal waste water. A study in a local environment, *NERI Tech. Report No. 225*
- Walker CH, Hopkin SP, Sibly RM, Peakall DB. (2001) *Principles of ecotoxicology*, Taylor and Francis Ltd. ISBN 0-7484-0939-0940-8 1996 – 2. udg.
- Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K. (2003) Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicology letters* 142, p. 157-167
- Xianghua W, Hangjiu D, Huang X, Liu R. (2003) Treatment of hospital wastewater using a submerged membrane bioreactor. *Elsevier, Process Chemistry- article in press*, juli.

Ordliste

- Anafasen: Tentrådene trækker i kromatiderne, så de adskilles og trækkes mod hver sin pol. Her sker den totale adskillelse. De to kromosomhobe er identiske mht. genetisk information.
- Androgener: Mandlige kønshormoner
- Antagonister: Stoffer, som binder til en receptor, så binding af andre molekyler hindres
- Apopleksi: Hjerneblødning/blodpropper, slagtilfælde m.m.
- Apoptose: Apoptosen er en normal celledød, som styres genetisk. I normale celler aktiveres apoptosen f.eks. i huden, når cellerne når et vist nedslidningspunkt.
- Baktericid: Bakteriedræbende
- Bakteriostatisk: Bakteriehæmmende
- BI5: Det biologiske iltforbrug målt over 5 døgn. Mål for mængden af biologisk organisk stof.
- CMR-stoffer Cancerfremkaldende, Mutagene og Reproduktionstoksiske stoffer
- COD: Det kemiske iltforbrug. Mål for det totale indhold af organisk stof.
- Cytogenetik: Undersøgelse af arvemæssige faktorer vha. cellestudier (Meget lig kromosomstudier)
- Cytotoksisk: Celledræbende
- Diagnostika: Lægemidler, der anvendes alene for at afklare sygdomme, evt. røntgenkontrast.
- Direktiv: Skal implementeres i national lovgivning inden for en given tidsfrist. Direktiver binder kun medlemslandene med hensyn til det mål direktivet tilsigter, derimod er det op til de enkelte medlemslande selv at fortolke direktivet og vurdere, hvilke mål og midler de vil anvende for at gennemføre direktivet (TEF artikel 249). Er der tale om et minimumsdirektiv, kan EU-landene inden for egen lovgivning fastsætte strengere krav.
- Endokrinologisk afd.: Varetager sygdomme relateret til hormonsystemet.
- Endokrin kirtel: Enhver kirtel i kroppen, som kan afgive hormoner direkte i blodet. F.eks. hypofysen, skjoldbruskkirtlen, testiklerne, æggestokken ect.
- Farmaceutisk specialitet: Lægemiddel, der er fremstillet af et lægemiddelfirma og som udleveres i producentens originale pakning.
- Farmakodynamik: Lægemidlets virkemåde i organismen.
- Farmakokinetik: Her forstås produktets skæbne i organismen. dvs. de forhold, som bestemmer optagelsen, fordelingen, metabolismen og udskillelsen af farmaka.
- Farmakologi: Læren om lægemidler.
- Forordning: Er direkte gældende som lov i alle EU-medlemslande og skal ikke først gennemføres i dansk national ret for at have gyldighed. Forordninger kan ses som et eksempel på, at Danmark har afgivet suveræniteten til EU.
- Fucidin: Antibiotikum i grupperne D06AX01 og J01XC01
- Gastroenhed: Afdeling for sygdomme i mave/tarm- mavesæk
- Genetisk kode: Sammenhængen mellem den genetiske information i DNA og de enkelte aminosyrer.
- Genotoksisk: Et stof, der kan reagere med cellens DNA og skade arveanlægget.
- Geriatrisk: Aldersrelaterede sygdomme
- Gestagener: En gruppe kvindelige kønshormoner, hvoraf progesteron er det vigtigste.
- Glukokortikoider (H02AB): Anvendes i stor udstrækning til astma, gigt m.m. Passerer placenta hurtigt og er ofte teratogent i dyreforsøg. Human teratogenicitet kan ikke udelukkes, men er mangelfuldt undersøgt (LK-2003) Glukokortikoiderne biotransformeres hurtigt i leveren, konjugeres og udskilles gennem nyrerne som inaktive metabolitter.
- Gonader: Fællesbetegnelse for kønskirtler (testikler og æggestokke)
- Gonadotropiner: Overordnede kønshormoner, der styrer gonadefunktionerne. De vigtigste er FSH og LH.
- Hjælpestof: Råvare, der indgår i lægemidler, er ikke farmakologisk aktivt.
- Hormonforstyrrende stof: Et stof, der påvirker den endokrine funktion og forårsager hormonforstyrrende effekter på levende organismer, dens afkom og/eller i (sub)-populationer af organismer
- Imminenslinik: Klinik for aborttruede (Abortus imminens)
- Interfasen: Cellens arbejdsfase, hvor DNA aflæses og kopieres til ens kromatider, før mitosen indledes. I denne fase er kromosomerne trukket ud, og strukturen kan ikke ses.
- Intersex: F.eks. forekomst af æg i testikelvæv
- Ioniserende stråling: Fællesbetegnelse for røntgenstråling og stråling fra radioaktive stoffer (alfa, beta- og gammastråling samt neutronstråling).

Kardiologi: Sygdomme relateret til hjertet

Kemoterapeutika. Kemisk fremstillet stof, der indeholder cellegifte. Anvendes primært til kræftsygdomme, men også ofte ved behandling af godartede sygdomme, herunder visse gigtsygdomme.

Kvælstof, N: Spildevandets bidrag af kvælstof er vigtig at kende for at sikre optimal oprensning og hindre iltvind i modtagerrecipienten.

Lægemiddelform: Dråber, piller, kapsler, pulver, plaster osv.

Lægemiddelstof: Det farmakologisk aktive stof, der betinger et lægemiddels virkning.

Magistrelle lægemidler: Lægemidler, der fremstilles på apoteker, sygehusapoteker evt. til enkelte patienter. Midlerne udleveres eller forhandles under et deklareret navn.

Mammale celler: Er celler fra pattedyr. Ofte anvendes celler, der er fremdyrket i cellekulturer. F.eks. celler fra mælkekirtelvæv.

Metafasen: Her ligger kromosomerne stadig i et plan (ækvatorplanet). Komatiderne holdes sammen af centromerne.

Mitose: Celledeling

Mutagener: Stof, der kan reagere med DNA og fremkalde mutation.

Mutation: En permanent ændring af arvematerialet pga. en ændring i en DNA base sekvens.

Neuralrørsdefekt: Manglende lukning af kranium eller ryggrad, som medfører svære misdannelser af centralnervesystemet.

Obstetrik: Fødselshjælp

Oocyt: Tidligt udviklingsstadium af æg

Osteoporose: Knogleskørhed

PBT stoffer: Persistente, Bioakkumulerende og Toksiske stoffer

Profasen: Kromatiderne spiraliseres, så de ikke "filtrer sammen" under adskillelsen.

Progesteron: Kvindeligt kønshormon. Hormonet er med til at styre kvinders menstruationscyklus og graviditet. Dannes i æggestokken, særlig i perioden efter ægløsning.

Proliferation: Formering af celler ved celledeling

Radiofarmaka: Radioaktivt lægemiddel, der indeholder et radioaktivt stof. Radioaktive stoffers atomkerner er ustabile.

Radioisotop: Se radionukleid

Radionukleid: Betegnelsen anvendes bredt om radioaktive atomer af forskellige grundstoffer, mens betegnelsen radioaktive isotoper anvendes, når der er tale om et enkelt grundstof. Der findes i alt ca. 1.500 radionukleider.

Receptor: Anvendes her som det sted på celleoverfladen, hvortil et fysiologisk aktivt stof eller lægemiddel bindes, før det udøver sin virkning.

Risikohåndtering: Anvendes om den efterfølgende planlægningsmæssige og politiske proces, der sammen skal medvirke til at reducere den potentielle risiko.

Risikovurdering: Anvendes her som udtryk for en objektiv gennemgang af videnskabelige data, der danner baggrund for den potentielle miljørisiko.

Scintigrafi: En undersøgelse, hvor kroppen tilføres små mængder radioaktive stoffer (radiofarmakon eller isotoper).

Somatiske celler: Kropsceller

Systemiske lægemidler: Lægemidler med almen virkning på kroppen, andre virker lokalt.

Telofasen: I hver sin ende gendannes kernemembranen, og kromosomerne "folder sig ud igen". Cytoplasmaet deler nu cellen i to genetisk identiske datterceller.

Teratogene lægemidler: Lægemidler, som forårsager en strukturel defekt i det udviklende embryo (teratos (gr.) = monster).

Vakuolisering: Dannelse af membranafgrænset hulrum i en celle

Vertebrater: Hvirveldyr (chordater), som er kendetegnet ved en hjerne indkapslet af et kranium, en rygsøjle, som indkapsler en rygmarg og parrede organer som øjne og parrede lemmer. F.eks. bruskfisk, benfisk, padder, krybdyr, fugle og pattedyr.

Vitellogenin: Protein, som normalt produceres i leveren hos hunfisk og som omdannes til blommeproteiner i æggene og er ernæringskilde for de kommende fiskelarver.

vPvB-stoffer: Very Persistente og very Bioakkumulerende stoffer.

Forkortelser

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BEK	Bekendtgørelse
CMR	Cancer, Mutagen og Reproduktionstoksisk
CPMP	Committee for Proprietary Medical Products
DDD	Defined Daily Dose
DHI	Institut for Vand- og Miljø
EDC	Endocrine Disrupting Chemicals
EEQ	Estrogen Equivalent
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency (Det europæiske lægemiddelagentur)
FSDT	Fish Sexual Development Test
GMO	Genmodificeret organisme
HH	Hvidovre Hospital
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICRP	International Commission for Radiological Protection
LIC	Lægemiddelinformationscentralen
LIF	Lægemiddelindustriforeningen
LK	Lægemiddelkataloget
LMS	Lægemiddelstyrelsen
LMSst	Lægemiddelstatistikken
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration
Mbq	Mega Becquerel (1 MBq = 1 mio. henfald pr. sekund)
MH	Maleinhydrazide
MIM	Miljøministeriet
MS 222	Methanesulfonate Salt = 3-aminobenzoic Acid Ethyl Ester
MST	Miljøstyrelsen
MSv	Millisievert (Måleenhed for den strålingsdosis en person udsættes for)
NOEC	No Observed Effect Concentration
PBT	Persistente, Bioakkumulerbare og Toksiske stoffer
PEC	Predicted Effect Concentration
PNEC	Predicted No Effect Concentration
SDU	Syddansk Universitet i Odense
SIS	Statens Institut for Strålehygiejne
SLU	Sveriges Landbrugs Universitet
SNS	Skov og Naturstyrelsen
SST	Sundhedsstyrelsen
SUM	Indenrigs- og Sundhedsministeriet
Sv	Sivert (Måleenhed for den strålingsdosis en person udsættes for)
Vejl.	Vejledning
VTG	Vitellogenin (Æggeblommeprotein)
YES	Yeast-based Screening Assay
ZM	Zebramedie

Bilag

Bilag 1	Historiske indblik i spildevandsplanlægning og Damhusåens renseanlæg	1
Bilag 2	Lægemedelforbrug	6
Bilag 3	Forbrug i H:S og HH	12
Bilag 4	Registrering af lægemidler på HH	13
Bilag 5	Chris Busby - The Second event theory og årlig befolkningsdosis	14
Bilag 6	Teratogene og genotoksiske lægemidler	16
Bilag 7	Prøveindsamlingsdata for spildevand fra Hvidovre Hospital	19
Bilag 8	Væksthæmning og EC-værdier	20
Bilag 9	Kromosomaberration observationer og <i>Allium cepa</i> poster	21
Bilag 10	Rådata – Yes assay	26
Bilag 11	Logbog Non spawning assay	27
Bilag 12	VTG-analyseresultater - Non spawning assay	28
Bilag 13	Logbog – Fish Sexual Development Test	29
Bilag 14	VTG-analyse – Fish Sexual Development Test	30
Bilag 15	Statistik på kønsratio	32
Bilag 16	Tungmetaller i spildevand fra hospitaler	33
Bilag 17	Ththalater i hospitalsspildevand	38
Bilag 18	Eksisterende tilslutningstilladelser fra 31 af i alt 57 danske hospitaler	41
Bilag 19	Eksempel på miljøhensyn ved bortskaffelse af p-pille plaster	43
Bilag 20	Skematisk oversigt over bortskaffelse af radioaktivt affald	44
Bilag 21	Rutediagram for vurdering af ABC-stoffer jf. vejl. Nr. 11 2002.	45

Bilag 1 Historiske indblik i spildevandsplanlægning og Damhusåens renseanlæg

I 1857 kom den første kloaklov (www.kloakviden.dk). Kloaksystemet skulle dels være selvrensende ved bundfældning af slam og dels være konstrueret således, at store regnskyl kunne afledes. Der kom dog først for alvor gang i udbygning af kloaksystemerne fra 1984, hvor det blev tilladt at indføre wc, såfremt kloakforholdene var i orden. I midten af 1950 var der i alt 800 km kloakrør i København. Der var fire store kloakker, hvoraf en udledte til Kalvebod Strand, og de tre andre ledte det urensede spildevand direkte til Øresund. Holdningen var, at problemerne var løst, når spildevandet blev udledt til havet, således at det ikke kunne ses og lugtes (Hilden H. P., 1980). For at aflede fra de mest belastede områder fra den nordlige del af København blev Kløvermarken pumpestation bygget i 1894, og spildevand blev ledt til Kongedybet i Øresund.

De første renseanlæg

De første større rensningsanlæg i Danmark blev bygget i perioden 1900–1915 og bestod oftest af bundfældning i en septiktank. Slammet blev hentet af bønder og anvendt som gødning på marker. Som følge af ny biologisk viden om hygiejne m.m. blev en del septiktanke udvidet med biologiske filtre. Det første aktivslamanlæg i Danmark blev bygget i 1920 til rensning af spildevand fra virksomheden Burmeister & Wain i København. Det første kommunale renseanlæg i København var Trekrøner, som skulle afværge forureningen i Kalvebod Strand, hvor mange mennesker badede om sommeren. Behovet for flere renseanlæg i København viste sig snart, men der var politisk uenighed om, hvorvidt disse dyre rensningsanlæg var nødvendige. I 1934 skulle en undersøgelse derfor vise, om badevand tæt på udledningen i Øresund udgjorde en sundhedsfare. Undersøgelsen viste tegn på kraftig bakterievækst langt fra udløbene, men konklusionen var, at det ikke var nogen sundhedsrisiko, tværtimod gav det en øget plantevækst, hvilket blev anset som tegn på gunstige forhold. (Hilden H. P., 1980)

Damhusåens renseanlæg opføres

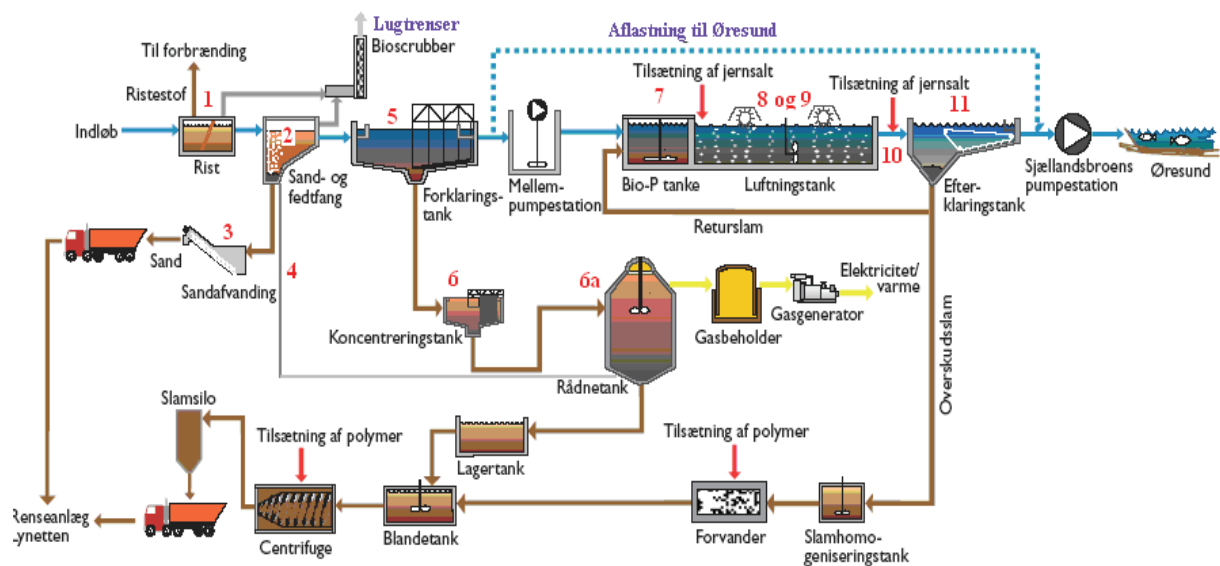
Forureningen ved Kalvebod Strand fortsatte, og Damhusåens renseanlæg blev bygget i perioden 1937-39. De tilløb, der hidtil urensset var blevet ledt til Kalvebod Strand, blev samlet og ført gennem renseanlægget. Selv om aktivslamanlæg var kendt, blev dette ikke medtaget på Damhusåens renseanlæg. Det blev vurderet, at tre bundfældningstanke var tilstrækkeligt. Men spildevandet gav fortsat anledning til synligt forurenede badevand i Kalveboderne, og på grund af den stigende offentlige bevidsthed og interesse for forureningsproblematikken, blev anlægget i 1967 udvidet med yderligere 4 nye bundfældningstanke, ristanlæg og sandfang. I 1971 måtte det nye Avedøre kloakværk overtage en del af spildevandet. Alligevel var det først, da en undersøgelse i 1972 konkluderede, at badevand i Kalvebod Strand var decideret sundhedsskadeligt, at udledningen blev ændret. Spildevandet blev ført til Kongedybet i Øresund.

