



Er der en miljørisiko forbundet med medicineringen af vores husdyr?

Miljøfremmede stoffer, landbrug og fødevarerproduktion har længe været forsidestof i forbindelse med fx fund af PCB i spildevandsslam eller pesticider i grundvandet. Det sidste årti har også fund af lægemidler jævnligt trukket overskrifter i takt med, at vores viden på området bliver større. Men hvad ved vi egentlig i dag, og hvordan vurderer og håndterer vi miljørisici af lægemidler til dyr og hjælpestoffer i landbruget?

JOHN JENSEN¹ OG ASBJØRN BRANDT²

¹SENIORFORSKER, AARHUS UNIVERSITET, INSTITUT FOR BIOSCIENCE

²DYRLÆGE, LÆGEMIDDELSTYRELSEN, VETERINÆR SEKTION

Fund af lægemidler i miljøet er et relativt nyt begreb, som først for alvor har taget fart det sidste årti. Det betyder dog ikke, at problemstillingen ikke har eksisteret før, men derimod, at der hidtil har været begrænset fokus på området. I takt med at mere og mere viden er skabt, og de analytiske målemetoder er forbedret, har problemstillingen langsomt, men sikkert bevæget sig fra en snæver forskningskreds til større offentlig bevågenhed.

Men hvorfor i alverden skulle lægemidler

til bl.a. dyr dog være et miljøproblem, og kan det nu være rigtigt, at der skal bruges ressourcer fra producenterne og myndighederne på at miljøvurdere disse?

Måske skulle problemstillingen vendes om. Samfundet har et generelt behov for at sikre sig, at fødevarerproduktionen sker ud fra bæredygtige principper uden unødigt risiko for miljø og sundhed hos mennesker og dyr. Som beslutningsstøtte har myndighederne derfor opstillet godkendelsesprocedure for fx pesticider, biocider og indu-

strikemikalier, som alle forholder sig til potentielle miljørisici også i landbrugsjorden. Det er derfor naturligt, at det samme gælder for veterinære lægemidler. De anvendes ofte i store mængder, og hvis ikke stofferne metaboliseres i husdyrene, vil de som oftest ende på landbrugsjorden via gyllespredning. Endelig er de som udgangspunkt reaktive stoffer, som er designet til at reagere med biomolekyler. Kombineret med at visse af stofferne kun langsomt nedbrydes i miljøet ... ja, så har



man den teoretiske cocktail, der gør, at de potentielt kan udgøre en miljørisiko.

Dokumenterede eksempler på miljøskader

Listen af dokumenterede eksempler på markante miljøskader forårsaget af veterinære lægemidler er kort. Det samme kan dog siges om en lang række grupper af industrikemikalier, hvilket med rette ikke afholder myndighederne fra at fastholde miljøkravene til godkendelsesproceduren. Endelig skal det også bemærkes, at der meget sjældent har været udført målrettede studier med henblik på at undersøge miljøeffekter af lægemidler, ligesom de som udgangspunkt ikke indgår i nationale overvågningsprogrammer.

Når der ikke er fundet effekter, kan det altså ikke udelukkes, at det skyldes, vi ikke har kigget ordentlig efter. Her skal kort nævnes tre områder, hvor det med sikkerhed vides eller formodes, at lægemidler til dyr har afstedkommet (lokale) miljøskader.

Dichlofenac

Diclofenac er et non-steroidt anti-inflammatorisk stof (NSAID), der gives til klovdyr for inflammationer, der stammer fra fx læsioner eller infektioner. Stoffet er ganske uskadeligt for de behandlede dyr. Problemet opstår i lande, hvor fritgående dyr, som af den ene eller anden grund ikke overlever, ædes af ådselsædere som fx gribbe. I gribbe dannes urinsyre, der aflejres i indvoldene som et tegn på nyresvigt, og fuglene dør. Mere end 20 millioner asiatiske gribbe som fx den hvidryggede grib (*Gyps bengalensis*) er døde på den baggrund (1). Siden 1992 er bestanden således faldet med mere end 99 %. I de døde og døende fugles indvolde finder man gigt- og lægemidlet diclofenac. Forsøg har fastslået, at gribbe ikke overlever, hvis de æder af kadavere fra dyr, der er behandlet med gængse doser af midlet.

