



YOU'LL MAKE A KILLING



WONDER DRUG

E2000 ŽPaZ

Princip předběžné opatrnosti



Michal Bittner, Ph.D.

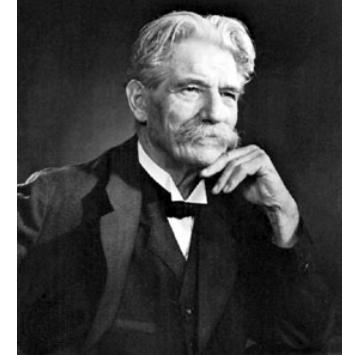
Centrum RECETOX
Přírodovědecká fakulta
Masarykova univerzita
Brno, Česko

Environmental Science Dpt.

Baylor University
Waco, Texas, USA

Historie

*„Lidé ztratili schopnost předvídat a předcházet...
... to skončí zničením země“*



A. Schweitzer (1875-1965)

- předvídat a předcházet rizikům však není vůbec snadné



When poll is active, respond at pollev.com/lindan443

Kdy se projeví dopady rizikové environmentální (eroze, ozónová díra, změna klimatu...)/zdravotní (kouření, alkohol, obžerství...) činnosti?

Dnes či do konce
volebního období

Za roky až
desetiletí



When poll is active, respond at pollev.com/lindan443

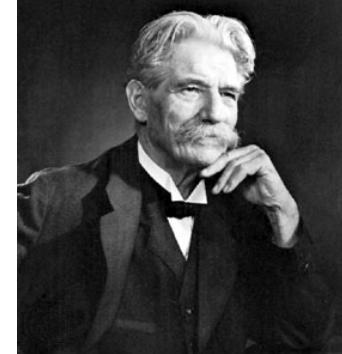
Kdy je potřeba přijmout a zaplatit opatření pro zamezení negativních dopadů rizikové činnosti?

Dnes, nejpozději
zítra

Zítra, ideálně až
příští vláda

Historie

*„Lidé ztratili schopnost předvídat a předcházet...
... to skončí zničením země“*