Hvidovre Hospital blev bygget i 1976 og fik tilslutningstilladelse til Damhusåens renseanlæg. Selvom Damhusåens renseanlæg var datidens nyeste teknologi, stod riverne åbne, og sand og ristestof blev håndteret manuelt, hvilket indebar stor smitterisiko for kloakarbejderne via aerosoler. Først fra 1978 blev spildevandkanalerne delvist overdækket (Klausen H. et al., 2001).

Renseanlæg Damhusåens opland

I dag er Damhusåens opland 47 km² og fordelt på seks kommuner. Området består hovedsagelig af beboelsesejendomme til de 226.000 indbyggere. Der er ingen større industrier i oplandet, og Hvidovre Hospital er det eneste hospital i oplandet. Ifølge Lynettefællesskabets grønne regnskab fra 2002 var den tilladte spildevandsmængde til Damhusåens renselanlæg ca. 35 mio. m³, dvs. i gennemsnit på ca. 96.000 m³/døgn. Anlæggets kapacitet er 350.000 PE, indløbskapacitet er 23.000 m³/time, og udløbskapaciteten via Sjællandsbroens pumpestation er max. 18.000 m³/time. På grund af for høje tungmetalkoncentrationer er slam fra Damhusåens renselanlæg siden 1990 blevet kørt til forbrænding på Lynetten.

Anlægget er de senere år moderniseret væsentligt, men er primært konstrueret i forhold til oprensning af kvælstof og fosfor (figur 1). Anlæggets spildevandsflow fremgår af billedet fra Lynettefællesskabets brochure. Numrene er efterfølgende indsat og uddybes nedenfor.



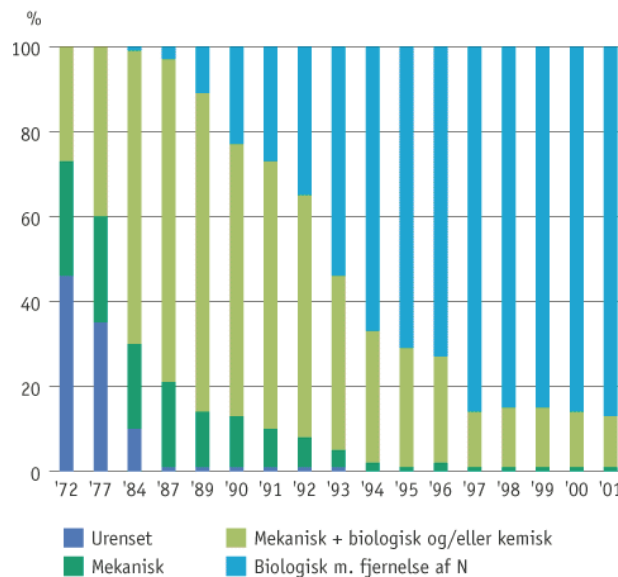
Figur 34. Grovsortering automatisk i riste (1) (køres til forbrænding på RL.). Sand og fedt udskilles via beluftning (2). Sandet vaskes og henlægges på depot på Lynetten (3). Fedt føres til nedbrydning i rådnetanken (6a), mens spildevandet føres til syv forklaringstanke (5), hvor slammet bundfældes. Ca. 40-50 % organisk materiale fjernes, ligesom en stor del af tungmetallerne vil binde sig til denne del. Slammet opkoncentreres (6) og føres til rådnetanken (6a). Det mekanisk rensede vand føres nu til den biologiske del af rensningen i Bio P-tankene (7). Ammoniakkvælstof fjernes via nitrifikation og denitrifikation (8 og 9), hvor bakterier omsætter stoffet til rent kvælstof, som fordamper. Fosforfjernelse foregår ved at tilsætte særlige bakterier, som anvender fosforen som energikilde. Selve fjernelsen af de fosforakkumulerende bakterier sker via overskudsslam, som køres til forbrænding på Lynetten. Den resterende mængde fosfor fjernes med kemisk fældning ved tilsætning af jernsalte (10). Efterbehandling i 24 efterklaringstanke (11) sikrer yderligere adskillelse af slam og vand.

Kilde: Diagrammet stammer fra brochure fra Damhusåens renselanlæg. Numre er efterfølgende indsat, og forklaringen er udarbejdet ud fra besøg på renselanlægget.



Efterklaring - Beluftning - Bio-P tanke - Forklaring - Aflastningsbassin - Harrestrup å

Figur 35. Damhusåens renselanlæg. Den samlede aflastning til recipienten fra renselanlæggets overløbsbassiner til Harrestrup Å forventes at ligge på ca. 2 mio. m³/år (Miljøteknisk beskrivelse 1996). Billedet er et luftfoto fra Lynettefællesskabets I/S.



Figur 36. Op gennem firserne led mange danske vandløb af kraftig eutrofiering. Det medførte krav om nærings-saltfjernelse og betød, at de fleste renselanlæg måtte udbygges med biologisk rensning. Kilde: www.mst.dk, 2004

Rensningskrav til udledning i Øresund

Indførelsen af miljøbeskyttelsesloven samt en dansk/svensk aftale om fælles mål for vandkvaliteten i Øresund betød, at Damhusåen ikke længere måtte aflede direkte til Øresund. Spildevandet blev derfor ledt til biologisk rensning på Lynetten inden udledning til Øresund.

Op gennem firserne led mange danske vandløb af kraftig eutrofiering, hvilket førte til den første vandmiljøplan (VMP I) i 1987. Hovedformålet med VMP var, at følge de faktiske udledninger af næringsstoffer og observere de relaterede økologiske effekter. De krav, der blev stillet i forbindelse med VMP I, omhandlede primært organiske stoffer, tungmetaller samt næringsstoffjernelse. Kravene medførte, at de fleste renseanlæg, herunder Damhusåen, var nødsaget til at udbygge med biologisk rensning (figur 3). Efter udbygningen søgte Damhusåens renseanlæg om tilladelse til igen at udlede direkte til Kongedybet i Øresund via egen ledning. Tilladelsen blev accepteret i 1996.

Aflastning til Øresund i regnfulde perioder

Ledningssystemet i Damhusåens opland stammer mange steder tilbage fra 1857, hvor den første kloaklov blev indført (jf. historisk afsnit). Systemet er hovedsagligt fællekloakeret, dvs. regn- og spildevand afledes i samme system. Det betyder, at Sjællandsbroens pumpe i regnfulde perioder ikke kan følge med. Ifølge den miljøtekniske beskrivelse er der fremlagt en strategi for aflastning til recipienterne (Miljøteknisk beskrivelse 1996). Udløbskapaciteten via Sjællandsbroens pumpestation er max. 18.000 m³/time. Ved en tilledning, der er større end dette, vil der ske en aflastning med vand, der kun er mekanisk rensset, til Øresund på ca. 10.000 m³/timen. I tilfælde af langvarige regnskyl vil der ud over dette opsamles biologisk rensset vand i regnvandsbassinerne. Såfremt kapaciteten af bassinerne overskrides, vil aflastningen ske til Kalveboderne jf. figur 2 (Pers. komm., Eliassen K., 2003).

Ifølge udledningstilladelsens vilkår må aflastningen til Øresund af mekanisk og urensset spildevand ikke overstige 3 mio. m³/år (Udledningstilladelse, RD, 1996). I 2002 var aflastningsmængden 3,1 mio. m³, hvilket var en overskridelse af vilkåret på 0,1 mio. m³ (Lynettefællesskabet, Grønt regnskab 2002). Ligeledes er der i særligt regnfulde perioder problemer med overløb til kældre i beboelsejendomme i den ældste del af ledningssystemet (www.hvidovre.dk). Der er derfor fortsat behov for renovering og udbygning af en stor del af Hvidovre kommunes kloaksystem. I referat fra Hvidovre kommunes teknik- og miljøudvalgs møde d. 28. maj 2003 kommenteres en konsulentrapport om kloaksystemets kapacitet således:

”Ved udbygning af spildevandssystemet skal der findes en balance mellem borgernes forventning og kommunens investering. En udbygning af spildevandssystemet i et område for at reducere antallet af kælderoversvømmelser skal opleves af borgerne som en markant forbedring af forholdene. En udbygning er særdeles synlig og mærkbar lokalt i området og indebærer store investeringer. Det vurderes, at en udbygning svarende til spildevandsplanens nuværende målsætning, hvor risikoen for kælderoversvømmelser reduceres fra en gang hvert år til én gang hvert andet år, ikke vil opleves som en markant forbedring”.

Kommunens teknik- og miljøudvalg anbefaler derfor, at der udarbejdes et tillæg til kommunens spildevandsplan med følgende skærpede målsætning, som siger:

- at der kun må forekomme risiko for kælderoversvømmelser én gang hvert 7. år i de mest udsatte områder. (www.hvidovre.dk).

Den skærpede målsætning er udelukkende baseret på borgernes forventninger. Overholdes målsætningen imidlertid, kan det medføre en miljømæssig gevinst.

Her er altså et tydeligt eksempel på, at det er politisk lettere at gennemføre miljømæssige økonomisk resursekrævende tiltag, når udgangspunktet er borgernes tilfredshed og ikke en mistanke om forurenede grundvand eller effekter på akvatiske organismer.

Finansiering af spildevandsområdet sker gennem de enkelte kommunes opkrævning af vandafledningsafgift. Det er kommunerne ansvar at sikre en balance mellem opkrævning af vandafledningsafgift og udgifter til spildevandsplanlægning, kloakering, rensning m.v. For kommuner med mangelfuldt eller kloaksystemer af ældre dato kræves større renoverings- og anlægsudgifter, og balancen kan være svær at opretholde. Men indtil Damhusåens kloaksystemer er fuldt ud renoveret, vil der være øget risiko for nedsivning af skadelige stoffer til grundvandet.

Udledning i Øresund

Udledningen til Øresund er tilsluttet et diffusor anlæg, som sikrer en god initialfortynding. Det hindrer dog ikke spredning af miljøskadelige stoffer samt patogene bakterier. På trods af kendskab til forhøjede coli tal, der formodes at stamme fra udløbet, vurderes risikoen for spredning af sundhedsskadelige organismer at være lille (Miljøteknisk beskrivelse 1996).

Ifølge Miljøkontrollen er en mulig løsning at forlænge og føre ledningen forbi Middgrund (Miljøteknisk beskrivelse 1996). Forslaget er, som det også var i 1964, alene anskuet ud fra et sundhedsmæssigt perspektiv og ikke ud fra et miljømæssigt perspektiv. Dertil kommer det økonomiske perspektiv i projektet, som af Lynettefællesskabet anslås til ca. 50–100 mio. kr. Miljøkontrollen oplyser dog, at der i fremtiden må forventes yderligere krav omkring dette problem. (Miljøteknisk vurdering 1996)

Bilag 2 Lægemiddelforbrug

Tablet 14. Udvikling i forbrug af ATC-hovedgrupper i hospitalssektoren. Forbruget er angivet i DDD pr. 1000 indb. pr. døgn. Kilde: LMS fra 1997 til 2003

ATC	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total over 7 år
A	6,6	6,7	6,3	7	7,5	7,9	7,8	49,8
B	11	8,7	6,1	6,3	6,5	6,9	7,1	52,6
C	5	5,2	5,2	5,4	5,6	5,7	5,6	37,7
D	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	5,7
G	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6	3,9
H	1,4	1,5	1,9	2,6	2,7	3	2,9	16
J	2,1	2,1	2	2,2	2,3	2,4	2,4	15,5
L	1,3	1,8	2,3	2,8	3,5	4,3	5	21
M	1	1	1	1,1	1,3	1,6	1,4	8,4
N	9,6	9,8	9,7	9,6	9,7	9,8	9,7	67,9
P	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,7
R	2	2	1,9	2	2	2	1,9	13,8
S	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,8
V	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,6
Mæg.	-	-	-	-	-	-	-	?
Total pr. år	41,4	40,6	38	40,7	42,9	45,3	45,5	294,4

Forbrug af lægemidler i DDD

Forbruget i DDD i primærsektoren fordeler sig: C>N>A>R>G>B>M>D>J>H>S>P>L.

For hospitalssektoren fordeler forbruget sig N>A>B>C>L>H>J>R>M>D>G>P>S (figur 4)

Table 15. Udvikling i forbrug af ATC-hovedgrupper i primærsektoren. Forbruget er angivet i DDD pr. 1000. indb. pr. døgn. Kilde: LMS fra 1997 til 2003

ATC	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total over 7 år
A	108,9	110,8	112,2	115,6	122,2	126,4	127,1	823,2
B	51,4	55,2	57,1	58,6	59,9	65,1	70,4	417,7
C	205,9	216,7	228,1	240	257,4	281	314,2	1743,3
D	31,2	32,9	34	34,1	35,5	36,7	36,4	240,8
G	99,1	101,9	104,3	106	107,6	111,6	107,8	738,3
H	19,5	20	20,6	21,2	22,3	23,2	23,6	150,4
J	12,7	13,2	12,6	12,6	13,2	13,6	14,1	92
L	1,1	0,9	0,9	1	1	1	1	6,9
M	34,3	35	34,8	36,9	41,9	47	47,7	277,6
N	188,3	192,8	194,4	199,5	208,8	216,2	226,3	1426,3
P	2,7	2,4	2	1,7	1,4	1,3	1,3	12,8
R	107,5	111	110,6	108,5	111,2	113,2	113,9	775,9
S	7	7,5	7,6	7,5	7,8	8	7,8	53,2
V	0	0	0	0	0	0	0	0
Mag.	-	-	-	-	-	-	-	?
Total pr. år	869,6	900,3	919,2	943,2	990,2	1044,3	1091,6	6758,4

Table 16. Udvikling i DDD pr. 1000 indbygger pr. døgn. Kilde: LIF, 2003

ÅR	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Primærsektoren	869,5	900,2	924,4	946,6	994,5	1044,3	1091,7
Hospitalssektoren	41,3	40,2	37,9	40,6	42,9	45,1	45,5
HS	-	-	-	-	-	13	25
Hvidovre Hospital	-	-	-	-	-	2,24	3,68
Hosp. % forbrug af primærsektoren	4,7 %	4,5 %	4,1 %	4,3 %	4,3 %	4,3 %	4,2 %
HS % forbrug af den totale H-sektor	-	-	-	-	-	28,9 %	55 %
HH % forbrug af den totale H-sektor	-	-	-	-	-	5,0 %	8,9 %
Total stigning hosp. 1997 - 2003	9,9 %	-	-	-	-	-	-
Total stigning primær 1997 - 2003	25,6 %	-	-	-	-	-	-

Forbrug af magistrelle lægemidler i omsætning

Forbruget i omsætning er nøje opgjort for begge sektorer. Det samlede salg af lægemidler lå i 2003 på 14,7 mia. kr., hvilket svarer til en stigning på 55 % i forhold til 1997. Omsætningen i hospitalssektoren udgjorde ca. 25 % af den samlede omsætning. (LMS 1997-2003).

Tabel 17. Omsætning af magistrelle lægemidler opgjort i mio. samt det procentvise forbrug og stigning i forbrug for hhv. primær- og sekundærsektoren. Kilde: LMS 1997-2001 og 1999 – 2003

ÅR	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Hospitalssektoren	281,2	274	263,5	242,5	355,3	412,0	547,7
Primærsektoren	75,4	60,2	67,1	63,1	62,3	79,1	81,9
Primær % forbrug af hosp	26,8 %	22,0 %	25,5 %	26,0 %	17,5 %	19,2 %	15,0 %
Stigning primær 1997 - 2003	95 %						
Stigning hosp 1997 - 2003	8,6 %						

Nedbrydelighedsdata og mængde for en række lægemidler

I tabel 5 ses dels mængdeforbruget for en række lægemidler. Beregningen er foretaget i af Vejle Amt, ud fra forbrug på præparatniveau, og der er taget højde for de enkelte lægemidlers styrke. I tabellen er ligeledes listet data fra Miljøstyrelsens rapport om lægemidler. Der er netop udkommet en omfattende rapport fra Sveriges Lægemedelagentur, hvoraf der fremgår langt flere miljørelaterede data. Disse er ikke medtaget her, men kan downloades på www.mpa.se⁹¹

I tilknytning til denne rapport er der udarbejdet én tilhørende liste, hvor 159 lægemidler er klassificeret i forhold til deres miljøskadelige potentiale. Denne liste er ligeledes tilgængelig på Internettet⁹², og det er muligt at indtaste et lægemiddel og derefter få oplyst den potentielle miljøfare. Lægemidlerne er klassificeret ud fra et pointsystem fra 1-9. Det miljøskadelige potentiale vurderes ud fra Persistens, Bioakkumulerbarhed og Toksicitet (PBT). Har lægemidlet alle tre egenskaber får det 9 point. Et minus ved systemet er, det ikke er muligt at hvilke af de tre egenskaber der er dominerende, eksempelvis ved 3 point. I bilag 2 tabel 5, som også er anvendt i forbindelse med lægemiddelforbruget, er oplyst ”point” for en række lægemidler som anvendes i Danmark.

I tabellen er LogK_{ow} medtaget så vidt det har været muligt at finde data. LogK_{ow} er en fysisk-kemiske størrelse for Octanol/vand fordelingen (LogK_{ow} = LogP_{OW}). LogK_{ow} bruges som et mål for stoffets evne til at bioakkumuleres i organismers fedtvæv, som øger risiko for ophobning i fødekæden. Stoffe med en LogK_{ow} >3 er potentielt bioakkumulerbare. Stoffe med høj LogK_{ow} og samtidig lav vandopløselighed har større potentiale for at binde sig til slam. I tabel 5 er der så vidt muligt forsøgt at finde data for lægemidler der repræsenterer alle ATC-grupper.