Selv om eksemplet her ikke er direkte relevant i dansk sammenhæng, viser det med al tydelighed, at veterinære lægemidler kan have uforudsete dramatiske effekter i miljøet.

Cypermethrin

Cypermethrin er et velkendt insekticid med dokumenteret tilsigtede og utilsigtede effekter på insekter og krebsdyr. I 2004 brugte de engelske landmænd 26 millioner liter af de såkaldte *sheep dips* (fuldkropsbade for parasitfjernelse i fårepels) med cypermethrin med det resultat, at mere end 400 millioner liter forurenede vand skulle bortskaffes.

De engelske myndigheder forbød i 2006 brugen af cypermethrin i disse bade, efter de året forinden havde konstateret en lang række alvorlige miljøskader på vandløb (2, 3). Skaderne kunne opstå i forbindelse med forkert fjernelse af det brugte vand eller ved udsivning fra stedet til nærliggende vandløb. I 2004 var der således rapporteret 46 uheld, hvoraf et af dem dræbte mere end 5.000 af den yderst sjældne hvidfodet flodkrebs (*Austropotamobius pallipes*).

Ivermectin

Ivermectin er et antiparasitisk ormemiddel, som anvendes bredt til husdyr specielt i forbindelse med, at de sættes på græs. Adskillige undersøgelser har vist at ivermectin er stærkt giftigt overfor en række kokasseinsekter samt vandlevende organismer som fx krebsdyr. Effekter på den store dafnie er således konstateret helt ned til ét pg/L (4). En lang række undersøgelser har desuden vist, at så længe ivermectin udskilles af dyrene – og det kan dreje sig om måneder – vil kokasserne være giftige for de insekter, som bruger kokasserne til habitat for fødesøgning, æglægning eller opvækst. Dette kan lokalt have betydning for bestanden af kokasseinsekter, hvilket igen kan påvirke nedbrydningen af





kokasserne og evt. også fødegrundlaget for visse fugle eller flagermus. Således har et forbud for brugen af ivermectin på visse naturarealer i England medført en fremgang i bestanden af den sjældne flagermus stor hestekonæse (*Rhinolophus ferrumequinum*) (5, 6).

Vigtigste problemstillinger i Danmark

Ovenstående eksempler på dokumenterede miljøeffekter af lægemidler til dyr er alle taget fra udlandet. Et resultat, der kan skyldes, at problemerne er større uden for Danmarks grænser, men måske også at fokus på området i fx England er større hos presse og myndigheder.

Også i Danmark opstår der med jævne mellemrum mediedækning af en række spørgsmål i forhold til miljøeffekter af hjælpestoffer i landbruget. Det drejer sig fx om antibiotikaresistens, kobber som vækstfremmere og grisehormoner i vandløb og grundvand. Her skal kort refereres noget af den danske viden, som kan belyse disse problemstillinger.

Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistente bakterier kan i miljø-sammenhæng både være et problem i relation til, at resistente bakterier fra husdyrets afføring spredes til landbrugsjorden via gødskning med gylle og til at antibiotikarester i gyllen kan medføre resistensudvikling i jordens naturlige bakteriesamfund. To danske feltstudier har været med til at belyse dette emne (7, 8). I begge studier undersøgte man resistensudviklingen i landbrugsjorder månederne efter tilførsel af svinegylle med antibiotikarester. Senge-løv m.fl. (7) fandt en umiddelbar stigning i antallet af tetracyclinresistente bakteriestammer i de gyllebehandlede marker, som dog stort set faldt ned til det normale for baggrundsniveauet efter ca. 300 dage. Stigningen i resistens skyldes tilførslen af resistente bakterier og ikke en opbygning af resistente bakteriestammer i landbrugsjorden.