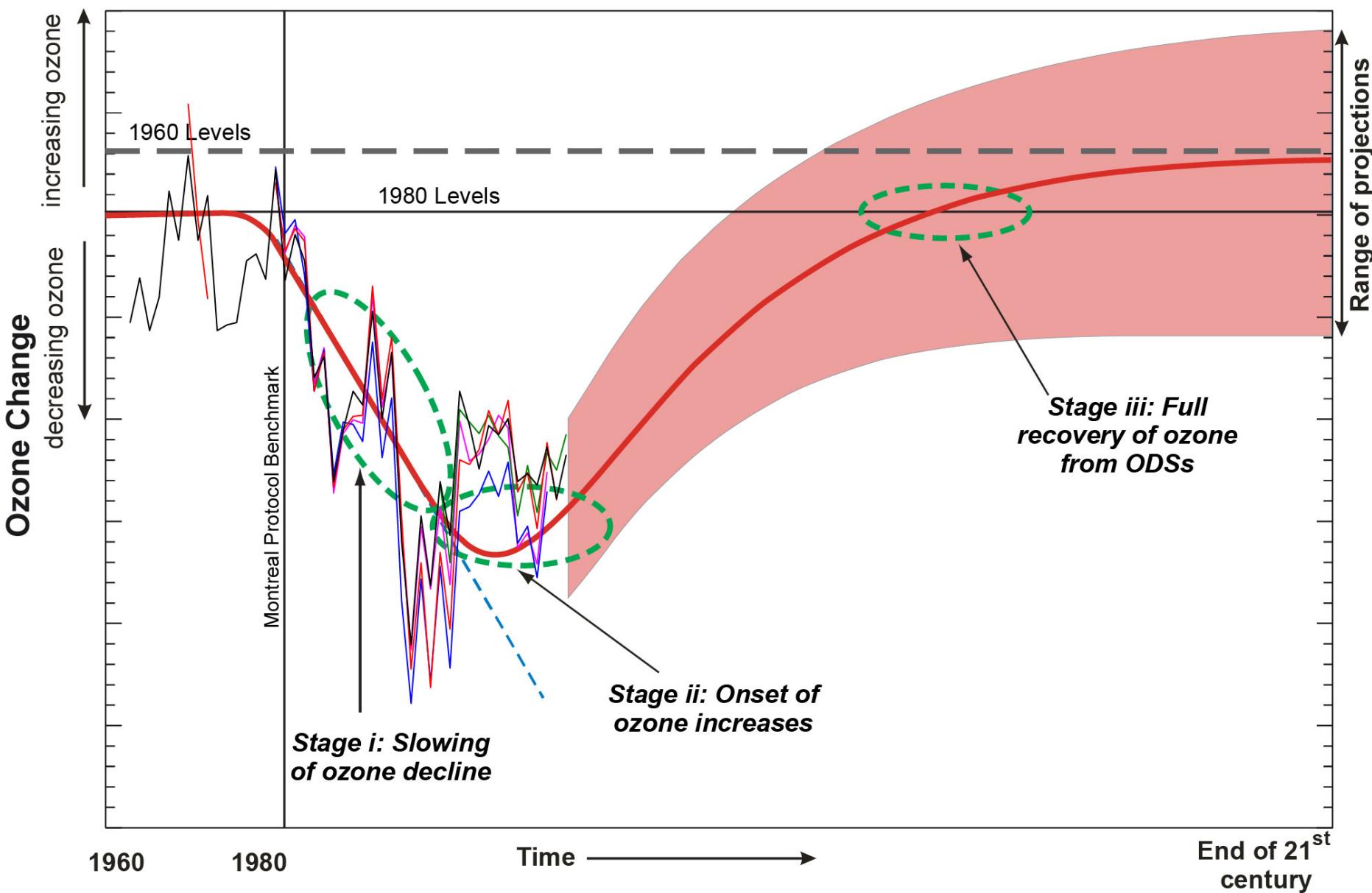


A. Schweitzer (1875-1965)

- předvídat a předcházet rizikům však není vůbec snadné
- obzvlášť zdravotní a environmentální dopady nějaké rizikové činnosti **se mohou projevit až v budoucnu**, ale **náklady na zamezení těchto rizik jsou skutečné a dnešní**
- předcházení pohromě však vyžaduje akci ještě před vážnými projevy škody, obzvlášť pokud k projevům poškození dochází se **zpožděním a nevratně**



Časová prodleva – ozón a jeho obnova





Princip předběžné opatrnosti

Precautionary principle

- účel - **snížit současná a budoucí rizika vyplývající z naší potenciálně rizikové činnosti**
- jak ale rozeznat rizikovou činnost?
- každou svou činností měníme aktuální stav věcí...



Princip předběžné opatrnosti

Precautionary principle

- účel - **snížit současná a budoucí rizika vyplývající z naší potenciálně rizikové činnosti**
- jak ale rozeznat rizikovou činnost?
- každou svou činností měníme aktuální stav věcí...
- **důležité je znát mez, za kterou je již změna stavu věcí nežádoucí až nevratná** (např. množství tox. l. v ŽP či v jídle, množství ryb, které můžeme ulovit, výška budovy z určitého materiálu, atd.)



Princip předběžné opatrnosti

Precautionary principle

- účel - **snížit současná a budoucí rizika vyplývající z naší potenciálně rizikové činnosti**
- jak ale rozeznat rizikovou činnost?
- každou svou činností měníme aktuální stav věcí...
- důležité je znát **mez**, za kterou je již **změna stavu věcí nežádoucí až nevratná** (např. množství tox. l. v ŽP či v jídle, množství ryb, které můžeme ulovit, výška budovy z určitého materiálu, atd.)
- **mez (únosnost prostředí) i rozsah změny stavu věcí je však často neznámý** – nutno poznat → **činnost vědců**

Princip předběžné opatrnosti

Precautionary principle

- jako jednotný koncept pro použití v env. oblasti se tento princip začal utvářet v '70 letech

Deklarace z Ria, 1992 (Earth Summit)



Zásada 15

Státy musejí za účelem ochrany životního prostředí přijímat podle svých schopností preventivní přístupy. **Tam, kde hrozí vážná nebo nenapravitelná škoda, nesmí být nedostatek vědecké jistoty zneužít pro odklad účinných opatření, která by mohla zabránit poškození životního prostředí.**



**Znáte nějakou mezinárodní úmluvu, v
jejímž jádru je princip předběžné
opatrnosti zakotven?**

The 'precautionary principle' in some international treaties and agreements

Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer, 1987

'Parties to this protocol... determined to protect the ozone layer by taking **precautionary measures** to control equitably total global emissions of substances that deplete it...'