⁹¹ http://www.mpa.se/om_verket/publikationer/miljoupdraget/040824_miljoupdraget-rapport.pdf

⁹² http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=2444

Tabel 18. LogK_{ow} for en række anvendte lægemidler i Danmark samt forbrug i kilo for primærsektoren i 2003 beregnet ud fra de enkelte præparaters styrke. Beregninger foretaget af Madsen (2005) fra Vejle Amt. * Baseret på mangelfulde data. Kilder: Beregning i Kg Madsen (2005) fra Vejle amt, LogK_{ow} og nedbrydelighed er fundet gennem Kjølholt *et al.*, 2003 og Läkemedelsverket 2004. De opgivne point stammer fra Stockholmläns miljöklassificering, 2005. Giftigheden er en forventet giftighed, og vurderet af den Svenske Lægemedelstyrelse. LB= Let nedbrydelig; IN= Ikke nedbrydelig; - har søgt men ikke fundet data; MG= Meget giftig; G= giftig; S= skadelig Lægemedler med en LogK_{ow} > 3 er markeret med blå

ATC	Lægemedelstof	kg i 2003*	LogK _{ow}	Nedbrydelighed	Point	Toxicitet
C	Amlodipin	Mest solgte i 2002	3	-	9 *	MG
-	Meproamat		0,7	Ikke bionedbrydelig		
-	Nicotinamid (vitamin)		-0,37	Let bionedbrydelig		
-	Salicylsyre (metabolit)		2,24	Let nedbrydelig		
A	Naproxen		3,18	Ikke bionedbrydelig	7	S
A	Sulfasalazin		3,18±0,48	Ikke bionedbrydelig		
A	Tolbutamid		2,34	Ikke bionedbrydelig		
A01, D06, G01, J01, P01	Metronidazol		-0,02	Ikke bionedbrydelig	4*	
B	Acetylsalicylsyre	82.216	1,19	Let bionedbrydelig	6*	
B	Wafarin		2,55		4*	
C	Atenolol		0,16	Ikke bioakk.	4	
C	Bendroflumethiazid		1,19	Ingen data	-	
C	Digoxin		1,26	Ingen data		
C	Enalapril	2,57	4,22±0,58	Ingen data	6 *	
C	Furosemid	4148	2,03	Ingen data	3	
C	Hydrochlorthiazid		-0,07	Ingen data		
C	Methyl dopa		0,12±0,38	Ikke bionedbrydelig		
C	Propranolol				9*	MG
D	Ketoconazol		4,35	Ingen data		
G	Desogestrel		6,59 ±	Ingen data		
G	Gestoden		3,62±0,40	Ingen data		
g	Østriol		2,45			
G	Østrogen		5,07	Ikke bionedbrydelig		
G	Østron		4,01			G
G03	Estriol				6*	
G03	Ethinylestradiol		4,17		9	MG
G03 L02	Estradiol (E2)		4,01	Ingen data	8*	
J	Ampicillin		1,35	Iboende bionedbrydelig-	-	
J	Erythromycin		2,54	Ikke bionedbrydelig		
J	Norfloxacin				9*	
J	Sulfamethoxazol		0,89	Ikke bionedbrydelig	3*	MG
J	Tetracyclin		-1,3	Ikke bionedbrydelig	5	
L	Ciprofloxacin			Ikke nedbrydelig	5	MG
L	Cyclophosphamid		0,63±0,40	Ikke bionedbrydelig	5	
L	Ifosfamid		0,86	Ikke bionedbrydelig	6*	
L	Megastrol			Ikke nedbrydelig	9	
L	Methotrexat		2,28	Ikke let bionedbrydelig		
L	Tamoxifen (antiøstrogen)			Ikke nedbrydelig	9*	MG
M	Ibuprofen	40.020	3,5	Iboende bionedbrydelighed	5	

N	Citalopram	40,3	2,86±0,48	Ingen data	6 *	
N	Dextropropoxyphen		4,18	Ikke bionedbrydelig		
N	Diazepam	10,49	2,82	Ingen data	6 *	
N	Fluoxetin				6	MG
N	Nitrazapam		2,25	Ingen data		
N	Paracetamol	306.811	0,46-0,49	Ikke let bionedbrydelig*	4	
N	Zopiclon		2,25	Ingen data	8*	G
R	Codein phosphat		-	Ikke bionedbrydelig		
R	Ephedrin (blandet gr.)		0,93	Let bionedbrydelig*		
R	Salbutamol	0,83	0,01±0,37	Ingen data	6*	
R	Terbutalin	3,3	0,48±0,36	Ingen data	6	
R	Theophyllin		-0,02	Let bionedbrydelig		
R	Xylometazolin		4,91±0,36	Ingen data		
R01 A07	Budesonid		1,36±0,42	Ingen data	8	G

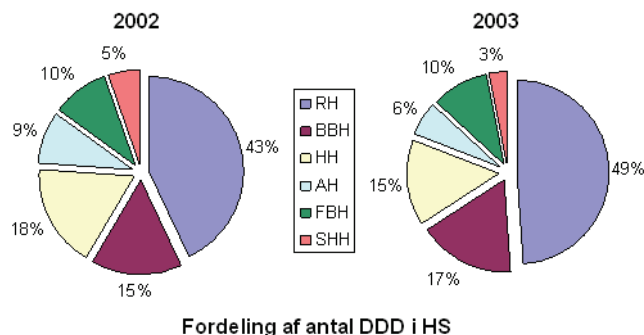
Mest registrerede lægemidler i hospitalssektoren

Registrering af lægemidler i hospitalssektoren er meget mangelfuld og oplyser ofte kun om forbruget i hovedgrupper. Oplysningerne stammer fra 2003 og er downloaded fra Lægemiddelstyrelsens statistik på www.medstat.dk Af tabellen nedenfor, fremgår de mest registrerede for 2003

Tablet 19. Mest registrerede lægemidler i 2003 for hele landet for hver ATC-gruppe. DDD er angivet pr. 1000 indbygger pr. døgn.

ATC	Anatomisk hovedgruppe	Mest registrerede lægemidler	DDD	DDD total
N	Nervesystemet (CNS)	Psykofarmaka (N05)	3,8	9,7
		Smertestillende (N02)	3,0	
		Heraf Paracetamol (N02BB51)	1,8	
A	Fordøjelse og stofskifte	Aføringsmiddel (A06)	1,8	7,8
		Vitaminer (A11)	1,7	
		Mavesyre medicin	1,4	
B	Blod og til bloddannende organer	Blodposser (B05)	3,0	7,1
		Midler mod blodpropper (B01)	2,7	
		Heparin gruppen	1,8	
C	Hjerte og kredsløb	Vanddrivende midler (C03)	2,8	5,6
		Sulfonamid (C03CA) herunder	2,2	
		Furosemid (C03CA01))	2,1	
L	Kræft og immunsystemet	Hormonterapi (L02)	3,3	5,0
		Hormonantagonister (L02B)	2,8	
		Antiøstrogen (L02BA)	0,7	
H	Hormoner til systemisk brug	Kortikosteroider	2,5	2,9
J	Systemiske midler til infektionssygdomme	Antibiotika (J01)	1,5	2,4
		Penicillin (J01C)	0,9	
		Antivitrals midler (J05)	0,7	
R	Åndedrætsorganer	Lungemedicin (R03)	1,3	1,9
M	Muskler, led og knogler	Gigtmidler (M01)	1,2	1,4
D	Hudmidler	Kortikosteoider (D07)	0,5	0,8
		Kortikosteoider (D07A)	0,4	
G	Kønshormoner, gynækologi m.m.	Kønshormoner	0,5	0,6
P	Parasitmidler	?	0,1	0,1
S	Sanseorganer	Øjenmidler (S01)	0,1	0,1
V	Diverse (eksklusiv radiofarmaka)	?	0,1	0,1

Bilag 3 Forbrug i H:S og HH



Figur 37. Den procentvise fordeling på de seks hospitaler i H:S⁹³ viser, at RH har det største forbrug. Dette hænger sammen med, at kræftbehandlinger fortrinsvis er samlet på RH. Hvidovre Hospital tegnede sig i 2002 for det næststørste forbrug på 18 %, men er siden faldet til at udgøre 15 % af det samlede forbrug.

Tabel 20. Forbrug i DDD på H:S 2002-2003 Kilde: LIF 2004

ATC	ÅR	RH	BBH	HH	AH	FBH	SHH	Total H:S
A	2002	1.542.823	648.437	765.592	452.921	375.404	187.938	3.973.115
	2003	2.510.569	739.541	929.153	425.233	417.827	198.599	5.220.922
B	2002	1.521.532	264.791	278.309	197.802	167.560	11.191	2.441.185
	2003	2.302.310	302.225	389.628	191.111	192.178	19.287	3.396.739
C	2002	745.483	434.546	382.383	258.474	292.087	39.132	2.152.105
	2003	786.237	380.166	355.570	230.060	245.195	41.463	2.038.691
D	2002	264.725	487.779	150.424	35.917	50.670	36.115	1.025.630
	2003	9.864.739	4.455.607	2.286.322	958.451	2.434.719	133.594	20.133.432
G	2002	76.856	18.760	24.234	8.020	19.894	13.301	161.065
	2003	72.216	14.387	25.094	7.547	21.859	13.273	154.376
H	2002	786.402	111.360	197.373	61.260	79.730	3.925	1.240.050
	2003	1.103.921	120.695	182.152	51.117	76.650	3.628	1.538.168
J	2002	875.788	104.144	775.477	65.325	54.884	6.749	1.882.367
	2003	1.112.745	127.841	894.852	68.068	61.565	7.847	2.272.918
L	2002	1.225.319	20.716	29.589	43.378	106.613	130	1.425.745
	2003	1.556.855	33.162	56.307	50.403	127.440	342	1.824.509
M	2002	217.626	93.032	104.866	86.128	60.975	20.650	583.277
	2003	232.469	86.933	99.045	57.851	58.218	16.186	550.702
N	2002	1.569.894	1.115.771	1.207.649	707.397	879.903	954.049	6.434.663
	2003	1.853.873	1.131.331	1.276.105	660.915	850.722	937.357	6.710.303
P	2002	11.814	6.884	7.670	2.791	3.456	694	33.309
	2003	19.092	7.611	6.801	2.302	3.066	249	39.121
R	2002	219.659	150.558	133.351	98.892	88.342	41.649	732.451
	2003	234.282	140.289	120.003	78.215	98.317	52.174	723.280
S	2002	278.692	39.904	36.577	22.334	112.230	4.832	494.567
	2003	309.497	46.749	41.298	20.117	131.020	5.288	553.969
V	2002	1.264.214	272.515	293.778	123.618	114.868	1.452	2.070.445
	2003	1.691.982	505.446	568.006	180.066	191.538	2.206	3.193.244
2002		10.600.827	3.769.197	4.387.272	2.164.257	2.406.616	1.321.807	24.649.974
2003		23.650.787	8.091.983	7.230.336	2.981.456	4.910.314	1.431.493	48.350.374

⁹³ Rigshospitalet (RH), Bispebjerg (BBH), Amager (AH), Frederiksberg (FBH), Sct. Hans hospital (SHH)

Bilag 4 Registrering af lægemidler på HH

Tabel 21. Udsnit af HH's registrering af forbrug fra feb. 2002 til dec. 2002. Registreringen indeholder ikke oplysninger om ATC-gruppe eller DDD, men udelukkende oplysninger om pris og antal pakninger (mængde), der er anvendt. Det er ikke muligt at danne et overblik over det reelle forbrug samt hvilke typer lægemidler, der anvendes på Hvidovre Hospital. Eksempelvis er antibiotika anført to gange, hvor den eneste forskel er stavemåden. Dvs. det kan være alt fra 5 stk. blisterpakninger, glas à 100 stk., flydende, pulver, medicinsk plaster osv. Kilde: Bjærke Nielsen fra HH's økonomiatdeling.

LÆGEMIDDEL	AMBULANT	KLIN. SERV.	SENGEAFSNIT	ØVRIGE AFD.	I ALT	MÆNGDE
ANTACIDA OG NATRIUMBICARBONAT	.	.	205	.	205	4
ANTHRACYCLINER OG BESLÆGTEDE STOFFER	8.010	.	920	.	8.930	32
ANTI-ANDROGENER	.	.	73	.	73	2
ANTI-ARHYTMICA, KLASSE III	1.363	341	32.538	.	34.242	284
ANTI-ARYTMICA, KLASSE I B	175	.	1.400	.	1.574	9
ANTI-ØSTROGENER	.	.	964	.	964	13
ANTIANDROGENER OG ØSTROGENER	.	.	304	.	304	7
ANTIANDROGENER, USAMMENSATTE	.	.	3.488	.	3.488	10
ANTIARYTMICA, KLASSE I C	.	.	3.299	.	3.299	30
ANTIBIOTICA	88.651	.	63.204	.	151.855	516
ANTIBIOTIKA	6.044	795	320.030	.	326.869	1.169
ANTICHOLINERGICA	.	298	688	.	987	7
ANTICHOLINERGICA	1.077	1.546	4.553	.	7.176	150
ANTICHOLINESTERASER	.	.	59.026	.	59.026	142
ANTIDOTER	55.425	6.853	69.207	90	131.575	515
ANTIEMETICA OG MIDLER MOD KVALME	.	.	210	.	210	7
ANTEPILEPTIKA	52	.	3.548	.	3.599	61
ANTHISTAMINER TIL DERMATOLOGISKBRUG	161	.	145	.	307	19

Bilag 5 Chris Busby - The Second event theory

Det faktum, at der ikke er en nedre grænse for stokastiske skader, kom for alvor i fokus i 1998, hvor en engelsk fysiker, Chris Busby, fremsatte sin teori (The Second event theory) i bogen "Wings of Death". Det, der ifølge teorien er afgørende for skaderne, er antallet af henfald, som cellerne udsættes for. Teorien kan kort forklares ud fra følgende:

Den første stråledosis, som cellerne udsættes for, aktiverer reparationsprocessen i cellen, men det næste henfald (second event) kan forekomme samtidig med, at reparationsprocessen er igang og kan dermed ødelægge reparationsprocessen eller forårsage endnu en skade. Reparationsmekanismen er irreversibel og begynder ikke forfra ved det andet henfald. Alt efter skadens karakter kan der ske en mutation i cellerne (Busby, C. 1998).

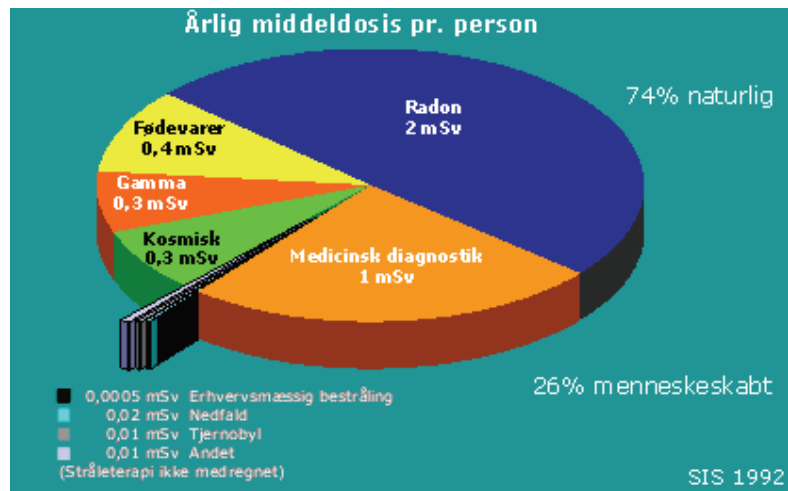
Teorien har givet anledning til øget debat blandt forskere omkring mulige effekter og konsekvenser af lavenergi-stråling. Blandt andet har der været en heftig debat i Ugeskrift for Læger under navnet "De gode stråler". Her hævdes det, at lavdosisstråler beskytter mod højdosisstråler og dermed er direkte gavnlige for kroppen. Ifølge Sven Nielsen fra RISØ er der forsøg, der viser, et forsøgsdyr, som blev totalt friholdt for nogen former for stråling, havde nedsat vækst i forhold til gruppen, som fik den naturlige stråledosis. Muligvis er en vis stråledosis nødvendig, men at stråling kan være sund, kan afvises (Nielsen SP., Pers. komm., 2005) Yderligere information kan findes på: www.llrc.org/2ndevent/2ndeventframes.htm. og www.dadlnet.dk/ufi/2003/0341/VP-html/VP38739.htm

Årlig gennemsnitlig radioaktivstråling til befolkningen

For at få en ide om niveauet er her anslået nogle dosisgrænser fra SIS.

0,01	mSv	Røntgenundersøgelse af arme og ben
0,1	mSv	Røntgenundersøgelse af lungerne
1	mSv	1 år's baggrundsstråling (- radon)
1	mSv	Årlig dosisgrænse for befolkningen
2	mSv	1 år's radon i boliger (gennemsnit)
4	mSv	Knoglescintigrafi
10	mSv	CT-skanning af kroppen
20	mSv	Årlig dosisgrænse for arbejdstagere
500	mSv	Tærskeldosis for strålesyge (helkrop)
3000	mSv	Tærskeldosis for rødme af huden

Ifølge kursusmateriale fra SIS 2004 angives bidraget fra medicinsk stråling at være den samme som i 1992, dvs. 1 mSv (eksklusive stråleterapi). Det svarer til 25 % af den totale bestråling på i alt 4 mSv. Fordelingen fremgår af figur 5 på næste side.



Figur 38. Den samlede naturlige baggrundsstråling udgjorde 74 % fordelt på: ”Fødevarer” (0,4 mSv), ”Gamma” (0,3 mSv) ”Kosmisk” (0,3 mSv) og ”radon” (2 mSv alfastråling). ”Andet” (0,0225 mSv) stammer fra erhvervs-mæssig bestråling, nedfald, Tjernobyli m.m. og udgør mindre end 1 % af den totale stråling. Kilde: Carsten Israelson, Kursusmateriale fra SIS, 2004.

Bilag 6 Teratogene og genotoksiske lægemidler

Tablet 22. Der eksisterer ikke en liste over lægemidler med teratogene, genotoksiske og østrogener oplyser Institut for Rational farmakologi (IRF), at der længe har været et ønske om at udarbejde en top-20 eller 30 liste over teratogene lægemidler, men at det på nuværende tidspunkt er for svært at udarbejde en sådan liste, og at viden og de undersøgelser, der udføres, er for mangelfulde. IRF oplyser ligeledes, at ingen prækliniske undersøgelser kan udelukke teratogene effekter. Denne liste er langt fra fyldestgørende, da det er meget tidskrævende arbejde. Listen er således blot et udsnit af en række lægemidler med virkningsmekanismer på celler samt den mulige risiko for effekter der oplyses ved ordning af lægemidlet til gravide (*kursiv*). Listen er anvendt for at opnå et overblik over en række lægemidlers forskellige virkningsmekanismer. Så vidt muligt er udskillelsesprocenten medtaget. Kilde: LK 2003, Hirsch R. et al., 1999; kummerer 2004; produktresumee for de enkelte lægemidler og www.irf.dk for lægemiddeloplysninger. Kilde: Fund i spildevand Halling-Sørensen et al., 1998.