I et senere feltstudie viste Halling-Sørensen m.fl. (8) stort set det samme. Efter en

kortvarig stigning i antallet af tylosin- og chlortetracyclinresistente bakterier faldt antallet efter 150 dage til noget nær baggrundsniveauet, dog med en svag ikke-statistisk signifikant stigning i de tylosinresistente bakterier.

Hormoner

En række fund af deformede og tvekønnede fisk i danske ferskvandsområder har afstedkommet en række undersøgelser. Miljøstyrelsen har således gennem flere år igangsat en række undersøgelser, der skulle gøre os klogere på, om det skyldes problematiske stoffer i vandmiljøet. Den store kortlægning viste, at det formodentlig er naturlige østrogener, som er hovedårsagen til forekomsten af de tvekønnede fisk. Mennesker er den primære kilde til østrogener i vandmiljøet, idet østrogenerne hovedsageligt stammer fra spildevandet (9,10).

Undersøgelsen viste dog også sporadiske fund af østrogener i vandløb, der ikke er påvirket af spildevand. Det kan derfor ikke udelukkes, at der er et bidrag fra husdyr i landbruget. I takt med at flere og flere byer bliver dækket af moderne rensningsanlæg, som generelt er med til at fjerne østrogenerne fra spildevandet, kan det ikke udelukkes, at naturlige og medicinrede hormoner fra fx slagtesvin kan udgøre en større andel af de østrogener, vi vil finde i danske vandløb. Markforsøg har således vist, at når man anvender gylle som markgødning, så kan steroidøstrogener transporteres til drænen, der er placeret en meter under jordoverfladen (11). Resultaterne viste, at østrogener fra nedfældet gylle kan udvaskes og føres videre til vandmiljøet i koncentrationer, der overstiger effektgrænsen for, hvornår fisk forventes at blive feminiseret.

Mikronæringsstofferne kobber og zink

Mens der findes tætmaskede informationer om brugen af veterinære lægemidler i Danmark ikke mindst antibiotika, så er informationer yderst sparsomme, når det drejer sig om brugen af kobber og zink. Det har længe været kendt, at et ekstra tilskud af zink og kobber har en vækststimulerende

og diarréhæmmende effekt på smågrise, hvorfor de to metaller har været brugt gennem lang tid i en dosering, som langt overstiger dyrenes naturlige behov. Det årlige forbrug af kobbersulfat i Danmark til smågrise er således estimeret til at være ca. 600 tons (12), hvoraf en stor andel formodentlig havner på landbrugsjorden. Til sammenligning tilføres landbrugsjorden ca. 15 tons kobber årligt med spildevandsslam.

Der foreligger ingen systematiske undersøgelser af kobber og zinkindholdet i gylle fra svin. Enkelte mindre sporadiske undersøgelser tyder dog på, at indholdet er variabelt. Således viser to danske undersøgelser (13, 14) et gennemsnitlig indhold på 485 og 600 mg/kg af kobber og 752 og 900 mg/kg af zink, mens en anden undersøgelse (15) fandt et indhold på 448 og 981 mg kobber per kg i gylle fra svin, der var givet foder med et indhold af kobbersulfat på hhv. 90 og 165 mg/kg.

Analyser af jordprøver har da også vist markant forhøjet kobber- og zinkkoncentrationer (20-25 %) på marker, som jævnligt har modtaget husdyrgødning sammenlignet med marker, der kun modtog handelsgødning (16).

Kobber og zink er miljøfarlige metaller, som i mange andre henseender er forsøgt reguleret bl.a. for at begrænse udledninger til miljøet. Som eksempel kan nævnes slambekendtgørelsen, som har opstillet afskæringsværdier for kobber og zink samt indeholder et sæt jordkvalitetskriterier, som skal forhindre at spildevandsslam kommer ud på jorder, der i forvejen er tungmetalbelastede. Da det gennemsnitlige indhold af specielt kobber, men også zink, er markant lavere i spildevandsslam (286 og 689 mg/kg i 2005) end i husdyrgødning kan det virke paradoksalt, at der er fastsat afskæringsværdier for spildevandsslam og ikke for husdyrgødning. Specielt fordi der udbringes omtrent 50 gange mere husdyrgødning på vore landbrugsarealer. Det skal dog retfærdigvis nævnes, at de nævnte analyser ikke tyder på, at indholdet i gyllen ligger over de fastsatte afskæringsværdier for slam på 1.000 og 4.000 mg/kg for kobber og zink.