Third North Sea Conference, 1990

'The participants... will continue to apply the **precautionary principle**, that is to take action to avoid potentially damaging impacts of substances that are persistent, toxic, and liable to bioaccumulate even where there is no scientific evidence to prove a causal link between emissions and effects.'

The Rio Declaration on Environment and Development, 1992

'In order to protect the environment the **Precautionary Approach** shall be widely applied by states according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation.'

Framework Convention on Climate Change, 1992

'The Parties should take **precautionary measures** to anticipate, prevent or minimise the causes of climate change and mitigate its adverse effects. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty should not be used as a reason for postponing such measures, taking into account that policies and measures to deal with climate change should be cost-effective so as to ensure global benefits at the lowest possible cost.'

Treaty on European Union (Maastricht Treaty), 1992

'Community policy on the environment... shall be based on the **precautionary principle** and on the principles that preventive actions should be taken, that the environmental damage should as a priority be rectified at source and that the polluter should pay.'

Cartagena Protocol on Biosafety, 2000

'In accordance with the **precautionary approach** the objective of this Protocol is to contribute to ensuring an adequate level of protection in the field of the safe transfer, handling and use of living modified organisms resulting from modern biotechnology that may have adverse effects on the conservation and sustainable use of biological diversity, taking also into account risks to human health, and specifically focusing on transboundary movements.'

Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) 2001

Precaution, including transparency and public participation, is operationalised throughout the treaty, with explicit references in the preamble, objective, provisions for adding POPs and determination of best available technologies. The objective states: 'Mindful of the **Precautionary Approach** as set forth in Principle 15 of the Rio Declaration on Environment and Development, the objective of this Convention is to protect human health and the environment from persistent organic pollutants.'

The 'precautionary principle' in some international treaties and agreements

Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer, 1987

'Parties to this protocol... determined to protect the ozone layer by taking **precautionary measures** to control equitably total global emissions of substances that deplete it...'

Third North Sea Conference, 1990

'The participants... will continue to apply the **precautionary principle**, that is to take action to avoid potentially damaging impacts of substances that are persistent, toxic, and liable to bioaccumulate even where there is no scientific evidence to prove a causal link between emissions and effects.'

The Rio Declaration on Environment and Development, 1992

'In order to protect the environment the **Precautionary Approach** shall be widely applied by states according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation.'

Framework Convention on Climate Change, 1992

'The Parties should take **precautionary measures** to anticipate, prevent or minimise the causes of climate change and mitigate its adverse effects. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty should not be used as a reason for postponing such measures, taking into account that policies and measures to deal with climate change should be cost-effective so as to ensure global benefits at the lowest possible cost.'

Treaty on European Union (Maastricht Treaty), 1992

'Community policy on the environment... shall be based on the **precautionary principle** and on the principles that preventive actions should be taken, that the environmental damage should as a priority be rectified at source and that the polluter should pay.'

Cartagena Protocol on Biosafety, 2000

'In accordance with the **precautionary approach** the objective of this Protocol is to contribute to ensuring an adequate level of protection in the field of the safe transfer, handling and use of living modified organisms resulting from modern biotechnology that may have adverse effects on the conservation and sustainable use of biological diversity, taking also into account risks to human health, and specifically focusing on transboundary movements.'

Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) 2001

Precaution, including transparency and public participation, is operationalised throughout the treaty, with explicit references in the preamble, objective, provisions for adding POPs and determination of best available technologies. The objective states: 'Mindful of the **Precautionary Approach** as set forth in Principle 15 of the Rio Declaration on Environment and Development, the objective of this Convention is to protect human health and the environment from persistent organic pollutants.'

Princip předběžné opatrnosti v legislativě EU

- použito v *Bílé knize o bezpečnosti potravin* (2000) a *Cartagenském protokolu o biologické bezpečnosti* (2000)





Tušíte, kdy se v EU používá princip předběžné opatrnosti?