ATC-gruppe	Eks. på indholdsstof eller lægemiddel	Anvendelse (type)	Udskil. %	Fund i hosp. spildevand/ Halveringstid	Virkemåde (effekt på fostre i kursiv)
B01AA03	Warfarin	Antikoagulerende			<i>CNS og skeletdefekter på fostre</i>
C 09 CA 08	Olimtec	Blodtrykssænkende			<i>Øget incidens af kromosombrud i cellekulturer</i>
C09	Angiotensin	Hjerte/kredsløb			<i>Nedsat nyrefunktion</i>
C09A	ACE-hæmmere	Blodtrykssænkende			<i>Forlænget nyresvigt, nedsat kranieforbening (ossifikation)</i>
D10A	Systemiske retinoider	Acne og soreasis			<i>CNS, kraniofaciale, kardiovaskulære m.m. defekter</i>
G03B	Danazol og andre Androgener	Mandligt hormon			<i>Feminisering af fostre</i>
H 03AA 01	Thyreoidahormoner	Til stofskifte sygdomme			<i>Fetal hypothyroidisme (hvis lægemidlerne anvendes i store doser)</i>
J01	Ampicilin	Antibiotikum (penicillin)	30 - 60	Ja, <1 dag	Bredspektret baktericid, der hæmmer opbygningen af cellevæggen, som bliver svag og til sidst vil sprænges, da det osmotiske tryk vil stige. <i>Mulig påvirkning af fostret. Ikke teratogen</i>
J01	Cefalosporin (1953)	Antibiotikum (cefalosporin)	75-100		Baktericid, der hæmmer bakterienes cellevægssyntese, hvorved der opstår dysfunktion i celledelingen, som medfører cellens opløsning og død. <i>Ikke påvist teratogen.</i>
J01 S01	Aminoglycosid Amoxicillin Gentamicin Teicoplanin Streptomycin	Antibiotikum (Penicillin) Sanser	60 - 90	Ja, <1 dag	Bredspektrede baktericider, der øger cellemembranens permeabilitet samt binder sig til bakterienes ribosomer, som medfører "fejllæsning" af m-RNA-koden, der bevirker dysfunktion, som medfører celledød. Savner erfaring. <i>Risiko for nefrotoksicitet, ototoksicitet</i>
J01AA07	Tetracyclin (1949)	Antibiotikum (Doxycylin)	89 - 90	Ja >365 dage	<i>Tand- og knogleanomalier</i> Bredspektrede bakteriostatiske antibiotika, der bindes reversibelt til dele af ribosomerne og hæmmer derved proteinsyntesen. <i>Teratogen i dyreforsøg. Passerer placenta, nedsat knoglevækst</i> Anvendes til urinvejsinfektioner. Stoffet udskilles derfor i specifik virkende bakterier-
J01	Nitrofurantoin	Antibiotikum (Nitro-)	50		

J01	Erythromycin (1952)	samin)	Antibiotikum (Macrolider)	> 60	Ja	cid eller bakteriostatisk koncentration i urinen. <i>Kan anvendes ved graviditet</i>
J01	Sulfoamid (1936) Lucosil	Antibiotikum (Sulfametoxazol)	>365 dage Ja, >365			Bredspektrret bakteriostatiske antibiotikum Virkemåde se tetraacykliner Savner erfaring. Ikke set human teratogenicitet
J01 A07	Glycopeptid (1958) Vancomycin	Antibiotikum Fordøjelse	~ 15	95 %		Bakteriostatiske, hæmmer kopiering og transskription. Hæmmer primært bakterier i vækstfasen. Udskilles i koncentrationer, der har baktericid effekt. <i>Teratogen i dyreforsøg</i>
J01 S01	(1983) Ofloxacin Ciprofloxacin	Antibiotikum (Fluorquinolon) Sanser	20 – 95	20 – 95	Ja, 101-364 dage Ja, 101-364 dage	Smalspektrede baktericider, der hæmmer opbygningen af cellevæggen på bakterier i vækstfasen. Erfaring savnes. <i>Ikke mutagen eller teratogen i dyreforsøg</i>
J01 J01, P01, G01	Imidazoles Metronidazol	Antibiotikum Parsitmiddel	15 - 20	15 - 20	Ja, >365	Bredspektrede baktericider, som specifikt hæmmer det enzym (DNA-yrase), som er nødvendigt, for at spirallisering og aktivering af kromosomerne kan finde sted. Hæmningen resulterer i bakteriedrab. Humane celler indeholder ikke DNA-yrase og formodes ikke at give effekt på humane celler. <i>Skader på ledbrusk hos ufødte dyr. Risiko for fosterskader.</i> Virker baktericid ved at trænge ind i cellemembranen og forårsager brud på DNA-strengene på selekterede mikroorganismer. <i>Mulig teratogen</i>
J04 AC 01 J05 AB 04 L01A L01X	Isoniazid Ribavirin Cyclophosphamid Cisplatin Estramustin Ifosfamid	Antibiotikum Antiviralt middel Alkylerende cytotatika Antimetabolitter (Immunosuppressiva)	10 70-90 ? Ca. 10	10 70-90 ? Ca. 10	Cyclophosphamid 0,002 – 4,5 µg/l Ifosfamid 0,024 – 1,91 µg/l Fluorouracil Cytarabine Gemcitabin	<i>Fosterdød</i> <i>Fosterbeskadigende, genotoksisk og spermbeholdende virkning.</i> <i>CNS malformationer og sekundær cancer</i> Medfører DNA-brud samt bindinger med et kompleks af et tungmetal f.eks. platin eller hormonkompleks på tværs af Dna-strengene, så replikationen hæmmes. Hæmmer DNA-syntesen, som medfører celledød.
L01B og (L04)	Fluorouracil Cytarabin Methotrexat (Ciclosporin)	Antimetabolitter (Immunosuppressiva)	?	?	Fluorouracil Cytarabine Gemcitabin	Hæmmer DNA-syntesen, som medfører celledød.
L01BA01 L01C	Methotrexate Vinorelbin Paclitaxel Vinblastin Vincristine Etopofos	Cytostatika Antimitotika (mitoshæmmere)	11 5	11 5		<i>CNS og ekstremtets malformationer.</i> Hæmmer metafase, hvorefter cellen går til grunde. Mitosegifte kan medføre neurotoksicitet. Spindelgifte.
L01CB		Cytostatika til leddegigt	?	?		Mutagen i pattedyrscelle.
L01D	Doxorubicin Mitomycin C Bleomycin Idarubicin Tamoxifen	Antibiotika med cytotoksisk virkning, topoisomerasehæmmere Hormon og antiho-	55 Ca. 10 Ca. 60 ? ?	55 Ca. 10 Ca. 60 ? ?	Bleomycin 0,01 l- 0,019 µg/l	Celledræbende, rammer enzymer, så Dna-molekylestrukturen ødelægges. Enkelt- eller dobbeltstrengsbrud er en hyppig virkning. Antioestrogen blokerer virkning af østrogen.

L01 og H L03	Glukokortikoid Interferon	moner Biologiske cytotregu- latorer	Ingen oplys- ninger		Virkning delvist uklart, kan hæmme cellevækst og virusreplikation.
L04AX01 L04AA01	azathioprin Ciclosporin	Cytostatika leddegigt Immunosuppressiva/ gigt			Blokerer cellens proteinsyntese
L04AA11	Etanerecept (Enbrel)	Cytostatika til Led- degigt			Virkning ? Erfaring savnes
L04AA12	Infliximab	Cytostatika			Virkning ? Erfaring savnes
L04AA13	Leflunomid	Cytostatika til ledde- gigt			Virkning? Erfaring savnes
L04AA17 M01AC 05	Adalimumab Lithium	Cytostatika Post operative smer- ter			Virkning? Erfaring savnes kromosom aberration blev induceret i benmarvsceller Ebstein's anomali
M01A	NSAID-præparater	Mod betændelse			Lukning af ductus arteriosus, nekrotiserende enterocolitis
M01AB55	Ibuprofen Misoprostol	Smerestillende Mod gigt og betæn- delse			<i>Blødning og abort</i>
M01CB01	Natriumaurothiomalat Guld præparat	Leddegigt og psoria- sisgigt.			<i>Teratogent</i>
M01CC M01CC01	Penicillamine Penicillamin	Gigtmiddel Leddegigt mm.			<i>Bindevævsabnormaliteter</i> <i>Fosterskader o. m. a.</i>
N03AB02	Phenytoin	Antiepileptikum.			<i>Væksthæmning, CNS-defekter</i>
N03AF01	Carbamazepin	Antiepileptikum			<i>Neuralrørsdefekter</i>
N03AG01	Valproat	CNS middel			<i>Neuralrørsdefekter</i>
N04BC04	Ropinirol (Requip)	Antiparkinsonmiddel			<i>Føtotoksisk og teratogent i dyreforsøg</i>
N06 BA 04	Methylphenidat	CNS-middel (bl. a. til Damp-børn)			Øget antal kromosomforandringer i hvide blodlegemer
R03 S01 S 01 AA 01	Anticholinergica Kloramfenikol (1949)	KOL Antibiotika			<i>Neonatal meconium ileus</i> Bredspektrret, hæmmer proteinsyntesen (Ikke opløst)

Bilag 7 Prøveindsamlingsdata for spildevand fra Hvidovre Hospital

Tabel 23 Prøverne fra 25. februar blev umiddelbart efter udtagning transporteret til RUC i køletaske, hvorefter de straks blev nedfrosset ved $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Prøverne fra 25. juni og 6. nov. kunne på grund af det store volumen ikke transporteres i køletasker, men blev transporteret 30 minutter ved $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ og straks nedfrosset til $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Spildevandet fra 25. juni og 6. nov. blev grovsiet på stedet for at udgå store blodklumper, toilet papir m.m. Spildevandet blev opblandet og fordelt på mindre dunke på udtagingsstedet.

Dato	Center	Tid	Liter	PH	$^{\circ}\text{C}$	Uklar	Forsøg
Tirsdag 25. 02. 03	C 1	10.50	5	8	18,5	++++	Allium cepa
do	C 3	10.15	5	7,9	18,5	++	do
do	C 2	9.30	5	7,8	19,0	++	do
do	C 4	9.00	5	7,8	18,5	++++	do
Onsdag 25.06.03	C 4	8.30 – 11.00	40	8	24,0	+++	Total østrogen - VTG Adult
Torsdag 6. 11. 03	C 4	8.30 – 12.30	80	8	21,6	+++	VTG Juvenile + Kønsratio

Analysemetoder anvendt til karakterisering af spildevandet

Målingerne er udført af Miljølaboratoriet Storkøbenhavn og tilsendt af Ole Poulsen DHI

SS: DS 207

BI5: DS/EN 1899-1

COD(Cr): DS 217, 1991

N total: DS 221+FIA

P total: DS 292.

Bilag 8 Væksthæmning og EC-værdier

Tablet 24. Rodlængder på eksponerede *Allium cepa* efter 96 timer - målt i cm.

Postevand	1	2	3	4	5	6	Gens.	SD
Kontrol	4,0	4,8	4,0	4,0	4,7	5,0	4,4	0,21
C 1 (S4)	0,50 %	1 %	2 %	10 %	20 %	100 %		
1	5,5	5,5	4,0	3,9	2,0	0,3		
2	4,0	4,0	3,5	3,0	2,8	0,3		
3	3,8	4,0	3,5	2,8	1,5	0,1		
4	5,5	3,5	3,5	4,0	3,0	0,0		
5	4,0	6,0	4,0	3,2	2,0	0,3		
Gens.	4,6	4,6	3,7	3,4	2,3	0,2		
STDAFV	0,39	0,49	0,12	0,24	0,28	0,06		
C 2 (S3)	0,50 %	1 %	2 %	10 %	20 %	100 %		
1	3,7	3,5	5,0	2,3	2,0	0,4		
2	3,8	4,0	4,5	2,0	1,6	0,3		
3	4,0	3,0	5,0	1,5	1,5	0,5		
4	3,5	4,0	4,5	2,7	2,0	0,5		
5	4,8	4,8	4,6	3,0	1,5	0,5		
Gens.	4,0	3,9	4,7	2,3	1,7	0,4		
STDAFV	0,22	0,30	0,12	0,26	0,12	0,04		
C 3 (S2)	0,50 %	1 %	2 %	10 %	20 %	100 %		
1	5,0	5,0	4,4	3,0	2,5	0,3		
2	5,2	5,1	5,1	3,4	2,2	0,5		
3	4,2	4,4	3,5	3,0	2,8	0,6		
4	3,0	4,5	4,0	3,4	2,0	0,2		
5	2,5	5,5	5,0	2,6	3,0	0,5		
Gens.	4,0	4,9	4,4	3,1	2,5	0,4		
STDAFV	0,54	0,20	0,30	0,15	0,18	0,07		
C 4 (S1)	0,50 %	1 %	2 %	10 %	20 %	100 %		
1	5,1	4,5	3,8	4,0	1,8	0,3		
2	4,6	5,0	3,2	3,3	2,3	0,2		
3	5,2	4,1	4,0	4,0	2,0	0,3		
4	5,0	4,4	3,0	3,5	2,2	0,3		
5	4,4	4,0	3,5	2,5	2,9	0,3		
Gens.	4,9	4,4	3,5	3,5	2,2	0,3		
STDAFV	0,15	0,18	0,18	0,28	0,19	0,02		

Bilag 9 Kromosomaberration observationer

Tabel 25. Mitotisk indeks er talt på 1000 celler pr. løg ~5000 celler pr. konc. Aberrationer talt på 100 celler pr. løg ~500 celler pr. konc.

Brønd	kode	NR	Mitotisk indeks	Bro	Fragment	Bro + fragment	Vagrant	% aberrationer	Bemærkninger
C4 (S1)	1-101	1	71	0	3	0	4	7	
	1-102	2	99	0	0	0	0	0	Mange knuste celler, meget luft
	1-103	23	123	0	4	0	5	9	Mikrokernel, løse, mistanke til flere broer
	1-104	48	128	0	3	0	1	4	
	1-105	62	77	2	0	1	0	3	Løse kromosomer
	1-301	25	121	1	2	0	0	3	Dobbelte, mikrokernel
	1-302	45	119	4	5	1	5	15	
	1-303	40	135	4	2	0	3	9	
	1-304	53	96	0	0	0	1	1	
	1-305	11	157	1	7	3	6	17	
	1-501	39	129	0	1	0	1	2	Dobbelte?
	1-502	9	127	2	4	2	0	8	1 alene, 3 deling, og mistanke til flere vagranter
	1-503	38	117	0	0	0	3	3	Tredeling, løse og krøllede
	1-504	55	108	3	1	0	0	4	Mikrokernel og dobbelte?
	1-505	28	124	1	3	0	7	11	
C3 (S2)	2-101	22	125	0	3	2	4	9	
	2-102	10	137	2	0	0	2	4	Mikrokernel
	2-103	16	126	2	4	0	4	10	Mikrokernel
	2-104	32	166	2	0	0	3	5	
	2-105	20	160	0	0	0	3	3	Dobbelte, mikrokernel
	2-301	18	129	7	1	1	3	12	3-deling - 4-deling
	2-302	61	117	0	0	0	1	1	
	2-303	14	117	0	1	0	8	9	Dobbelte
	2-304	3	91	1	2	0	4	7	Løse, mistanke til flere vagranter, vagrant ved mærke.

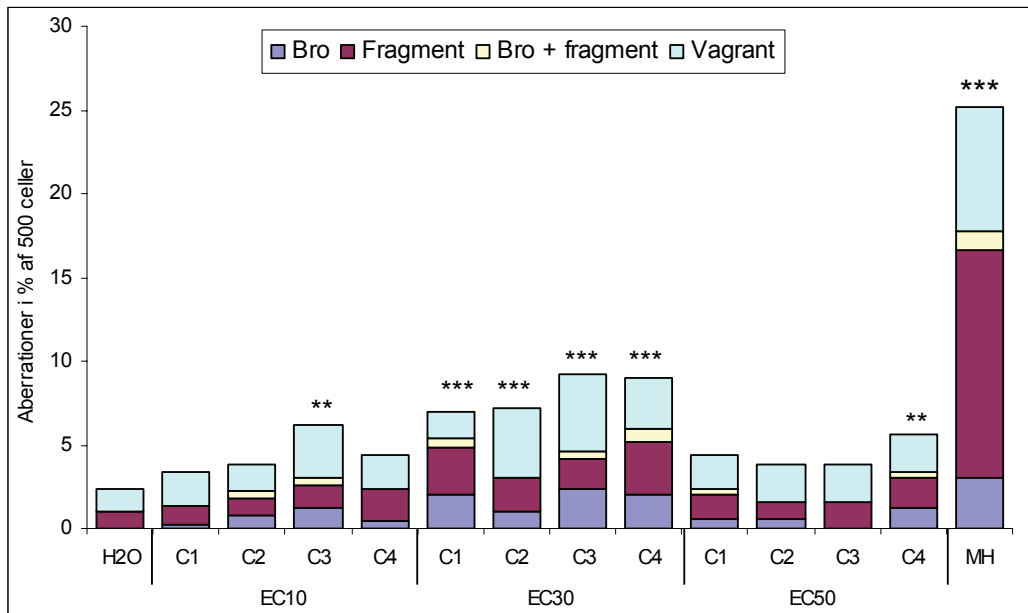
2-305	7	84	4	5	1	7	17	
2-501	26	120	0	5	0	4	9	Mikrokernel
2-502	42	99	0	0	0	2	2	
2-503	49	96	0	3	0	1	4	Mikrokernel. For lyst præp.
2-504	59	111	0	0	0	0	0	
2-505	27	109	0	0	0	4	4	Dobbelte?
C2 (S3)								
3-101	30	139	0	1	0	3	4	
3-102	33	127	0	0	0	1	1	
3-103	58	156	0	2	0	0	2	
3-104	4	70	0	1	0	0	1	
3-105	8	170	4	1	2	4	11	
3-301	64	93	2	3	0	1	6	
3-302	29	133	0	5	0	6	11	
3-303	43	117	2	0	0	0	2	Krøllede og løse kromosomer, 3-delning ved mærke
3-304	37	141	1	2	0	12	15	
3-305	54	69	0	0	0	2	2	
3-501	13	96	0	0	0	3	3	
3-502	56	95	0	0	0	4	4	
3-503	46	114	1	0	0	2	3	Dobbelte?
3-504	47	105	0	4	0	0	4	
3-505	65	130	2	1	0	2	5	
C1 (S4)								
4-101	41	137	1	2	0	3	6	
4-102	6	67	0	1	0	2	3	
4-103	52	82	0	0	0	0	0	
4-104	57	90	0	3	0	4	7	
4-105	15	120	0	0	0	1	1	
4-301	60	96	0	1	0	1	2	
4-302	50	96	4	5	0	2	11	
4-303	63	123	2	0	0	1	3	

4-304	17	118	2	0	0	2	0	0	2	4
4-305	44	122	2	8	3	2	2	15	2	15
4-501	31	162	1	3	0	2	2	6	2	6
4-502	21	121	1	0	0	1	1	2	1	2
4-503	19	139	0	3	1	1	1	5	1	5
4-504	34	139	1	1	1	3	3	6	3	6
4-505	35	120	0	0	0	3	3	3	3	3
Postevand										
Kont. 1	24	134	0	1	0	1	1	2	1	2
Kont. 2	36	128	0	0	0	4	4	4	4	4
Kont. 3	51	55	0	0	0	0	0	0	0	0
Kont. 4	12	138	0	4	0	1	1	5	1	5
Kont. 5	5	57	0	0	0	1	1	1	1	1
MH										
pos 1	66	72	2	23	2	8	8	35	8	35
pos 2	67	96	4	14	1	11	11	30	11	30
pos 3	68	49	3	15	1	6	6	25	6	25
pos 4	69	69	2	8	1	6	6	17	6	17
pos 5	70	58	4	8	1	6	6	19	6	19

Mangler farve, mange mast,
svært at finde 100

Mikrokernel, krøllede

Fordeling af aberrationer



Figur 39. For center 3 ses signifikans både ved EC₁₀ og EC₃₀. For center 4 ses ligeledes statistisk signifikans for to koncentrationer hhv. ved EC₃₀ og EC₅₀ Værdierne. Antallet af aberrationer i kontrollen ligger højt, hvilket ofte ses ved anvendelse af postevand som kontrol. Den dominerende aberration er vagrantaberrationer, med undtagelse af EC 30 for center 1 samt EC10 og EC30 ved center 4. Den næsthøypigste er fragmenter og derefter broaberrationer. Ikke alle testkoncentrationer medførte aberrationer i form af både bro og fragmenter.