FOTO: COLOURBOX

Kobber- og antibiotikamultiresistens
Slutteligt skal det nævnes, at en række danske undersøgelser har vist, at der foreligger en risiko for, at der eksisterer et samspil mellem kobber- og antibiotikaresistens, hvilket yderligere problematiserer det (kombinerede) store forbrug af disse to stofgrupper hos slagtesvin. En forskningsgruppe fra Københavns Universitet (17, 18) har således vist, at kobberresistente bakterier isoleret fra såvel en kobbereksponeret landbrugsjord som en historisk langtidsforurennet grund var markant mere resistente overfor en række almindelige antibiotika. Det skal dog nævnes, at der i begge tilfælde var tale om bakteriestammer, som var isoleret fra jorder med et kobberindhold, som langt

oversteg de koncentrationer, som kan forventes på almindelige landbrugsjorder selv efter gentagne tilførsler af husdyrgødning.

Miljøsikring

Det er relevant at spørge, hvad gør myndighederne for at miljøsikre brugen af lægemidler til dyr? Ovenfor er skitseret nogle af de videnskabelige problemstillinger, som har vist sig relevante såvel internationalt som nationalt. De fleste af disse omhandler stoffer af ældre oprindelse, og som alle er godkendt før de gældende regler for godkendelse af lægemidler. Miljøevalueringer af lægemidler til dyr er af en relativ ny oprindelse, som bl.a. har været styret og igangsat fra EU. I Dan-

mark er det Lægemiddelstyrelsen, som styrer godkendelsesproceduren for lægemidler til dyr. Som udgangspunkt sker dette efter de anvisninger, der gives i EU. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)¹ indførte således et første sæt af godkendelsesregler relateret til miljøforhold i midten af 90'erne. Blandt andet på opfordring fra producenterne, som ønskede ens regler på området, blev de overordnede rammer for miljøevalueringer harmoniseret globalt (USA, EU og Japan) i regi af VICH². VICH har siden publiceret to guidelines relateret til miljøvurdering (GL 6 og GL 38). Da disse kun opstiller de overordnede rammer, har EMA i 2006 publiceret en teknisk anvisning, som er målrettet til europæiske forhold. Det vil

¹ EMA. European Medicines Agency

² International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.



være for vidt at gå i detaljer om de enkelte risikovurderingsmoduler og testkrav. I stedet henvises til de konkrete guidelines (19-21) eller mere populærvideenskabelige opsummeringer (22).

Generelt kan det dog siges, at risikovurderingen er opbygget over et målrettet, trinvist »stop-or-continue« koncept, hvor lægemiddelproducenterne kun bliver bedt om at fremskaffe de informationer, som er relevant for deres produkt, og hvor risiko-

vurderingen begynder med simple tests kombineret med store usikkerhedsfaktorer og herefter udbygges, såfremt der er fundet en risiko i forbindelse med de indledende undersøgelser. Principielt skal risici for jord, sediment, ferskvand og grundvand evalueres, hvis det vurderes, at produkterne har potentiale til at forurene disse. Hvis der sluttelig stadig er identificeret en miljörisiko ved produktet, skal der foretages en såkaldt risk-benefit eva-

luering, hvor de terapeutiske fordele sammenholdes med den fundne miljörisiko. Udfaldet af denne afgør, om produktet kan godkendes eller ej, idet det også overvejes, om der i produktresuméet (SPC- Summary of Product Characteristics) kan introduceres anbefalinger eller begrænsninger i brugen, som vil gavne miljøet. ■