Princip předběžné opatrnosti v legislativě EU

- použito v *Bílé knize o bezpečnosti potravin* (2000) a *Cartagenském protokolu o biologické bezpečnosti* (2000)
- kdy se v EU používá **princip předběžné opatrnosti?**
 - 1) tam, kde jsou **vědecké údaje nedostatečné, neprůkazné nebo nejisté**
 - 2) tam, kde z **předběžného vědeckého hodnocení vyplývá, že se lze důvodně obávat potenciálně nebezpečných vlivů na zdraví lidí, zvířat a rostlin**



Princip předběžné opatrnosti v legislativě EU

- **tři pravidla**, která je třeba ctít při uplatňování principu předběžné opatrnosti u konkrétních případů:
 - 1) komplexní vědecké vyhodnocení provedené nezávislým autoritativním subjektem s cílem stanovit **stupeň vědecké nejistoty**
 - 2) hodnocení potenciálních **rizik a následků** hrozících v případě, že se problém **nebude řešit**
 - 3) účast všech **zainteresovaných stran** (za podmínek maximální průhlednosti) na studiu možných opatření.



Princip předběžné opatrnosti v legislativě EU

EU uplatnila princip předběžné opatrnosti například v případě **geneticky modifikovaných organismů (GMO)**

- v roce 1999 vstoupilo v platnost moratorium na GMO



- od r. 2004 probíhá zdlouhavé schvalování GMO produktů





Případy ne/uplatnění principu předběžné opatrnosti

Londýn 1854

- vypuknutí **cholery** v určitých oblastech Londýna
- v té době prevládal **odborný názor**, že cholera vzniká ze špatného vzduch (teorie miasmat)
- *Vibrio cholerae* objeveno až 1884 (Robert Koch)



Případy ne/uplatnění principu předběžné opatrnosti



Londýn 1854

- vypuknutí **cholery** v určitých oblastech Londýna
- v té době prevládal **odborný názor**, že cholera vzniká ze špatného vzduch (teorie miasmat)
- *Vibrio cholerae* objeveno až 1884 (Robert Koch)
- **Dr. John Snow** měl teorii, že by zdrojem mohla být znečištěná voda (publikoval 1849)
- dle své mapky počtu nakažených cholerou usoudil, že by zdrojem mohla být **kontaminovaná voda** v určitých studních
- jeho chemický a mikroskopický rozbor však nic neodhalil









Londýn – 1854 – předběžné opatření

- na základě **korelace** mezi počtem nemocných a blízkosti dané pumpy (byť **rozbor nic neukázal**) nechal odstranit madlo
- počet nemocných se dále nešířil a začal **klesat** (naštvaní lidé museli začít brát vodu z vodovodu)





Londýn – 1854 – předběžné opatření

- na základě **korelace** mezi počtem nemocných a blízkosti dané pumpy (byť **rozbor nic neukázal**) nechal odstranit madlo
- počet nemocných se dále nešířil a začal **klesat** (naštvaní lidé museli začít brát vodu z vodovodu)

Znaky předběžné opatrnosti

- přítomnost značné míry **vědecké nejistoty** a nevědomosti
- bylo **známo nebezpečí** (nakažení cholerou), ale **nebyl znám původce** a mechanizmus šíření cholery
- dle „domněnky“ (používání kontam. vody) **vyvolána akce**





Jaké byly očekávány důsledky odstranění madla z pumpy?



Londýn – 1854 – předběžné opatření

- na základě **korelace** mezi počtem nemocných a blízkosti dané pumpy (byť **rozbor nic neukázal**) nechal odstranit madlo
- počet nemocných se dále nešířil a začal **klesat** (naštvaní lidé museli začít brát vodu z vodovodu)

Znaky předběžné opatrnosti

- přítomnost značné míry **vědecké nejistoty** a nevědomosti
- bylo **známo nebezpečí** (nakažení cholerou), ale **nebyl znám původce** a mechanizmus šíření cholery
- dle „domněnky“ (používání kontam. vody) **vyvolána akce**

Zvážení pro a proti před odstraněním madel

- **proti** - naštvaní lidé, že museli „zbytečně“ změnit svůj zvyk; **pro** - řada zachráněných životů