Genotoxic Effects of Sanitary Effluents from a Danish Hospital

Jette W. Lentz and Jette Rank

Department of Environment, Technology and Social Studies, Roskilde University, Denmark

Problem

The complexity of sanitary wastewater from hospitals is very high due to the use of different kinds of medicine, and very little is known about the toxic effects of the wastewater. Sanitary wastewater from hospitals will normally contribute to water at the municipal treatment plants together with wastewater from other sources. Therefore, it is of interest to obtain knowledge of the specific contribution from sources like radio nuclides, cytostatics and antibiotics excreted from patients with urine and faeces.

Method

Wastewater from four different bed sections in a Danish hospital were sampled over a period of three hours and kept frozen until the test was performed. The *Allium cepa* chromosome aberration assay was carried out in accordance with Rank (2003). The method included an introductory root inhibition test, the purpose of which was to find concentrations for the genotoxicity test (Fig. 1 and 2). After 48 hrs exposure to three concentrations of wastewater, the root tips were prepared for the microscopic examination. Chromosome aberrations were scored in 100 late anaphase and early telophase cells. The aberrations of interest were bridges, fragments and vagrant chromosomes (Fig. 3). The mitotic index was defined as the number of mitotic cells out of 1000 cells.



Fig. 1. Exposure of *Allium cepa* onions to hospital wastewater



Fig. 2. Growth of roots with increasing concentration of wastewater. The onion to the left is the control.

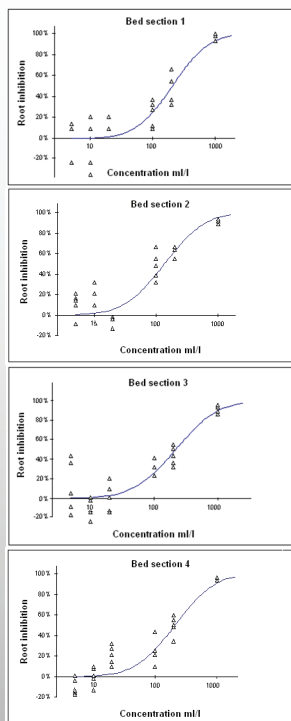


Fig. 3. Results of root inhibition test of hospital wastewater from which the EC₁₀, EC₃₀ and EC₅₀ values were found. The values can be seen in Table 1.

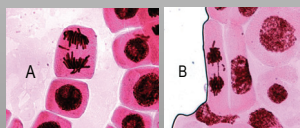


Fig. 4. A: a cell with a vagrant chromosome. B: a cell with a bridge and a fragment

Table 1. Chromosome aberrations in *Allium cepa* root cells after 48 h exposure to hospital effluents

	EC-value (conc. ml/l)	Mitotic index	Bridge	Fragment	Bridge + fragment	Vagrant	% aberrations (*P<0.01)
Control		102	0	5	0	7	2.4
Bed section 1	EC ₁₀ (53)	99	1	6	0	10	3.4
	EC ₃₀ (119)	111	10	14	3	8	7.0*
	EC ₅₀ (208)	136	3	7	2	10	4.4
Bed section 2	EC ₁₀ (30)	132	4	5	2	8	3.8
	EC ₃₀ (74)	111	5	10	0	21	7.2*
	EC ₅₀ (139)	108	3	5	0	11	3.8
Bed section 3	EC ₁₀ (46)	143	6	7	2	16	6.2*
	EC ₃₀ (116)	108	12	9	2	23	9.2*
	EC ₅₀ (220)	109	0	8	0	11	3.8
Bed section 4	EC ₁₀ (47)	100	2	10	0	10	4.4
	EC ₃₀ (115)	126	10	16	4	15	9.0*
	EC ₅₀ (213)	121	6	9	2	11	5.6*
Maleic hydrazide (5mg/l)		69	15	68	6	37	25.2*

Results

Table 1 shows the results of the genotoxicity study. The three concentrations of waste-water did not affect the mitotic index as the positive control with maleic hydrazide did. The aberrations were statistically significant increased for all the EC₃₀ concentrations with the highest % aberrations for sections 3 and 4. The most frequent type of aberrations were vagrant chromosomes indicating an adverse effect on the spindle mechanism.

Discussion

Many known and frequently used medicines could be responsible for a genotoxic effect. Radio nuclides, some antibiotics and most cytostatics are known to be genotoxic agents. Therefore, we find it important to pay attention to wastewater from hospitals and try to eliminate the damaging agents before they are released into the public sewer system. Otherwise, they can be a health hazard to people working with sewerage, the sewer system, or at the wastewater treatment plants.

Table 2. Activities in the four different bed sections of Hvidovre Hospital

Section 1	Section 2	Section 3	Section 4
Cardiology	Nuclear medicine	Gastric	Gynaecology
Infection	Medicine	Orthopaedic	Fertility
Alcohol	Cardiology	MR	Neonatal
	Laboratories	Endoscope	Endocrinology
	Rheumatic	Clinical/biochemical	Gastric
		Geriatric	Osteoporosis
			Pain clinic

Conclusion

The levels of toxicity and genotoxicity of the four effluents were not very different. However, it can be concluded that sanitary wastewater from Hvidovre Hospital in Denmark has a genotoxic potential.

Reference: Rank J (2003) The method of *Allium* anaphase-telophase chromosome aberration assay, *Ekologija* vol. 1, 38-42. Correspondence to jr@ruc.dk

Figur 40. Poster af de opnåede resultater fra *Allium* testen. Posteren blev præsenteret af Jette Rank ved en Toksikologi konference på Malte i juni 2005.

Bilag 10 Rådata – Yes assay

Brønd/Punkt	Fortynding	Konc. E2 (ng/l) Assay plade*	17β-es.	Blank	Center 4	Center 3	Center 2	Center 1	17β –es	Blank
1	uført	3000	1,351	0,37	1,727	2,477	1,952	2,321	1,678	0,617
2	2	1500	1,451	0,433	1,692	2,471	1,933	1,979	2,008	0,618
3	4	750	1,682	0,653	1,538	2,384	1,869	2,031	1,342	0,545
4	8	375	2,198	0,542	1,725	2,061	2,089	2,126	1,29	0,523
5	16	187,5	1,693	0,545	1,922	1,714	1,82	1,818	1,504	0,452
6	32	93,8	1,328	0,334	2,028	1,22	1,728	2,463	0,752	0,567
7	64	46,88	0,91	0,369	1,348	0,582	1,651	1,153	0,635	0,464
8	128	23,44	0,474	0,365	1,215	0,571	1,004	1,406	0,374	0,565
9	256	11,72	0,592	0,447	1,304	0,524	0,648	0,562	0,447	0,41
10	512	5,86	0,42	0,408	0,728	0,507	0,753	0,593	0,347	0,526
11	1024	2,93	0,608	0,406	0,555	0,609	0,441	0,437	0,391	0,489
12	2048	1,46	0,424	0,439	0,454	0,448	0,51	0,533	0,438	0,617
		Startvolumen ml	1000							
	0,0044	elueringsvolumen µl	250							
a=	0,6797	udtag til påsætning µl	10							
b=		tilsætning gærkultur µl	200							
		startfortynding/opkoncentrering	200							
Abs af prøver konverteret til konc. via standardkurve										
Brønd/Punkt	Fortynding	Opkoncentrering	C4	C4	C3	C2	C1			
1	uført	200	-	1,190113636	2,042386364	1,445795455	1,865113636			
2	2	100	-	2,300681818	4,071136364	2,848409091	2,952954545			
3	4	50	-	3,901363636	7,746818182	5,405909091	6,142272727			
4	8	25	-	9,502727273	12,55727273	12,81181818	26,29636364			
5	16	12,5	-	22,58727273	18,80545455	20,73272727	20,69636364			
6	32	6,25	-	49,02909091	19,64727273	38,12	364	64,84727		
7	64	3,125	-	48,60363636	-7,105454545	70,64	273	34,42181		
8	128	1,5625	-	77,86181818	-15,81090909	47,17090909	818	105,6436364		
9	256	0,78125	-	181,6145455	-45,29454545	-9,221818182	-34,24	-		
10	512	0,390625	-	28,10181818	-100,48	42,64727273	-50,44363636	-		
11	1024	0,1953125	-	-145,105455	-82,26909091	277,76	636	-		
12	2048	0,09765625	-	-525,265455	-539,2290909	-394,9381818	282,4145455	-		
Konc. Af prøve (ng/l)				78,85	48,81	16,99	54,36	341,4109091	7,17	

Bilag 11 Logbog Non spawning assay

Tabel 26. Eksponering af voksne hanfisk i 21 dage i forskellige konc. hospitalsspildevand

DATO	KONC.	TEMP. ° C	pH	O ₂ %	BEMÆRKNINGER
30-06-03	Kontrol	25,1	7,93	100	Klart
	10		7,92	99,2	Klart
	50		7,92	99,4	Urin gult / let uklart
	100		8,08	99,4	Uklart / grumset
	250		8,23	99,5	Meget uklart / grumset
02-07-03	Kontrol	23,8	7,92		0,1 Salinitet
	10		7,91		0,1
	50		7,91		0,1
	100		8,10		0,1
	250		8,26		0,2
04-07-03	Kontrol	24,0	7,97		
	10		7,80		
	50		7,80		
	100		7,95		
	250		7,97		
07-07-03	Kontrol	24,3	8,14	100	
	10		7,97	-	
	50		7,82	-	
	100		7,85	-	
	250		7,92	100	
09-07-03	Kontrol	24,2	8,12		1 – sprunget ud
	10		-		
	50		-		
	100		-		
	250		-		Ledningsevne
11-07-03	Kontrol	24,2	800	100	659 µS/cm
	10		7,99	99,9	667
	50		7,98	99,8	697
	100		7,96	99,7	723
	250		7,93	99,5	833
14-07-03	Kontrol	24,1	7,99	100	
	10		7,99	100	
	50		7,95	100	
	100		7,97	100	
	250		8,05	100	
16-07-03	Kontrol	24,0	7,97		
	10		7,99		
	50		7,99		
	100		8,00		
	250		8,05		
18-07-03	Kontrol	24,2	7,96	99,6	
	10		7,98	99,5	
	50		7,98	99,6	
	100		7,99	99,6	
	250		8,00	99,4	

Bilag 12 VTG-analyseresultater - Non spawning assay

Tablet 27. Voksne hanfisk eksponeret 21 dage i hospitalsspildevand. VTG målt på homogenat fra hele fisk. 0 = under detektionsgrænsen.

Zebra fisk	% spildevand	vægt mg	ml buffer	VTG ng/g homogenat	noter
1	kontrol	432	864	0	
2	kontrol	419	838	0	
3	kontrol	525	1050	0	
4	kontrol	508	1016	6,10	
5	kontrol	432	864	0	
6	kontrol	434	868	10,9	
7	kontrol	470	940	0	
8	kontrol	508	1016	0	
9	kontrol	465	930		hun????
10	kontrol	420	840	292,9	
Gennemsnit				34,43311	
20	1 %	485	970	0	
21	1 %	448	896	0	
22	1 %	542	1084	29,13	
23	1 %	540	1080	0	
24	1 %	406	812	0	
25	1 %	497	994	0	
26	1 %	434	868	2,58	
27	1 %	434	868	0	
Gennemsnit				3,96313	
30	5 %	468	936	183,6	
31	5 %	483	966		hun?
32	5 %	402	804	0	
33	5 %	444	888	3,16	
34	5 %	501	1002	0	
35	5 %	439	878	0	
36	5 %	588	1176	716,2	
37	5 %	456	912	8,5	
38	5 %	485	970	69,9	
Gennemsnit				122,6653	
40	10 %	403	806	1980	
41	10 %	473	946	2018	
42	10 %	583	1166	3986	
43	10 %	474	948	38092	
44	10 %	482	964	257,4	
45	10 %	410	820	154,2	
46	10 %	481	962	1881	
47	10 %	437	874	4778	
Gennemsnit				6643,3250	
50	25 %	519	1038	3,59E+06	
51	25 %	475	950	> 200000	
52	25 %	471	942	75653	
53	25 %	535	1070		hun?
54	25 %	391	782		hun?
55	25 %	426	852	27198	
56	25 %	465	930	> 5000	
57	25 %	449	898	4,26E+05	
Gennemsnit				1,03E+06	

Bilag 13 Logbog – Fish Sexual Development Test

Tabel 28. Juvenile fisk eksponeret i hhv. 14 og 40 dage fra 20 – 60 dph. i forskellige koncentrationer af hospitalsspildevand. Følgende testkrav bør overholdes for at sikre høj validitet i testen; Ægklækningsprocent større end 70 %; Antal levedygtige larver større end 70 %; Dødeligheden for fisk i såvel kontrollen som i testakvarierne max. 10 %; Iltindholdet i testakvarierne min. 60 %; Ved afslutning af forsøget skal antallet af hanfisk i kontrollen være mellem 45–65 %; Temperatur i testakvarierne 26 °C ± 1 °C (DHI 2003). Alle testkrav undtaget temperaturen blev overholdt (min. 24,8 max. 28,1 °C). Andre målinger: Ufortyndet spildevand pH = 8,36; Zebramedie min. pH 7,46 – max. pH 7,84. Noter * 16 fisk blev overset på grund af uklart og skyllet med ud. For at undgå dette blev spildevandet efterfølgende filtreret gennem finmasket net 3 gange inden ophældning i testakvarierne.

