

Jämförande bedömning av miljörisk vid användning av kortikosteroiderna betametason, budesonid, hydrokortison samt prednisolon

2020-09-27¹

¹ Uppdaterad 2024-10-16 avseende budesonid. Dels har nya kroniska effektdata på fisk inkluderats. Dels upptäcktes att C_{MAX} i blodplasma för budesonid baserades på dosering för lokal behandling i tarmen, vilket begränsar användbarheten av därifrån deriverat kritisk miljökoncentration (CEC-värde) för miljöriskbedömning. Riskbedömningen för budesonid är därför justerad. PEC/LOEC-värden i tabell 3 har också justerats.

Verkningsmekanismer

Betametason, budesonid, hydrokortison samt prednisolon är alla syntetiska glukokortikoider. Deras huvudsakliga effekt sker via bindning och aktivering av glukokortikoidreceptorer men de har också låg affinitet till progesteronreceptorn. Dessa receptorer är konserverade i alla ryggradsdjur inklusive fisk men saknas i ryggradslösa djur (t.ex. kräftdjur), alger m.m. (Gunnarsson et al, 2008)².

De undersökta kortikosteroiderna, som finns i Kloka listan 2021, används för en lång rad vitt skilda indikationer, såsom astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pseudokrupp, allergiska reaktioner, inflammatoriska tarm-, led- och ryggsjukdomar, psoriasis, eksem, postoperativ illamående, hormonbrist, extern otit m.m. För vissa av dessa indikationer används flera av de undersökta substanserna, för andra indikationer endast en. Doseringar och administrationsvägar skiljer sig i många fall åt både mellan de olika indikationerna och mellan substanserna. Exempelvis används budesonid primärt som inhalationssteroid och prednisolon i tablettform. I de flesta situationer är substanserna inte utbytbara ur ett kliniskt perspektiv, men i vissa fall kan utbyte vara möjligt. Det faller inte inom ramen för denna rapport att påvisa i vilka situationer utbyte mellan substanser kan vara aktuella ur ett kliniskt perspektiv. Det finns en rad andra glukokortikoider på den svenska marknaden som skulle kunna vara aktuella för utbyten i vissa fall, men de omfattas inte av denna utredning.

Exponeringsbedömning

Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige 2019 samt beräknade koncentrationer i recipient för renat avloppsvatten (10 gångers utspädning)

Substans	kg 2019	PEC ng/L
betametason	51	8
budesonid	74	11
hydrokortison	811	122
prednisolon	368	56

Försäljning i Sverige 2019 framgår av tabell 1 med högst försäljning av hydrokortison följt av prednisolon, räknat i kg. Försäljning per capita är snarlik i region Stockholm, förutom något lägre försäljning av prednisolon (ca 2/3 av försäljning per capita Sverige). Det påverkar dock inte bedömning/slutsatser nedan. Då varje substans används för en rad olika indikationer och med olika administrationssätt har varje substans flera DDD eller saknar DDD helt, t.ex. för topikal behandling, ett administrationssätt som dominerar för hydrokortison. Det är därför inte särskilt meningsfullt att försöka generalisera och jämföra DDD eller antal DDD för de olika glukokortikoiderna.

Glukokortikoider är, såsom alla steroidhormoner, relativt potenta läkemedel och administreras i förhållandevis låga doser (ofta runt 1 mg per dos, men som tidigare nämnts med stor variation). Trots att flera av substanserna är vanliga läkemedel är den försålda mängden i kg räknat, och därmed den predikterade miljökoncentrationen i ytvatten, inte särskilt hög. PEC är mellan 8 och 122 ng/L för de fyra undersökta substanserna. Generellt är steroidhormoner svåranalyserade i komplexa miljömatriser. Bra data över uppmätta koncentrationer är därför knapphändiga. En genomgång av den

² Gunnarsson et al, 2008 Environ Sci Technol. 42:5807.