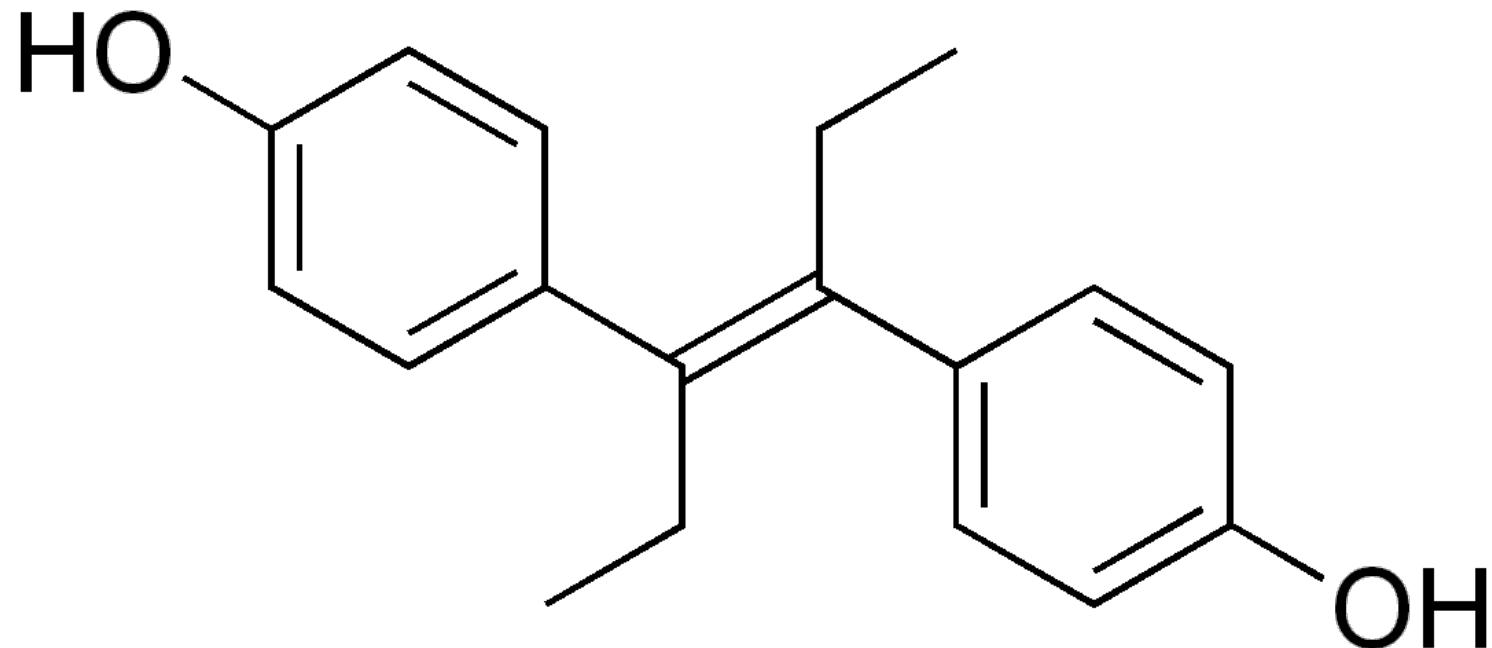
YOU'LL MAKE A KILLING



WONDER DRUG



Kauza Diethylstilbestrol (DES)



- 4,4'-(3E)-hex-3-ene-3,4-diyldiphenol
- syntetizován 1938
- syntetický nesteroidní estrogen



Co jsou estrogeny?

Start the presentation to see live content. For screen share software, share the entire screen. Get help at pollev.com/app



Použití

od r. 1941 **schváleno** pro léčbu:

- zánětů pochvy
- postmenopauzálních příznaků
- metastázujících forem rakoviny prostaty
- nízké hladiny estrogenů



Použití

od r. 1941 **schváleno** pro léčbu:

- zánětů pochvy
 - postmenopauzálních příznaků
 - metastázujících forem rakoviny prostaty
 - nízké hladiny estrogenů
-
- **bez schválení** používáno také pro předcházení potratům
(předepisováno těhotným s prognózou možného potratu)
 - k tomuto užití **schváleno** r. 1947





Použití

od r. 1941 **schváleno** pro léčbu:

- zánětů pochvy
 - postmenopauzálních příznaků
 - metastázujících forem rakoviny prostaty
 - nízké hladiny estrogenů
-
- **bez schválení** používáno také pro předcházení potratům (předepisováno těhotným s prognózou možného potratu)
 - k tomuto užití **schváleno** r. **1947**
-
- r. **1953** publikováno, že **DES je proti potratům neúčinný**
 - přesto do r. **1971** předepisováno jako prevence potratů (v Mexiku, Ugandě a Polsku až do začátku '90 let)



- a nejen jako
prevence potratů



Yes...

desPLEX®

to prevent **ABORTION, MISCARRIAGE and
PREMATURE LABOR**

*recommended for routine prophylaxis
in ALL pregnancies . . .*

96 per cent live delivery with **desPLEX**
in one series of 1200 patients⁴—
— bigger and stronger babies, too.^{cf. 1}

No gastric or other side effects with **desPLEX**
— in either high or low dosage^{3,4,5}

(Each **desPLEX** tablet starts with 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicrocrystallized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicrocrystallized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating to assure prompt help in emergencies. **desPLEX** tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the effectuation of estrogen.)