Antal fisk	Start	50	48	48	48	48	48	
Dato	Konc.	Kontrol	1 %	5 %	15 %	20 %	25 %	Noter
03. dec. 03	TEMP. ° C	25,4	-	-	-	-	25,5	
	pH	7,8	7,90	7,90	7,92	7,98	8,02	
	O ₂ %	98,3	98,1	98,5	98,2	98,3	98,1	
05. dec. 03	TEMP. ° C	25,8	*	*	*	*	*	* Døde
08. dec. 03	TEMP. ° C	25,9					*	* Døde
10. dec. 03	TEMP. ° C	26,3	*	*	*		*	* Døde
	pH	7,75	7,75	7,78	7,81,	7,83,	7,86	
	O ₂ %	98,2	98,1	98,2	98,3	97,1	98,0	
12. dec. 03	TEMP. ° C	24,8						Temp.
15. dec. 03	TEMP. ° C	25,4		*	*			* Døde
17. dec. 03	TEMP. ° C	25,8						
	pH	7,75	7,78	7,80	7,86	7,88	7,92	
	O ₂ %	98,1	97,4	98,1	97,9	97,8	98,1	
19. dec. 03	TEMP. ° C	26,1						
22. dec. 03	TEMP. ° C	25,8						
24. dec. 03	TEMP. ° C	25,8						
	pH	7,57	7,60	7,53	7,65	7,86	8,05	
	O ₂ %	99,9	99,8	99,6	9,7	99,6	100	
24. dec. 03	VTG (antal)	20	18	20	20	20	20	Taget fra
26. dec. 03	TEMP. ° C	25,3						
29. dec. 03	TEMP. ° C	24,8						
31. dec. 03	TEMP. ° C	25,8						
	pH	7,81	7,85	7,88	7,89	7,94	8,01	
	O ₂ %	98,8	9,7	98,8	98,6	98,6	98,6	
02. jan. 04	TEMP. ° C	24,8						
05. jan. 04	TEMP. ° C	24,8						
07. jan. 04	TEMP. ° C	28,1						Temp.
	pH	7,75					*	* Døde
	O ₂ %	100						
09. jan. 04	TEMP. ° C	25,6	99,7	99,8	100	101	99,8	
11. jan. 04	TEMP. ° C	25,6						
12. jan. 04	TEMP. ° C	25,6					25,7	
	pH	7,62	7,64	7,67	7,83	7,72	7,77	
	O ₂ %	100	99,8	99,8	100	100	100	
14. jan. 04	TEMP. ° C							
16. jan. 04	TEMP. ° C							
	P		7,40					
	O ₂ %		100					
19. jan. 04	Histology.	22	20	22	23	24	18	

Bilag 14 VTG-analyse – Fish Sexual Development Test

VTG-analyse på helt homogenat fra juvenile fisk eksponeret i hospitalssplidevand i 14 dage fra 20 til 34 dage post hatch. Afvejningsdato 17. og 24. dec. 2003 – Analyse maj 2004 Jette W. Lentz

Kontrol.	Vægt i g.	VTG. ng/g		1 %	Vægt g.	VTG. ng/g	5 %		Vægt g.	VTG. ng/g	15 %		Vægt g.	VTG. ng/g	20 %		Vægt g.	VTG. ng/g	25 %		Vægt g.	VTG. ng/g
		Antal	VTG. ng/g				Antal	VTG. ng/g			Antal	VTG. ng/g			Antal	VTG. ng/g			Antal	VTG. ng/g		
1	0,02483	78,37		41	0,04162	194,2	61	0,04086	217,6	81	0,0292	235,8	101	0,03081	133	121	0,04235	150,2				
2	0,05391	0		42	0,0403	154,7	62	0,04946	246	82	0,04148	183	102	0,04943	174,5	122	0,0264	141				
3	0,03418	33,83		43	0,03263	100,6	63	0,0168	110,6	83	0,05361	765,1	103	0,04304	186,4	123	0,02303	138,9				
4	0,04647	0		44	0,0292	58,04	64	0,08311	153,6	84	0,02182	181,7	104	0,0117	91,91	124	0,02047	221,7				
5	0,04565	0		45	0,0754	15,92	65	0,01234	46,73	85	0,031	110,8	105	0,01309	137,8	125	0,02154	81,53				
6	0,03517	19,89		46	0,12508	74,57	66	0,05146	47,06	86	0,07013	416,6	106	0,02118	240,2	126	0,01163	62,39				
7	0,05692	442,5		47	0,05743	68,91	67	0,0517	281	87	0,03608	311,7	107	0,02596	167,5	127	0,03157	108,2				
8	0,0407	34,02		48	0,05273	106,7	68	0,03985	116,7	88	0,04845	234,4	108	0,03185	113,8							
9	0,02842	31,51		49	0,02187	68,34	69	0,04043	143,8	89	0,03787	214,8	109	0,01757	48,33							
10	0,01693	0		50	0,05473	34,51	70	0,01989	22,89	90	0,01613	95,75	110	0,0154	259,6							
11	0,03235	0		51	0,03019	0	71	0,05807	110,5	91	0,01535	78,31	111	0,02905	259,6							
12	0,0326	5		52	0,02077	0	72	0,03669	11,5	92	0,00955	187,4	112	0,03044	222,2							
13	0,06069	28,06		53	0,03295	0	73	0,01914	11,53	93	0,02754	326	113	0,01419	122,9							
14	0,0249	33,91		54	0,04218	0	74	0,02159	15,29	94	0,01679	120,2	114	0,01686	171,9							
15	0,01921	0		55	0,03248	65,44	75	0,04165	220,7	95	0,07231	155,6	115	0,02075	296,4							
16	0,03198	0		56	0,02789	0	76	0,04338	85,01	96	0,0464	139,4	116	0,02447	186,5							
17	0,03569	17,09		57	0,04102	76,29	77	0,01995	141,9	97	0,0414	59,51	117	0,01708	123,7							
18	0,01759	0		58	0,02687	0	78	0,0556	152,8	98	0,02101	104,6	118	0,04785	344,3							
19	0,02215	6		59			79	0,02218	131,1	99	0,01367	54,14	119	0,02163	133							
20	0,03476	4		60			80	0,0188	77,01	100	0,02514	178,8	120	0,02434	220,9							
Gens.	0,03476	36,68555		Antal 20	0,04363	56,56778	Antal 18	0,03715	117,1660	Antal 20	0,03375	207,68050	Antal 20	0,02533	181,7220	Antal 7	0,02528	129,13143				
Spred.	0,01275	97,60939			0,02466	57,11070		0,01821	80,31513		0,01791	161,09844		0,01107	73,51251		0,00967	52,29333				

OMKØRSEL den 26/5-04

Kontrol.	Vægt i g.	VTG. ng/g	1 %		VTG. ng/g		5 %		VTG. ng/g		15 %		VTG. ng/g		20 %		VTG. ng/g		25 %		
			Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.	VTG. ng/g	Vægt i g.
1	0,02483	52,88	0,04162	51,97	0,04086	62,81	0,0292	65,13	0,0292	65,13	0,0292	65,13	0,03081	105,5	0,03081	105,5					
2	0,05391	59,61	0,0403	55,67	0,04946	60,24	0,04148	68,73	0,04148	68,73	0,04148	68,73	0,04943	119,8	0,04943	119,8					
3	0,03418	56,62	0,03263	53,08	0,0168	66,87	0,05361	571,9	0,05361	571,9	0,05361	571,9	0,04304	97,08	0,04304	97,08					
4	0,04647	57,74	0,0292	46,43	0,08311	79,8	0,02182	92,14	0,02182	92,14	0,02182	92,14	0,0117	99,87	0,0117	99,87					
5	0,04565	58,86	0,0754	50,49	0,01234	43,68	0,031	70,17	0,031	70,17	0,031	70,17	0,01309	75,5	0,01309	75,5					
6	0,03517	76,09	0,12508	52,34	0,05146	72,77	0,07013	151,2	0,07013	151,2	0,07013	151,2	0,02118	90,46	0,02118	90,46					
7	0,05692	292,5	0,05743	53,08	0,0517	168,7	0,03608	96,48	0,03608	96,48	0,03608	96,48	0,02596	85,24	0,02596	85,24					
8	0,0407	58,48	0,05273	65,66	0,03985	78,68	0,04845	115,6	0,04845	115,6	0,04845	115,6	0,03185	81,41	0,03185	81,41					
9	0,02842	61,85	0,02187	49,56	0,04043	62,08	0,03787	89,62	0,03787	89,62	0,03787	89,62	0,01757	70,63	0,01757	70,63					
10	0,01693	57,36	0,05473	53,61	0,01989	49,93	0,01613	57,95	0,01613	57,95	0,01613	57,95	0,0154	84,2	0,0154	84,2					
11	0,03235	64,09	0,03019	50,67	0,05807	97,55	0,01535	61,9	0,01535	61,9	0,01535	61,9	0,02905	95,69	0,02905	95,69					
12	0,0326	51,39	0,02077	53,24	0,03669	63,56	0,00955	53,29	0,00955	53,29	0,00955	53,29	0,03044	99,52	0,03044	99,52					
13	0,06069	66,34	0,03295	80,32	0,01914	53,65	0,02754	190	0,02754	190	0,02754	190	0,01419	63	0,01419	63					
14	0,0249	70,08	0,04218	72,42	0,02159	62,98	0,01679	80,61	0,01679	80,61	0,01679	80,61	0,01686	88,37	0,01686	88,37					
15	0,01921	67,84	0,03248	65,03	0,04165	60,11	0,07231	79,17	0,07231	79,17	0,07231	79,17	0,02075	105,1	0,02075	105,1					
16	0,03198	62,6	0,02789	55,82	0,04338	62,98	0,0464	116	0,0464	116	0,0464	116	0,02447	88,72	0,02447	88,72					
17	0,03569	64,85	0,04102	57,66	0,01995	61,18	0,0414	68,55	0,0414	68,55	0,0414	68,55	0,01708	78,63	0,01708	78,63					
18	0,01759	60,35	0,02687	48,82	0,0556	82,41	0,02101	69,94	0,02101	69,94	0,02101	69,94	0,04785	151,4	0,04785	151,4					
19	0,02215	69,34			0,02218	54,36	0,01367	55,03	0,01367	55,03	0,01367	55,03	0,02163	102	0,02163	102					
20	0,03476	67,09			0,0188	44,68	0,02514	85,93	0,02514	85,93	0,02514	85,93	0,02434	131,4	0,02434	131,4					
Gens.	0,03476	73,79800	0,04363	56,43722	0,03715	69,45100	0,03375	111,96700	0,03375	111,96700	0,03375	111,96700	0,02533	95,67600	0,02533	95,67600	Antal	7	#####	#####	
Spredning	0,01275	51,83519	0,02466	8,87425	0,01821	26,76548	0,01791	113,47065	0,01791	113,47065	0,01791	113,47065	0,01107	20,76022	0,01107	20,76022	Antal	7	#####	#####	

Bilag 15 Statistik på kønsratio

Statistik er udarbejdet i ”Fishers exact test” statistikprogram, som tager højde for en skæv fordeling af kønsratioen (Örn S., pers. komm., SLU 2004). Koncentrationer af hospitalsspildevand er fra toppen hhv. 10, 50, 150, 200*** og 250** ml/l.

Summary Table for Rows, Columns

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	,072
Chi Square P-Value	,7890
G-Squared	,072
G-Squared P-Value	,7890
Contingency Coef.	,041
Phi	,041
Cty. Cor. Chi Square	0,000
Cty. Cor. P-Value	>,9999
Fisher's Exact P-Value	>,9999

Observed Frequencies for Rows, Columns

	Column 1	Column 2	Totals
Row 1	9	9	18
Row 2	13	11	24
Totals	22	20	42

Summary Table for Rows, Columns

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	,367
Chi Square P-Value	,5448
G-Squared	,367
G-Squared P-Value	,5445
Contingency Coef.	,091
Phi	,091
Cty. Cor. Chi Square	,092
Cty. Cor. P-Value	,7621
Fisher's Exact P-Value	,7626

Observed Frequencies for Rows, Columns

	Column 1	Column 2	Totals
Row 1	9	11	20
Row 2	13	11	24
Totals	22	22	44

Summary Table for Rows, Columns

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	2,670
Chi Square P-Value	,1023
G-Squared	2,696
G-Squared P-Value	,1006
Contingency Coef.	,237
Phi	,244
Cty. Cor. Chi Square	1,800
Cty. Cor. P-Value	,1797
Fisher's Exact P-Value	,1392

Observed Frequencies for Rows, Columns

	Column 1	Column 2	Totals
Row 1	9	15	24
Row 2	13	8	21
Totals	22	23	45

Summary Table for Rows, Columns

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	13,457
Chi Square P-Value	,0002
G-Squared	14,551
G-Squared P-Value	,0001
Contingency Coef.	,476
Phi	,541
Cty. Cor. Chi Square	11,246
Cty. Cor. P-Value	,0008
Fisher's Exact P-Value	,0004

Observed Frequencies for Rows, Columns

	Column 1	Column 2	Totals
Row 1	9	22	31
Row 2	13	2	15
Totals	22	24	46

Summary Table for Rows, Columns

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	7,424
Chi Square P-Value	,0064
G-Squared	7,854
G-Squared P-Value	,0051
Contingency Coef.	,396
Phi	,431
Cty. Cor. Chi Square	5,762
Cty. Cor. P-Value	,0164
Fisher's Exact P-Value	,0097

Observed Frequencies for Rows, Columns

	Column 1	Column 2	Totals
Row 1	9	15	24
Row 2	13	3	16
Totals	22	18	40

Bilag 16 Tungmetaller i spildevand fra hospitaler

Sverige undersøgte i 1989 to store hospitaler og fandt periodevis forhøjede kviksølvkoncentrationer (Lynettefællesskabet, 2000). Alligevel var det først i foråret 1998, at der blev igangsat et projekt af Lynettefællesskabet I/S og dets interessentkommuner, der skulle forsøge at reducere primært kviksølv- og cadmiumbelastningen til Lynettefællesskabets renseanlæg. Der var særligt fokus på tungmetalbelastningen fra sygehuse og laboratorier. Der blev i den forbindelse foretaget målinger på hhv. Gentofte Sygehus samt anvendt tidligere målinger fra Hvidovre Hospital. Der er i det følgende særlig fokus på kviksølv og cadmium, da disse stoffer er uønskede og forsøges elimineret mest muligt.

Kviksølv

Tidligere målinger fra Hvidovre, Gentofte, Herlev og Næstved sygehus viser, at der forekommer en lang række tungmetaller i hospitalsspildevand. Tungmetaller er miljøskadelige og svært nedbrydelige stoffer, som ved passage gennem renseanlæg vil hobe sig op i recipienten og dermed udgøre en fare for de vandlevende organismer. Størstedelen af tungmetallerne vil dog binde sig til slamfasen, hvorfra de spredes til forskellige miljømatricer, alt efter hvilken slambehandling der foretages på de enkelte renseanlæg.

Ifølge Miljøstyrelsens liste over farlige stoffer skal affald, der indeholder kviksølv, cadmium eller andre tungmetaller, kategoriseres som farligt affald. Kviksølv og cadmium indgår ligeledes på EU's liste I samt på listen over prioriterede stoffer i vandrammedirektivet, hvormed det primære mål er at eliminere forurening med disse stoffer.

Omkring starten af 1990'erne blev der sat særlig fokus på at reducere brugen af kviksølvholdigt udstyr. Kviksølv anvendes bl.a. i blodtryksmålere, termometre, UV-lamper samt sølv fra kontrast og røntgenvæsker. Kviksølvttermometre blev indsamlet over hele landet, og der blev udarbejdet særlige regler for indsamling af andet kviksølvholdigt affald (bl.a. tandlægeaffald og brugte batterier). De reguleringsmæssige tiltag har mange steder medført en målbar reduktion af kviksølvindholdet i spildevandet landet over. For at fremme en reduktion i kviksølvudledningen udarbejdede Hvidovre Hospital en indsamlingskampagne af kviksølvholdigt materiel (Lynettefællesskabet, 2000). Af kviksølvmålingerne foretaget på spildevand fra Hvidovre Hospital i perioden 1994-2001 fremgår det, at grænseværdien kun er overskredet én gang, hvilket kan tilskrives den effektive indsamling af kviksølvholdige instrumenter, der begyndte i 1990. Desværre har det ikke været muligt at få målingerne fra 1990 frem til 1994, disse kunne muligvis give et billede af kviksølvindholdets trinvis reduktion.

Kviksølv har været forbudt i børnevacciner siden 1992, men anvendes fortsat i en del lægemidler, herunder øjendråber og influenzavacciner. Kviksølv anvendes oftest som konserveringsmiddel under navnet thiomersal eller thimerosal (svarende til 25 mikrogram ethylkviksølv) (LK, 2003). Stofferne hober sig op i kroppen og forventes ikke at give anledning til bekymring i forhold til spildevand. Indholdet formodes at stamme fra kviksølvholdigt medicinsk udstyr. Trods beslutningen om at udskifte kviksølvholdige instrumenter på hospitaler allerede i 1994 var de fortsat i brug i år 2000 på 7 af 10 adspurgte sygehuse i Lynettefællesskabets opland (Lynettefællesskabet, 2000). Da hospitaler i København ikke forventes at adskille sig markant fra landets øvrige hospitaler, må der forventes en fortsat risiko for udledning af kviksølv til spildevandet. Kviksølv i afløb fra hospitaler vil dermed kunne spores mange årtier frem. Efterfølgende tillægning til renseanlæggene må dermed forventes.

I Målingerne ses store variationer i de målte kviksølvkoncentrationer, hvilket kan skyldes, at udledningen sker som følge af uheld. Det må derfor påpeges at der på samtlige danske sygehuse udarbejdes retningslinjer for en effektiv substitution af kviksølvholdige instrumenter, hvor det er muligt. Eventuelt kan Hvidovre hospitals kampagnemodell anvendes.

Cadmium

Der er fundet højt indhold af cadmium i spildevand fra Hvidovre Hospital. Ud over den begrænsede mængde, der formodes at stamme fra nikkel-/cadmiumbatterier samt anvendelse af cadmiumacetat, fremstår årsagen til de høje værdier som uidentificeret (Lynettefællesskabet, 2000). Et bud kunne være afgivelse af cadmium fra plastprodukter. Sidstnævnte begrundes med, at kilderne til cadmiumforurening fordeler sig med 70 % fra batterier, 13 % fra følgestof, og 6 % skyldes plastprodukter (Mst., 2000). Forbruget af plastprodukter på sygehuse må anses for væsentlig og kan derfor ikke udelukkes som en evt. kilde til cadmiumforurening. Cadmium og dets kemiske forbindelser er vigtige at få reduceret, da det både har akut og kronisk giftvirkning over for såvel mennesker som terrestriske og akvatiske dyr. De vigtigste tegn på cadmiumforgiftning hos pattedyr er blodmangel, formindsket forplantningsevne, forstørrede led, lurvet pels, mindsket vækst samt lever- og nyreskader. Fisk, som udsættes for høje cadmiumkoncentrationer, udvikler hurtigt calciummangel og får nedsat hæmoglobinkoncentration i blodet (Mst., 2000).

Det er ikke manglende viden, der er årsagen til den manglende regulering af tungmetalkoncentrationen i hospitalsspildevand. Allerede i starten af 1970'erne var der opmærksomhed på anvendelse og udledning af tungmetaller fra sygehuse, og i 1974 blev der foretaget en analyse af kviksølvindholdet i spildevand fra Bispebjerg Hospital. Målingerne viste periodevis overskridelser af grænseværdierne (Kbh. kommune 1974). Dette indikerede et behov for yderligere undersøgelser.

Måling på spildevand fra Gentofte Sygehus

Gentofte kommune stillede for få år siden for første gang krav om, at Gentofte Sygehus skulle ansøge om tilslutningstilladelse. I den forbindelse blev der foretaget en række målinger på spildevandet, som viste, at spildevandet langt fra opfyldte de krav, der stilles til udledning af industrispildevand. Ifølge miljøkoordinator Charlotte Berg, Gentofte sygehus, indebærer dette efterfølgende lange forhandlinger med kommunen om at få fastsat rimelige vilkår for udledningen. (Berg C., pers. komm., 2004)

Målingerne på Gentofte blev foretaget i 2000 på to af sygehusets i alt otte brønde. Fra brønd 1, der modtager spildevand fra hhv. røntgen-, fysiurgisk-, kardiologisk- samt børneafdelingen inklusive tilhørende sengeafsnit og brønd 2, som modtager spildevand fra centrallaboratoriet. Analyseparametre samt målinger er gengivet i nedenstående skema. Resultater af de miljøfremmede stoffer: NPE, DEHP PAH og LAS⁹⁴ vil blive behandlet i afsnittet om phthalater. Der eksisterer ingen grænseværdier for husholdningsspildevand, og målingerne er derfor sammenlignet med de vejledende grænseværdier for industrispildevand. Som det ses, overskrider samtlige Hg-målinger fra centrallaboratoriet den vejledende grænseværdi for industrispildevand. Døgnprøve 2 overskrider med 25 gange.