Reference

1. Rhys E. Green, Ian Newton, Susanne Schultz, Andrew A. Cunningham, Martin Gilbert, Deborah J. Pain og Vibhu Prakash *Journal of Applied Ecology* 2004. Vol. 41: 793-800. Diclofenac poisoning as a cause of vulture declines across the Indian subcontinent
2. Environment Agency. United Kingdom. <http://www.environment-agency.gov.uk/news/116552.aspx>.
3. Buglife. The Invertebrate Conservation Trust. <http://www.buglife.org.uk/conservation/campaigns/pyrethroid>
4. Jeanne Garric, Bernard Vollat, Karen Duis, Alexandre Péry, Thomas Junker, Maria Ramil, Guido Fink, Thomas A. Terres. Effects of the parasiticide ivermectin on the cladoceran *Daphnia magna* and the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Chemosphere* 69:903-910
5. http://www.ask.com/wiki/Greater_Horseshoe_Bat
6. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/science/nature/427880.stm>
7. Gitte Sengeløv, Yvonne Agersø, Bent Halling-Sørensen, Suraj B Baloda, Jens S Andersen, Lars B Jensen. 2003. Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry *Environment International* 28:587-95.
8. Bent Halling-Sørensen, Anne-Marie Jacobsen, John Jensen, Gitte Sengeløv, Elvira Vaclavik, Flemming Ingerslev. 2005. Dissipation and effects of chlortetracycline and tylosin in two agricultural soils: A field-scale study in southern Denmark. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24: 802-810.
9. Miljøstyrelsen. 2005. Survey of Estrogenic Activity in the Danish Aquatic Environment, Part A", Miljøprojekt nr. 977.
10. Miljøstyrelsen 2006. Survey of Estrogenic Activity in the Danish Aquatic Environment, Part B", Miljøprojekt nr. 1007
11. Miljøstyrelsen 2006. Naturlige østrogener i vandmiljøet. *Miljønyt*.dk nr. 35, d.13. okt. 2006
12. Aarestrup FM, Hasman H, Jensen LB, Moreno M, Herrero IA, Domínguez L, Finn M, Franklin A. 2002. Antimicrobial resistance among enterococci from pigs in three European countries. *Appl. Environ. Microbiol.* 68: 4127-4129
13. H. B. Møller, H. S. Jensen, L. Tobiasen & M. N. Hansen (2007): Heavy Metal and Phosphorus Content of Fractions from Manure Treatment and Incineration. *Environmental Technology*, 28:12, 1403-1418.
14. Leif Knudsen, Erik Nørgaard. 1995. Sammensætning af svinegylle. Rapport fra Landbrugets Rådgivningscenter i Skejby
15. Hanne Maribo, Hanne Damgaard Poulsen. 1999. Tilsætning af uorganisk og organisk kobber til smågrisefoder. Landsudvalget for Svin og Videncenter for Svineproduktion, Den rullende Afprøvning. Meddelelse nr. 437, 12. August 1999.
16. Danmarks Jordbrugsforskning. 2005. Grøn viden – Markbrug nr. 315. Anvendelse af kobber og zink i svineproduktion og akkumulering i jorden.
17. Jeanette Berg, Maja K. Thorsen, Peter E. Holm, John Jensen, Ole Nybroe, Kristian K. Brandt. 2010. Cu Exposure under Field Conditions Co-selects for Antibiotic Resistance as Determined by a Novel Cultivation-Independent Bacterial Community Tolerance Assay. *Environmental Science and Technology* 44: 8724-8728.
18. Jeanette Berg, A. Tom-Petersen, Ole Nybroe. Copper amendment to agricultural soil selects for bacterial antibiotic resistance in the field. *Let. Appl. Microbiol.* 2005, 40, 146-151.
19. VICH. 2000. Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I) Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – Phase I. CVMP/VICH/592/98-FINAL.
20. VICH. 2003. GL 38 (Environmental impact assessment for veterinary medicinal products - Phase II, CVMP/VICH/790/03-Final).
21. EMA. 2005. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005 - Rev.1)).
22. Kristine A. Krogh, Gitte G. Anskjær, Bent Halling-Sørensen. 2010. Veterinære lægemidler i natur og miljø. Er miljörisikovurderingen god nok? *Lægemiddelforskning* 2010, side 52-54. Københavns Universitet.