For further data and a generous
trial supply of **desPLEX**, write to:
Medical Director

REFERENCES

1. Canario, E. M., et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 65:1298, 1953.
2. Gilman, L., and Koplowitz, A.: N. Y. St. J. Med. 50:2823, 1950.
3. Karnovsky, K. J.: South. M. J. 45:1166, 1952.
4. Peña, E. F.: Med. Times 82:921, 1954; Am. J. Surg. 87:95, 1954.
5. Ross, J. W.: J. Nat. M. A. 43:20, 1951; 45:223, 1953.

GRANT CHEMICAL COMPANY, INC., Brooklyn 26, N.Y.



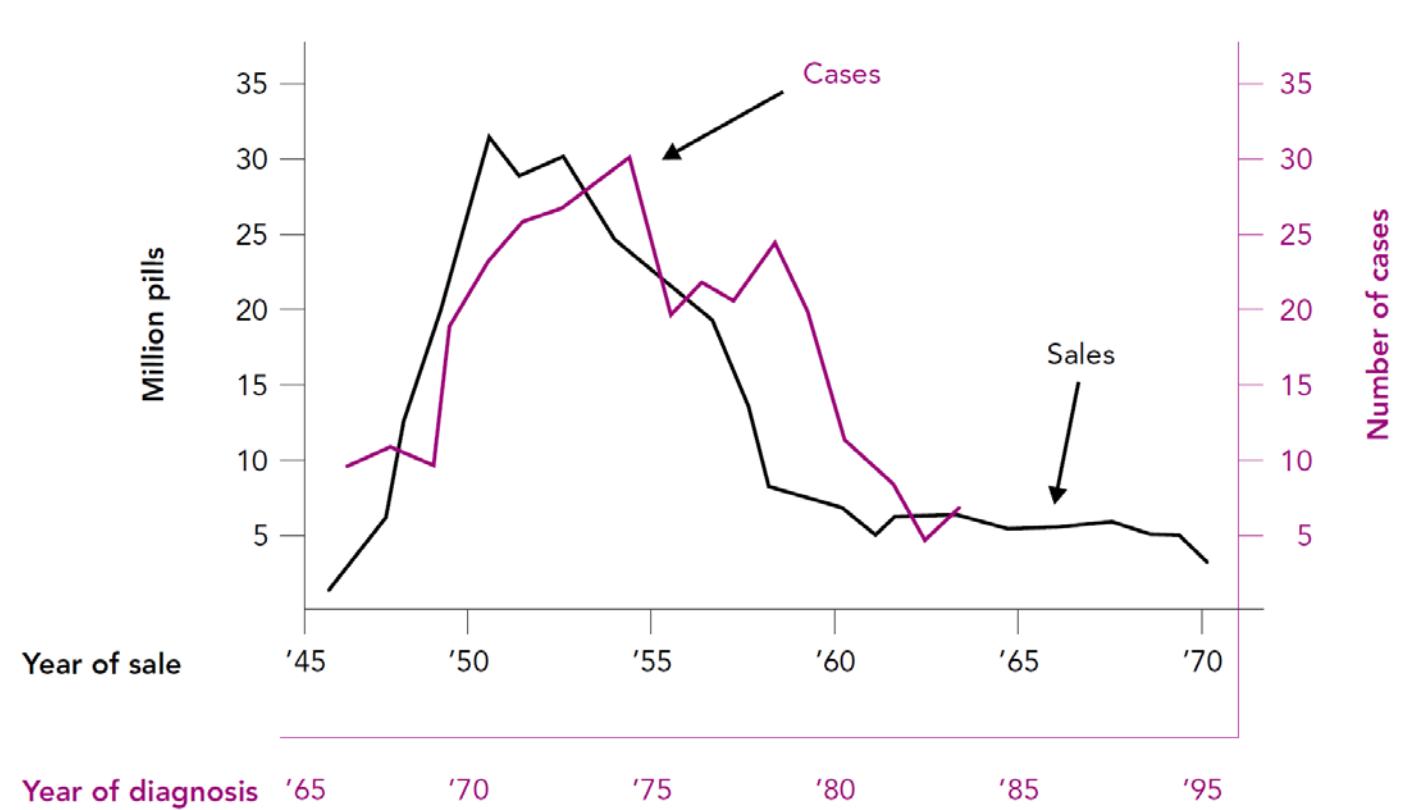
Toxicita

- r. 1970 zaznamenán vzácný druh **rakoviny dělohy** u osmi 20letých žen (do té doby u tak mladých nediagnostikován)
- 1971 zjištěno, že 7 z 8 bylo **exponováno DES in utero**
- za 7 měsíců FDA zakázal užívání DES těhotným

Market sales of 25 mg DES vs. cases of clear-cell cancer by year of diagnosis

Figure 8.1.

Source: D. Ibarreta and S. H. Swan

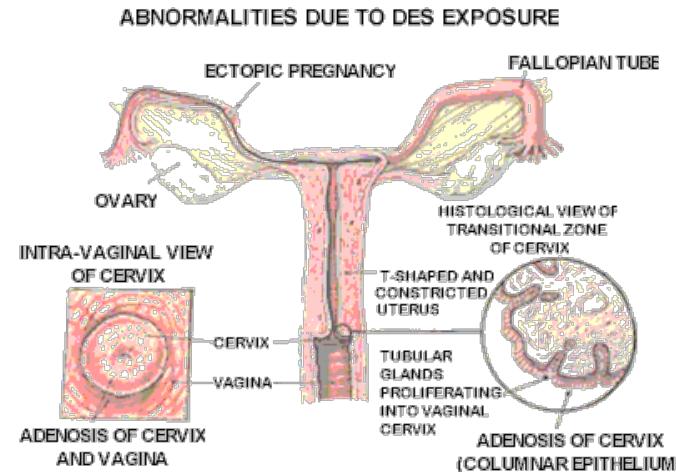




Toxicita

- při detailnějším vyšetření „DES-daughters“ zjištěno, že jsou **časté abnormality reprodukčního traktu** (x vzácný adenom):

- vaginální adenóza
- zúžení děložního čípku
- deformace dělohy



- **důsledky** – významně zvýšené riziko komplikací při těhotentsví „DES-daughters“, např. mimoděložní těhotenství, spontánní potraty, předčasné porody atd.

?

Rozsah expozice