⁹⁴ Analyseresultater fra de miljøfremmede stoffer omtales under phthalater i hospitalsspildevand.

I samme brønd overskred koncentrationen af bly i en weekendprøve også den gældende grænseværdi for industrispildevand.

Tablet 29. Måling af tungmetaller på Gentofte Hospital 2000. Overskridelse af den vejl. Enhed mg/l

Parameter	Ag	Cd	Cr	Cu	Ni	Pb	Zn	Hg
Brønd 1								
Gens. ugeblandprøve	0,032	<0,0005	0,002	0,22	0,006	0,012	0,22	0,0005
Brønd 2								
Hverdagsblandprøve	0,001	<0,0005	0,001	0,056	<0,005	0,031	0,3310	0,064
Weekendprøve	<0,0001	<0,0005	0,0006	0,024	<0,005	0,198	0,5310	0,026
Døgnprøve 2								0,028
Døgnprøve2								0,075
Vejl. GV industrispildevand	0,25	0,003	0,3	0,5	0,25	0,1	3	0,003

Måling på spildevand fra Hvidovre Hospital

Omkring 1990 havde Damhusåen problemer med at overholde slamgrænseværdierne for bl.a. cadmium og kviksølv. Der blev i den forbindelse foretaget en måling af spildevandet fra Hvidovre Hospital (Petersen MB., pers. komm., 2003). Målingerne viste sig langt fra at kunne overholde de vejledende grænseværdier for industrispildevand, og som det første sygehus i Lynettefællesskabet fik Hvidovre Hospital særlige vilkår i sygehusets tilslutningstilladelse. Ifølge tilslutningstilladelsen skal Hvidovre Hospital foretage egenkontrol én gang årligt fra samtlige seks brønde. Hvidovre Hospitals kloaksystem er nærmere beskrevet i kapitel 5. Hyppigheden af målingerne samt analyserede parametre har varieret fra år til år. Der eksisterer ingen grænseværdier for tungmetaller i husholdningsspildevand, og målingerne er derfor sammenlignet med de vejledende grænseværdier for industrispildevand.

Som det fremgår af målingerne i tabel 17, var der i ovenstående periode problemer med pH, fedt og olieindholdet i fire af de i alt 6 brønde. Der var ligeledes problemer med at overholde de vejledende grænseværdier for hhv. bly, cadmium, kobber, zink og kviksølv. De i tilslutningstilladelsen fastsatte vilkår er overholdt for bly, cadmium og kobber⁹⁵. I miljøstyrelsens vejledning nr. 11 fra 2002 om tilslutning af industrispildevand er den gældende grænseværdi for kobber ændret fra 0,5 mg/l til 0,1 mg/L. Det betyder, at de seneste målinger af kobber fra 2001 ikke er overholdt i brønd S4 og S5. Dog overholdes vilkåret på 1 mg/L for kobber fortsat. For tin er værdien sat ned fra 2 mg/l til 0,06 mg/l. På nær en enkelt prøve i brønd 3 ser det dog ud til, at den nye grænseværdi vil kunne overholdes for samtlige brønde.

⁹⁵ I vejledning 11 er den gældende grænseværdi ændret til 0,1 mg/L, hvilket betyder, at kobber i de seneste målinger fra 2001 ikke er overholdt. Dog overholdes vilkåret på 1 mg/L fortsat.

Table 30 Analyseresultater for målinger på spildevand fra HH i perioden fra 1994–1997. Resultaterne er her samlet for alle brønde og kun angivet som minimum og maximale værdier. ^a viser overskridelse af hospitalets tilslutnings vilkår. ^b viser overskridelse af de vejledende grænseværdier for industrispildevand. Data er udleveret af Morten B. Petersen fra Hvidovre kommune.

Parameter	Enhed	Målt Min. konc.	Målt Max konc.	Vilkår 1990	Vejl. GV for indu- stri- spildevand	Antal målinger over vilkår	Antal målinger over vejl. GV	Brønde hvor den vejl. GV er overskredet
pH:		6,6	10,3		6,5 - 9	1 ^a	1 ^b	S5 og S6
Phenoltal:	mg/l	0,01	0,15		(5)	0	0	
Anion.overfl.ak	mg/l	0,02	4		(10)	0	0	
Olie+Fedt:	mg/l	2	290		50	11 ^a	11 ^b	S5 - S4 - S2 og S1
Hæmning:	%	0	0		20	0	0	
Pb	mg/l	0,03	0,46	1	0,1	0	24 ^b	ALLE
Cd	mg/l	0,005	0,03	0,5	0,003	0	20 ^b	ALLE
Cr	mg/l	0,01	0,11	2	0,3	0	0	
Cu	mg/l	0,02	0,53	1	0,5	0	1 ^b	S6
Ni	mg/l	0,01	0,08	2	0,25	0	0	
Zn	mg/l	0,03	8,5		3	2 ^a	2 ^b	S4
Ag	mg/l	0,001	0,14	0,5	0,25	0	0	
Hg	mg/l	0,00009	0,0074		0,003	1 ^a	1 ^b	S2 og S4
Sn	mg/l	0,001	0,057		(2)	0	0	

Målingerne for bly samt cadmium overskrider de vejledende grænseværdier i alle hospitalets brønde, og det kunne være relevant at stille krav til disse metaller ved udarbejdelse af tilslutningstilladelser til sygehuse. Tungmetalanalyserne foretages fortsat, og ved en sammenligning af målingerne fra hele perioden ses, at tendensen i koncentrationsniveauet for bly, krom, sølv, kviksølv og tin er faldende gennem hele perioden, hvorimod koncentrationsniveauet for cadmium, kobber, nikkel og zink ligger nogenlunde stabilt. Kun for anionske overfladeaktive stoffer er koncentrationen fordoblet og ligger nu på 8,5 mg/L, hvilket dog fortsat ligger inden for den gældende grænseværdi på 10 mg/l.

For kviksølv er grænseværdien 0,003 mg/l. Kviksølvindholdet i almindelig husholdningsspildevand ligger typisk på ca. 0,0005 mg/l (Lynettefællesskabet, 2000). Ovenstående data viser dog, at nylige spildevandsmålinger fra Gentofte Sygehus samt tidligere målinger fra Sverige samt Hvidovre og Bispebjerg Hospital i flere tilfælde har vist tungmetalkoncentrationer, der ligger over den vejledende grænseværdi for industrispildevand. Ud fra dette kendskab bør samtlige kommuner, der huser sygehuse eller andre lignende behandlingsinstitutioner, foretage nøjere undersøgelse og karakteristik af spildevandssammensætningen og ud fra dette vurdere, om der er behov for skærpede krav i den eksisterende tilslutningstilladelse. Ifølge Mogens Kaasgaard fra Miljøstyrelsens vandforsyningskontor forventes det, at kommunerne er opmærksomme på, at sygehuse kan udgøre en kilde til eksempelvis tungmetaller, og at de derfor reviderer de eksisterende tilslutningstilladelser, hvis det er nødvendigt.

Eftersom der ikke eksisterer et regelsæt, der specifikt stiller krav til sygehuse, er det den enkelte kommunes prioritering og viden på området, der er den afgørende faktor for, om sygehusets eksisterende tilslutningstilladelse vil blive revideret.

Såfremt der foretages målinger af hospitalsspildevand, der overskrider de gældende grænseværdier for industrispildevand, har de kommunale miljømyndigheder pligt til at reagere. Der kan så opstilles vilkår i den eksisterende tilslutningstilladelse, og der kan udarbejdes en plan for, hvordan udledningen kan reduceres.

Af Københavns 10 sygehuse, er det i dag kun hospitalerne i Hvidovre, Gentofte og Herlev, der har en revideret tilslutningstilladelse. Spildevand fra hospitaler bør undersøges for at reducere disse forhøjede koncentrationer; dette gælder ikke kun med henblik på at overholde de gældende grænseværdier mht. til effekter i miljøet, men også af sundhedsmæssige hensyn for kloaknettets – eller renseanlæggets arbejdere. Netop risikoen for kloakarbejdere var motivationen for, at Lynettefællesskabet i 2002 i samarbejde med DHI igangsatte en undersøgelse af udledning og forekomst af antibiotikaresistente bakterier i spildevand fra hhv. et boligkvarter og Hvidovre Hospital. Resultaterne fra rapporten er beskrevet i selve projektet.

Bilag 17 Phthalater i hospitalsspildevand

Phthalater er en gruppe miljøskadelige kemiske stoffer, hvoraf nogle er mistænkt for at have såvel østrogene som antiandrogene samt kræftfremkaldende egenskaber. Phthalater forekommer i mange typer plastprodukter, rengøringsmidler m.m. og ligeledes til medicinsk udstyr. Medicinsk udstyr er omfattet af skrappe sikkerhedskrav gennem fælles EU-regler⁹⁶. Reglerne er implementeret i dansk lov via bekendtgørelse: 409 af 27. maj 2003 om medicinsk udstyr, 1171 af 17. dec. 2002 om medicinsk udstyr til in vitro diagnostik og 248 af 2. april 2003 om aktivt, implantabelt medicinsk udstyr. Indenrigs- og Sundhedsministeriet er myndighed på området.

På globalt plan anvendes der ca. en million ton plast til fremstilling af medicinsk udstyr, og ifølge plastindustrien er behovet for denne type produkter stigende (www.plast.dk jan. 2003). Medicinsk udstyr til direkte anvendelse i patienter fremstilles hovedsagelig af PVC tilsat egnede plastblødgørere. I 2000 var forbruget af PVC-holdigt medicinsk udstyr i Vesteuropa ca. 56.000 ton. Ifølge Miljøstyrelsen var forbruget i Danmark i 1999 ca. 10.000 ton phthalater, hvoraf sundhedssektoren anvendte ca. 295 ton til medicinsk udstyr. Af hensyn til kontamineringsrisiko for personalet er engangsplastprodukter såsom handsker, sengeunderlag og skoovertræk osv. meget anvendt på hospitaler. Denne type produkter udgjorde i 1999 ca. 175 ton. De resterende 120 tons indgik i medicinsk udstyr til direkte anvendelse i patienter, eksempelvis sondeslanger, stomiposer, katetre, urinposer, infusionssæt og blodposer (Mst., 1999). På grund af de senere års debat om sundhedsrisici ved anvendelse af PVC-holdigt medicinsk udstyr, der indeholdt skadelige phthalater, har en del danske hospitaler tilsyneladende valgt at substituere dette udstyr. Ud fra den offentlige medieovervågning har der været tvetydige meldinger om, hvorvidt der er sket en reduktion i anvendelsen af pvc i hospitalssektoren. I følge PVC-informationsrådet var den anvendte mængde i medicinsk udstyr i 2003 uændret fra 1999 (PVC-informationsrådet feb. 2004). Derfor er det tvivlsomt, at forbruget af PVC-holdigt medicinsk udstyr i den danske sundhedssektor er reduceret.

Phthalater med miljøskadeligt potentiale

I det følgende gives der en kort redegørelse for, hvorfor der fortsat bør arbejdes hen imod en substitution af skadelige phthalater i såvel medicinsk udstyr som andre produkter, der anvendes i sygehussektoren. Som eksempel er valgt DiEethylHexylPhthalat, også kaldet DEHP, som er den mest anvendte plastblødgører i PVC-holdigt medicinsk udstyr. DEHP er en lipofil plastblødgører, som hyppigt anvendes i PVC-holdigt medicinsk udstyr. Langtidsstudier af rotter og mus har ligeledes vist kræftfremkaldende egenskaber ved DEHP; det er endnu uklart, hvorvidt disse egenskaber kan overføres til mennesker (Rank., 2003b). En sundhedsmæssig risiko kan ikke udelukkes, da phthalater kan migrere fra plasten til tilstødende materialer, herunder væv, blod og urin. Ligeledes kan en vis udskillelse til spildevandet ikke udelukkes. Undersøgelser af donorblod fra poser viste rester af DEHP i donorblodet. Ligeledes er stoffet sporet i leveren op til flere måneder efter en blodtransfusion. Der er derfor sat grænser for indholdet af phthalater i blodposer i Den Europæiske Farmakopé (Mst., 1999).

I Danmark er DEHP anført på Arbejdstilsynets liste over kræftfremkaldende stoffer, og der er fortsat forbud mod anvendelse af DEHP i levnedsmiddelemballage.

⁹⁶ Via direktiverne 90/385/EØF, 93/42/EØF, 93/68/EØF og 98/79/EF med senere ændringer.

Plastindustrien mener dog ikke, at der er nogen risiko ved at anvende DEHP; og af branchens hjemmeside fremgår det, at DEHP har været mistænkt for at have østrogenlignende egenskaber, men at undersøgelser nu har afvist denne mistanke (www.plast.dk jan. 2003). Dette budskab er i klar modstrid med veldokumenterede laboratorieundersøgelser på hanrotter, der gentagne gange har vist, at DEHP kan nedsætte testosteronproduktionen og dermed give antiandrogen effekt. Stoffet er blandt andet på denne baggrund opført på EU's liste over farlige stoffer, klassificeret som reproduktionsskadende. (Rank., 2003b)

Phthalater i hospitalsspildevand

DMU foretog i 1996 en undersøgelse af phthalater og nonylphenoler i spildevand fra Roskilde. Roskilde Sygehus indgik i undersøgelsen. Som skemaet viser, blev spildevandsprøverne fra Roskilde Sygehuse udtaget fra hhv. parkeringspladsen, røntgenafdelingen samt fra sengeafsnittet. Samtlige af de undersøgte stoffer undtagen DiNP blev målt i spildevandet. DEHP blev fundet ved alle tre udtagningssteder. DBP og BBP er interessante i forhold til eventuelle effekter af hospitalsspildevand, da stofferne i laboratorieforsøg har vist hormonforstyrrende egenskaber (Vinkelsøe et al., 1998). Som det fremgår af tabel 18, blev DBP udelukkende detekteret ved parkeringspladsen, mens BBP blev fundet ved hhv. røntgen- og sengeafsnittet (Vinkelsøe et al., 1998). Der blev udtaget 2 prøver fra hver brønd.

Tabel 31. Undersøgelse fra 1996 af phthalater og nonylphenoler i spildevand fra Roskilde Sygehus. Koncentrationerne er opgivet i µg/l. Kilde: Carlsen et al., 2001.

Roskilde Sygeh.	NP	NPDE	DBP	DPP	BBP	DEHP	DnOP	DnNP	DiNP
Parkering	2,4	-	118	-	0,2	7,3	-	-	-
Parkering	-	-	102	-	0,3	35	2,5	2,1	-
Røntgen	-	-	-	0,3	-	11	-	1,5	-
Røntgen	-	3,4	-	0,6	-	20	-	0,7	-
Sengeafsnit	-	-	-	0,1	-	16	-	-	-
Sengeafsnit	-	-	-	0,6	-	2,1	-	-	-

I Miljøstyrelsens miljøprojekt 357 fra 1997, *miljøfremmede stoffer i husholdningsspildevand*, er der foretaget undersøgelser af det forventede indhold i husholdningsspildevand. Sammenlignes det højst målte DEHP indhold fra Roskilde Sygehus på 35,0 µg/l med det forventede middel indhold af DEHP i husholdningsspildevand på 31 µg/l, ses at indholdet i hospitalsspildevandet overskrider denne værdi.

I spildevand fra Gentofte Sygehus i 2000 forekom der ligeledes en overskridelse af DEHP i forhold til almindeligt husholdningsspildevand. På Gentofte Sygehus blev der kun udtaget spildevand fra en enkelt brønd ud af hospitalets i alt 8 brønde, hvilket ikke er tilstrækkeligt til at vurdere hospitalets reelle og samlede bidrag til det offentlige kloaksystem. Prøverne blev udtaget over en uge og blandet før analyse. Brønden modtager spildevand fra hhv. røntgen-, fysiurgisk-, kardiologisk- samt børneafdelingen inklusive tilhørende sengeafsnit. Analyseparametrene var fire miljøfremmede stoffer: NPE, DEHP, PAH og LAS. Sammenlignes også her med husholdningsspildevand, blev NPE, PAH og LAS fundet i lavere koncentrationer, mens DEHP blev målt til 150 µg/l, hvilket svarer til en faktor fem overskridelse af det forventede indhold i husholdningsspildevand.

De observerede målinger fra såvel Gentofte Sygehus som Roskilde Sygehus viser klare indikationer på, at der er akut behov for at identificere kilderne på hospitalerne med henblik på eventuelle reguleringstiltag.

Der er ligeledes behov for yderligere målinger på samtlige af hospitalernes brønde for at vurdere det reelle bidrag af skadelige stoffer til såvel det offentlige kloaksystem som til de modtagende renseanlæg og recipienter.

Ved udledning af DEHP til spildevandet vil størstedelen ende i slamfasen, dog vil en lille del føres ud i recipienten, hvor det sedimenteres. Stoffet er ikke akut giftigt, men i recipienter med ringe iltforhold nedbrydes DEHP langsomt, og ved en kontinuerlig strøm fra renseanlægget kan stoffet bioakkumuleres i vandlevende organismer og potentielt give langtidseffekter (Mst., 1999). Indholdet af DEHP i indløbet til renseanlægget Lynetten lå i 2000 på 39 µg/l i gennemsnit, hvilket giver problemer med at overholde slambekendtgørelsens afskæringsværdi, som ligger på 50 mg/kg tørstof (Lynettefællesskabet, 2000).

Substitution af phthalater i medicinsk udstyr

Medicinsk udstyr til direkte anvendelse i patienter stiller særlige krav til materialet som for eksempel høj brudstyrke, syrefasthed, glat overflade samt stor fleksibilitet. Forsøg på substitution med stomiposer uden DEHP viste problemer med knitrede og generede materiale samtidig med, at de ikke sluttede helt tæt. Blød PVC er fortsat det eneste egnede produkt til direkte anvendelse, hvilket ifølge medicoindustrien opvejer den risici, der er ved, at visse phthalater afgiver små mængder ved anvendelse (Medicoindustrien, 1997). Ud over at PVC er et velegnet materiale, er en ligeså væsentlig faktor, at fremstilling af PVC ifølge plastindustrien er et billigt materiale (Plastindustrien, 2003).

Ovenstående viser, hvor nødvendig - men problematisk - substitution kan være. I et forsøg på at finde alternative blødgørere til bl.a. medicinsk udstyr foretog Dansk Teknologisk Institut i 2003 en undersøgelse af ni stoffer. Undersøgelsen konkluderede, at alle ni testede stoffer er mulige alternativer til DEHP, men at der skal indsamles flere data, før en substitution af DEHP i medicinsk udstyr kan udføres. (Mst., 2003) Ni alternative stoffer er dog fundet, og plastindustrien har dermed alle forudsætninger for at påbegynde indsamling af de resterende data og dermed arbejde hen imod en reduktion af phthalater i sundhedssektoren.

Hidtil er der ikke stillet krav til indkøb af phthalat-frie eller andre miljøvenlige rengøringsmidler i sundhedssektoren. Ifølge sundhedsminister Lars Løkke Rasmussen kan produkter med phthalater ikke undværes, men hospitalerne bør så vidt muligt forsøge at undgå plast-blødgørere (Berlingske Tidende 04-05-02). Dermed lægges ansvaret for at reducere indholdet af phthalater til spildevandet over på de enkelte indkøbere på hospitalerne. For at kunne varetage denne opgave, er en øget information og uddannelse af indkøbspersonalet nødvendig. Dette gælder for såvel alternative produkter til medicinsk udstyr som andre miljøvenlige produkter, eksempelvis rengøringsmidler.

Kun få danske hospitaler har ansat egentlige miljøkoordinatorer, som også varetager hensynet til det ydre miljø. Ved driften af et hospital har fokus hidtil omhandlet de mere resursekrævende miljøområder såsom vand- og varmekonsum, og det er ofte, som på HH, den tekniske driftschef, der har til opgave at overholde eventuelle vilkår i tilslutningstilladelsen. Der eksisterer dog stort set ikke nogen undersøgelser af spildevandssammensætningen fra hospitaler, hvilket bekræfter den manglende fokus på hospitalsspildevands effekter på det ydre miljø.

Bilag 18 Eksisterende tilslutningstilladelser fra 31 af i alt 57 danske hospitaler

Tablet 32 Der blev foretaget telefoninterview med 31 af 57 danske sygehuskommuner for at undersøge, hvorvidt somatiske hospitaler i Danmark har en tilslutningstilladelse til afledning af hospitalsspildevand. Der blev ligeledes spurgt om, hvorvidt kommunerne magtede opgaven omkring regulering af spildevand fra hospitaler, samt hvorvidt der bør gælde særlige regler for udledning af spildevand fra hospitaler.

	Antal senge	Hospital	Hospitalet opført år (ca. år med væsentlig udbygning eller lign.)	Tilladelse for det samlede hospital	Dele af hospitalet, som har en kap. 4 tilladelse	Klinisk fysiologisk afd.	Fødeklinik	Er det en opgave, kommunerne kan håndtere	Bør der gælde særlige regler for udledning af spildevand.
1	70	Hørsholm	1898, (1988)	Nej			Nej	Nej	Ved ikke
2	76	Brædstrup	? men før 1974	Nej			Nej		
3	152	Fredericia	1846 (2002)	Nej			Ja	Nej	Ja
4	176	Bornholm	? men før 1974	Nej			Ja		
5	189	Silkeborg	Ca. 1900 (?)	Nej	(røntgen, køkken)		Ja	Nej	Nej
6	206	Helsingør	1976 (1990)	Nej			Ja	Ja	Ja
7	261	Køge	1989	Nej		Ja	Nej	Ja	Ja
8	290	Horsens	?	Nej	Laboratorie (1997), Hæmatologi og analysemaskiner (2003)		Ja		
9	340	Århus amtsygehus	1935 (1970)	Nej			?	Nej	Måske
10	340	Kolding	1975 2002	Nej			Ja		
11	357	Slagelse	1857 (1988)	Nej			Ja		
12	368	Holstebro	1895 (2002)	Nej		Ja	Ja	Nej	Ja
13	374	Holbæk	Før 1844 (udv. m/12.000 m ² i 2003)	Nej			Ja	Nej	Ja
14	386	Vejle	1962 (2002)	Ja – 2000 (§ 28)		Ja	Ja	Ja	Måske
15	400	Roskilde	1880, (1997)	Nej			Ja	Nej	Ja

16	400	Skejby sygehus	1985 – (1998)	Nej		Ja		Måske
17	409	Sønderborg	Før 1920 (1985)	Nej		Ja		Måske
18	428	Frederiksberg	1903 (1975)	Nej		Ja		
19	438	Viborg	1898 (udv. m/13 etager i 1986)	Nej		Ja		Nej
20	476	Esbjerg	? men før 1974	Nej	(laboratorier - BEK 619)	Ja		Nej
21	(S515 -N185)	Ålborg	Nord, 1881	Ja – 1990		Ja		Ja
			Syd 1911 (2005)	(Syd under revision)				
22	549	Næstved	? – (1966)	Ja - 2001	Samlede spildevand	Ja		Ja
				(§ 28, Bek 501 § 9)				
23	600	Århus KK hospital	1893 (1980)	Nej	(vaskeri - 2000)	Ja		Måske
24	696	Hillerød	1950 – (?)	Nej		Ja		Nej
25	700	Hvidovre	1976	Ja – 1990	Samlede spildevand	Ja		Nej
				(§ 30)				
26	711	Herlev	1965 (1976)	Ja – 2003/4	Samlede spildevand	Ja		Ja
				(§ 30 og Bek 619)				
27	797	Glostrup	Ca. 1960	Nej		Ja		Nej
28	825	Bispebjerg	? men før 1974	Nej	(vaskeri)	Ja		Nej
29	883	Gentofte	1936 (2000)	Ja - 2001	Samlede spildevand	Ja		Nej
30	1133	Odense	? men før 1974 (2002)	Nej	Lab., parkering, vaskeri, apotek, krematorium, kliniske afd., formalin, desinfektionsmidler	Ja		(Ulliciteret) Ja
31	1181	Rigshospitalet	Før 1913 (2001)	Nej	(Epidemi Mbl § 42 2000)	Ja		Nej
						Ja		Ja

Bilag 19 Eksempel på miljøhensyn ved bortskaffelse af p-pille plaster

På baggrund af ethinylestradiols skadelige effekter på vandlevende organismer er der indført miljøhensyn ved anvendelse af produkterne Nuva ring og EVRA depot plaster. Begge anvendes til svangerskabsforebyggelse og er godkendt af den danske Lægemiddelstyrelse, da de opfylder krav om effektivitet, sikkerhed og kvalitet (www.eu-oplysningen.dk).

NUVA ringen er et vaginalindlæg af plastic, der virker lokalt. Ringen indeholder bl.a. 2,7 mg ethinylestradiol (EE2), hvoraf der afgives ca. 0,3 mg aktivt stof over tre uger, hvorefter ringen skal udskiftes. De resterende 2,4 mg EE2 bortskaffes efter endt brug.

EVRA-plaster indeholder 600 mg EE2 og afgiver 140 µg over 7 dage. De resterende 450 mg EE2 bortskaffes efter endt brug. (www.lmk.dk, 2005).

Da det er nærliggende at bortskaffe især EVRA via toilettet, er der stillet krav til producenten om at udarbejde forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger til anvendelse af lægemidlet. Dette er gjort i form af følgende instruktioner i indlægssedlerne for hhv. NUVA og EVRA:

Den brugte ring kan smides ud med det normale husholdningsaffald, helst i foliepakken. NuvaRing må ikke skylles ud i toilettet.

Bortskaffelse af brugte og ubrugte plastre:

Bortskaf brugte plastre med forsigtighed: Efter brug indeholder plasteret fortsat betydelige mængder af indholdsstofferne. Tilbageværende hormonelle aktive indholdsstoffer i plastret, kan have skadelig effekt på vandmiljøet, hvis dette udsættes herfor. Derfor skal det brugte plaster bortskaffes/kasseres på en forsvarlig måde. Bortskaffesetiketten på ydersiden af beskyttelsesposen åbnes, og det brugte plaster anbringes sådan at den klæbende flade dækker det frie område på undersiden af etiketten, der derefter lukkes hen over det brugte plaster. Ethvert brugt eller ubrugt plaster bør kasseres i henhold til lokale regler eller returneres til apoteket. For at værne om miljøet, må brugte plastre hverken skylles ud i toilettet eller kasseres sammen med andre vandretoureringssystemer.

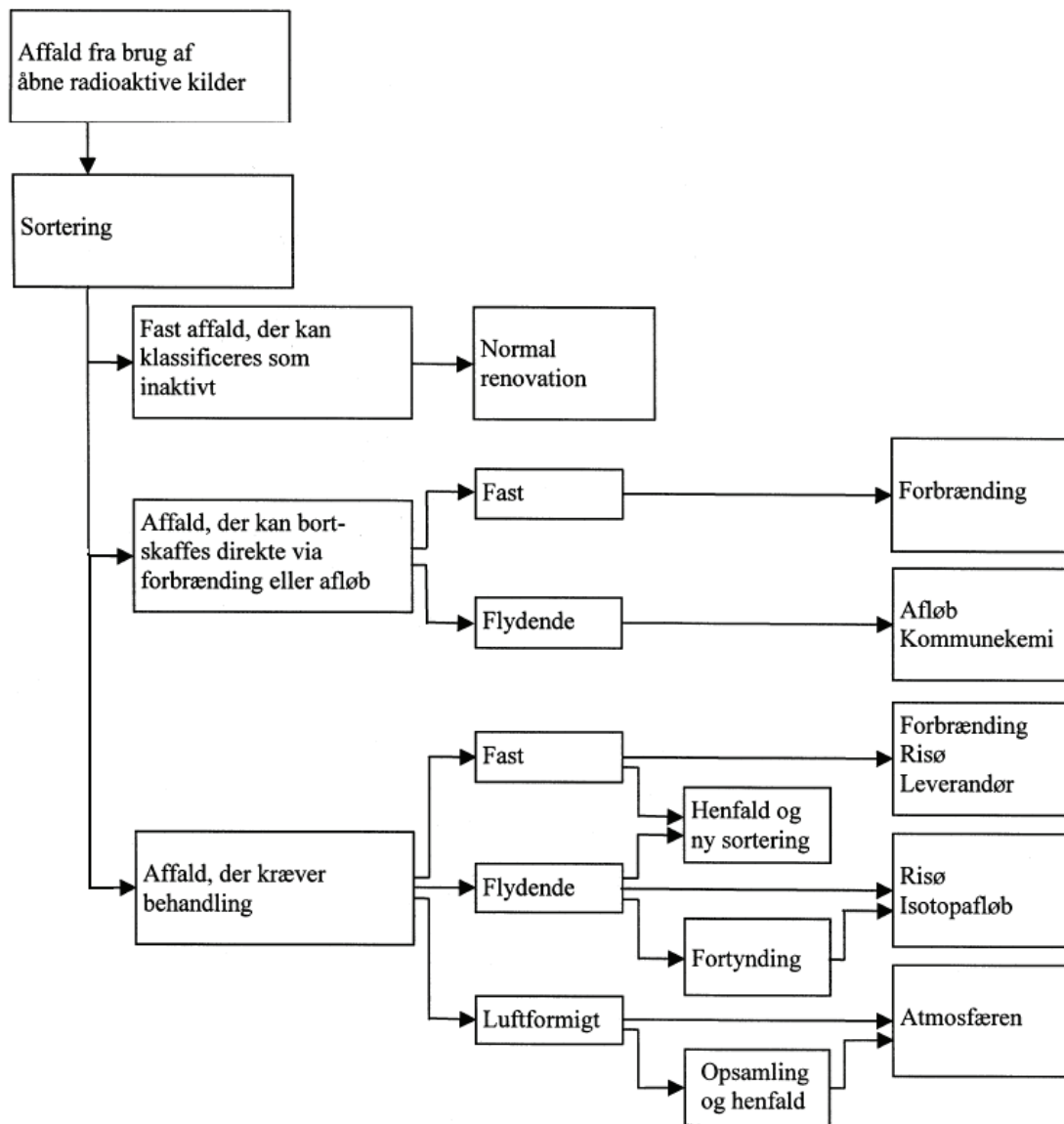
Kilde: Indlægssedler fra produkterne NUVA fra Organon og EVRA fra Janssen-Cilag, 2005

Ud fra kendskabet til renseanlægsproblemer med lignende produkter vurderes det her, at der er sandsynlighed for, at også disse midler i nogle tilfælde vil blive bortskaffet via toilettet. Det anses derfor som en væsentlig miljørisiko, som bør diskuteres i forhold til substitution med midler, hvor hhv. 75 % og 90 % af aktivstoffet ikke anvendes og skal bortskaffes.

Hvorvidt disse lægemidler bør forbydes, ligger uden for dette projekts rammer at diskutere. Men for visse lægemidler, f.eks. EVRA, hvor der eksisterer egnede alternative lægemidler, kan der stilles spørgsmålstegn ved nødvendigheden i forhold til den miljørisiko, der medfølger.

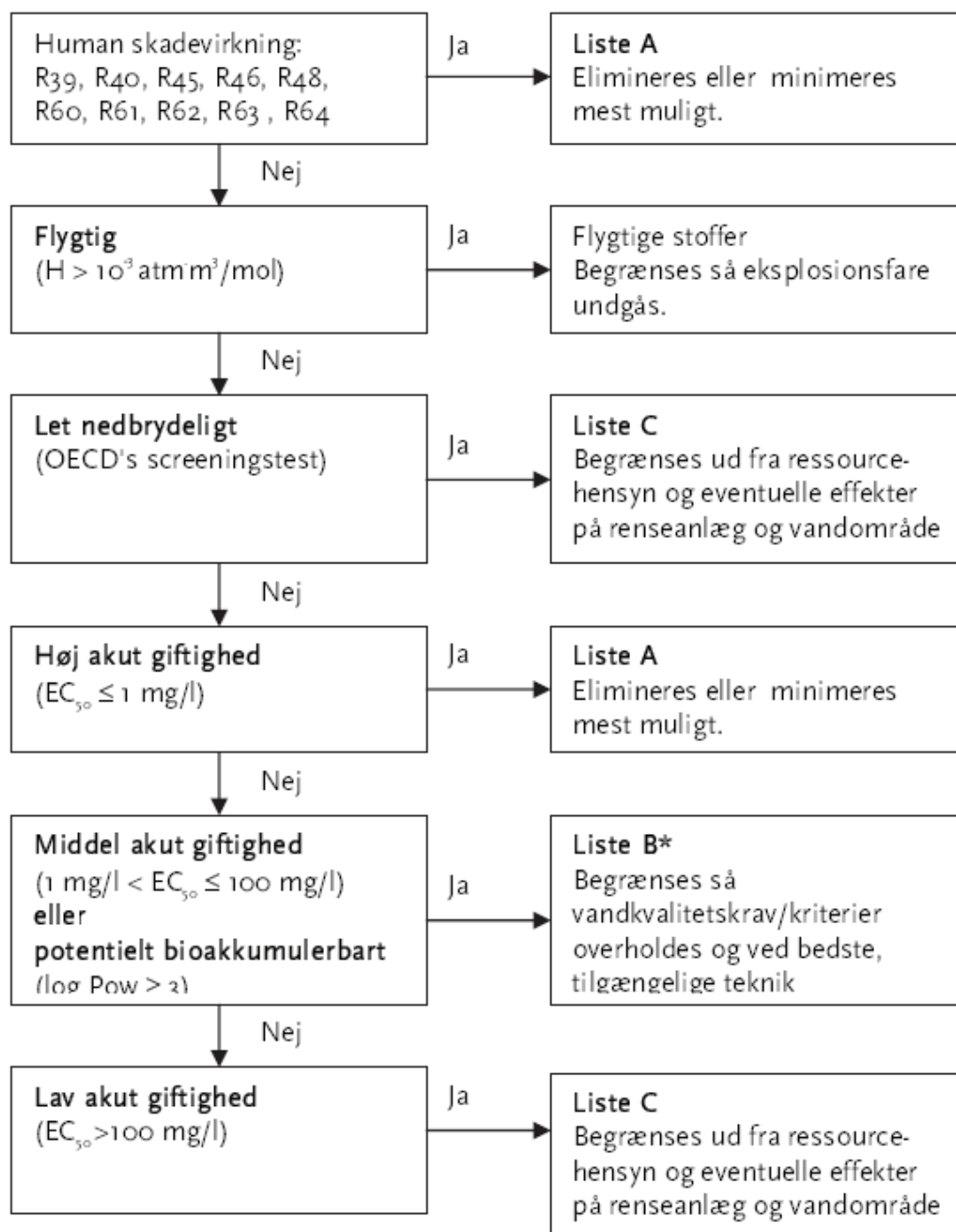
I Sverige og Norge er der gjort forsøg på at standse brugen af disse midler, men dette er ikke muligt, eftersom lægemidlet er godkendt ifølge EU-regler om central godkendelse. Det betyder, at det kan markedsføres i alle medlemslande.

Bilag 20 Oversigt over bortskaffelse af radioaktive stoffer



Figur 41 Oversigt over bortskaffelse af radioaktive stoffer jf. Bekendtgørelse 954/2000 pkt. 2,3 og 4. Flydende affald der afledes til kloak må ikke overstige 0,1 Mbq.

Bilag 21 Rutediagram for vurdering af ABC-stoffer



*: Liste B omfatter desuden stoffer, der er påvist ikke at være nedbrydelige under anaerobe forhold i ISO-screeningstest og desuden er kendetegnet ved et eller begge af følgende kriterier:

- $EC_{50} \leq 10$ mg/l og/eller
- Potentiel bioakkumulerbarhed i vandlevende organismer angivet ved $\log P_{ow} \geq 3$.

Kilde: Miljøstyrelsens Vejledning nr. 11, 2002 s. 31.