Box 8.1. Use of DES to prevent miscarriage in Europe and the United States

Country	Period prescribed	Approximate number of pregnancies	Source: Direcks et al., 1991, unless otherwise indicated
Belgium	1950–65		
Czechoslovakia	1958–76	63 000	
France	1950–77	200 000 60 000-240 000	Pons et al., 1988 Direcks et al., 1991
Germany	–1977	200 000	
Ireland	1950–76		Wingfield, 1992
Italy	– 1960 (?)		
Netherlands	1947–75	189 000–378 000	Hanselaar et al., 1991
Norway	1948–72		Palmlund et al., 1993
Portugal	1960–70		
Spain	1953–77 (1983?)	25 000	Garcia-Alonso et al., 1988
United Kingdom	1940–71 (1973?)	7 000–8 000	Kinlen et al., 1974
United States	1943–71	2–6 million	Goldberg and Falcone, 1999



Jaká předběžná opatření mohla takové expozici zabránit?

- nebyly provedeny žádné testy chronické toxicity s DES (tyto testy v té době ještě nebyly používány)

Ale: Za prvé...

- 1) byly již známy první studie o rakovinotvorném potenciálu estrogenů (1933)
- 2) publikovány studie o nepříznivém účinku DES v testech na zvířatech (1941-1963)
- 3) pozorována temně zbarvená *areola* a *linea alba* u novorozeňat, kde matky užívaly DES (1945) poukazující na transplacentální expozici a estrogenní účinek

Jaká předběžná opatření mohla takové expozici zabránit?

- nebyly provedeny žádné testy chronické toxicity s DES (tyto testy v té době ještě nebyly používány)

Ale: Za prvé...

- 1) byly již známy první studie o rakovinotvorném potenciálu estrogenů (1933)
 - 2) publikovány studie o nepříznivém účinku DES v testech na zvířatech (1941-1963)
 - 3) pozorována temně zbarvená *areola* a *linea alba* u novorozeňat, kde matky užívaly DES (1945) poukazující na transplacentální expozici a estrogenní účinek
- tyto informace však nebyly brány vůbec v potaz**

Ale: Za druhé

- 1) u DES nebyl při uvedení na trh (užití proti potratům - 1947) prokázán **žádný významný účinek** (jen neprůkazné studie)
- pokud by bylo správně provedeno klinické srovnání účinnosti (v té době již známé), tak by se neúčinnost zjistila a **k žádné aféře s DES nemuselo dojít** (*Precautionary principle*)

The screenshot shows the homepage of DES Action. At the top, there is a navigation bar with links for Home, About DES, About Us, DES Mothers, DES Daughters, DES Sons, DES Grandchildren, LGBTQ+, and Resources. Below the navigation bar, there is a red banner with the text "DES ACTION IS A MEMBER-SUPPORTED NONPROFIT". To the right of the banner is a photograph of two women smiling. Further down the page, there is another photograph of an older woman smiling. On the right side of the page, there is a sidebar with buttons for JOIN, RENEW, and DONATE, and a search bar labeled "Search This Site".

První varování a následné akce - shrnutí

DES: early warnings and actions

1938	DES synthesised
1938	First report of increased cancer incidence in animals after DES administration
1939	First report of DES administered to patients
1942	Approval of DES by the American Council of Pharmacy and Chemistry
1942	First report of DES used for prevention of abortion
1947	US Food and Drug Administration (FDA) approves DES for the treatment of threatened or habitual abortion
1948	Use of DES increases following publication of large-scale study in the US
1953	First large placebo-controlled randomised trial shows DES ineffective in the prevention of miscarriage
1970	Published report of seven cases of vaginal clear-cell adenocarcinoma in young women
April 1971	Prenatal DES exposure is linked to vaginal clear-cell adenocarcinoma
November 1971	FDA withdraws approval of DES for use by pregnant women
1972	Registry of Clear-Cell Adenocarcinoma of the Genital Tract in Young Females is established
1978	Reanalysis of 1953 Dieckmann data shows that DES actually increased the risk of miscarriage and other adverse pregnancy outcomes
1985	Last reported use of DES by pregnant women world-wide

Poučení

- důkaz existence **dlouhodobých a skrytých změn** (přes více generací) v důsledku expozice hormonálně aktivním látkám
- nutná vysoká obezřetnost při expozici **těhotných horm. akt. l.**
- poučení, že nepřítomnost viditelných **teratogenních účinků** neznamená **nulovou reprodukční toxicitu**

Poučení

- důkaz existence dlouhodobých a skrytých změn (přes více generací) v důsledku expozice hormonálně aktivním látkám
- nutná vysoká obezřetnost při expozici těhotných horm. akt. l.
- poučení, že nepřítomnost viditelných teratogenních účinků neznamená nulovou reprodukční toxicitu
- DES představuje první transplacentální lidský karcinogen
- DES představuje nejjasnější důkaz endokrinní disruptce u lidí
- důrazné varování před důsledky narušení horm. systému průmyslovými xenobiotiky (byť je jejich hladina daleko nižší)

Princip předběžné opatrnosti

- při zpětném pohledu lze vidět podcenění **zdravotních rizik** (prodávání léku s rakovinotvorným potenciálem) a nepřítomnost předběžné opatrnosti v myšlení lidí
- i přes prokázání DES transplacentální karcinogen (zákaz použ. v USA – 1971) převládly **ekonomické zájmy** a v Evropě tak byl používán dalších 12 let (selhání regul. úřadů)

Princip předběžné opatrnosti

- při zpětném pohledu lze vidět podcenění **zdravotních rizik** (prodávání léku s rakovinotvorným potenciálem) a nepřítomnost předběžné opatrnosti v myšlení lidí
- i přes prokázání DES transplacentální karcinogen (zákaz použ. v USA – 1971) převládly **ekonomické zájmy** a v Evropě tak byl používán dalších 12 let (selhání regul. úřadů)
- pokud by **princip předběžné opatrnosti** byl respektován, pak by po prokázání neúčinnosti proti potratům (1953) po zvážení *risk/benefits* musel být ihned těhotným zakázán
- zde však zvítězil ekonomicky motivovaný ***Wait and see*** princip



Kdy (za jakých podmínek) je vhodné určitou aktivitu omezit s odvoláním na princip předběžné opatrnosti?