tyska miljömyndigheten UBAs databas³ över rapporterade halter av läkemedel i miljön globalt gjordes i september 2020. Fokus på genomgången var på mätdata från renat avloppsvatten. För betametason fanns ett rapporterat värde (15 ng/L) från Schweiz. För budesonid fanns flera mätvärden, inklusive tre mätvärden från Sverige (28, 29 och 98 ng/L). Utöver de mätvärden från Sverige som finns upptagna i UBAs databas finns ytterligare exempel på detekterade halter i svenskt renat avloppsvatten (17–50 ng/L) från Fick et al (2015)⁴. I samma rapport rapporteras budesonid i svenska ytvatten (16–39 ng/L). Region Stockholm har under flera år analyserat budesonid i renat avloppsvatten från reningsverken i Bromma, Käppala och Henriksdal, men substansen har inte kunnat detekteras (kvantifieringsgräns 10 ng/L). För hydrokortison fanns i UBAs databas ett värde från Frankrike (229 ng/L) men det angavs som "cortisone" vilket väcker viss tveksamhet kring vad som egentligen är uppmätt. Hydrokortison anges dessutom vara lättnedbrytbart⁵. Prednisolon har inte detekterats i renat svenskt avloppsvatten enligt UBAs databas, men detektionsgränsen i de analyser som utförts var samtidigt relativt hög (50 ng/L). Stockholm vatten har analyserat prednisolon i renat avloppsvatten från reningsverken i Bromma och Henriksdal, men inte kunnat detektera substansen (detektionsgränser mellan 10 och 50 ng/L)⁶. I internationella studier rapporteras enligt UBAs databas två prover med detekterade halter i renat avloppsvatten, 5 respektive 1,7 ng/L. En nyligen publicerad kinesisk studie⁷ har analyserat ett mycket stort antal naturliga och syntetiska kortikosteroider i kinesiska ytvatten. Den visar på halter av betametason mellan 0,29 och 7,2 ng/L, budesonid mellan 0,34 och 48 ng/L samt prednisolon mellan 2,7 och 94 ng/L. Hydrokortison analyserades ej. Även om försäljningsdata för Kina inte är tillgängliga, kan denna studie ge en viss fingervisning om stabilitet i miljön och därmed den relativa förekomsten även i svenska vattendrag.

Sammantaget bedöms underlaget vara för knapphändigt för att kunna göra en kvantitativ jämförande miljöriskbedömning i svenska vattendrag med uppmätta koncentrationer som utgångspunkt. Exponering för hydrokortison är sannolikt försumbar då substansen bedöms lättnedbrytbar och tillförlitliga mätdata i miljön saknas helt.

Potential för farmakologiska effekter i vattenlevande biota enligt fiskplasmamodellen

Alla undersökta glukokortikoider är måttligt fettlösliga med ett logP mellan 1,4 och 2,5. Budesonid står ut som den mest fettlösliga substansen och därmed störst potential för biokoncentration. I Fass.se⁸ anges ett ännu högre logP för budesonid (3,3) än de värden som rapporteras i PubChem. Det finns en mängd C_{MAX} (HtPC)-värden rapporterade, varav en för varje substans är inkluderad i tabell 2. Lägst C_{MAX} förefaller budesonid ha (baserat på oral administrering med syfte att lokalt behandla inflammatorisk tarmsjukdom). Angivna HtPC reflekterar i stora drag den relativa affiniteten till glukokortikoidreceptorer^{9,10}. Det är dock svårt att göra helt rättvisa jämförelser från rapporterade C_{MAX}

³ <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>

⁴ Fick J et al, IVL report C 135 (2015).

⁵ Kugathas och Sumpter, 2011. Environ Sci Technol 45:2377–2383.

⁶ https://www.stockholmvattenochavfall.se/globalassets/pdf1/rapporter/avlopp/avloppsrening/lakemedelsrapport_slutrapport.pdf

⁷ Shen et al 2020. Env Internat 134:105278.

⁸ Fass.se, miljöinformation för Budesonid Teva Pharma

⁹ Issar et al 2006. Eur Respir J 27: 511–516

¹⁰ Daley-Yates, 2015. Br J Clin Pharmacol 80:372–380.

då dessa baserar sig på olika doser och administrationsätt. För inhalede steroider, där det primära syftet är att påverka andningsorganen, är dessutom cirkulerande plasmanivåer inget bra mått på potens. Samma gäller för peroral administration just när syftet är en lokal påverkan i tarmen, som för budesonid. Den osäkerhet som finns kring relevansen av HtPC överförs till beräkningen och användningen av kritisk miljökoncentration (CEC)¹¹. Denna är klart lägst för budesonid (159 ng/L), som ett resultat av högst potens (lägst HtPC) och högst potential för biokoncentration (högst logP). Notera dock att HtPC för budesonid inte är representativ för systemisk behandling, vilket tyder på att CEC-värdet överskattar risken (se dock nedan under riskbedömning baserad på effektstudier i fisk). För

Tabell 2. Fettlöslighet (logP), humanterapeutisk plasmakoncentration (C_{max}; HtPC), därifrån deriverad "Critical Environmental Concentration" (CEC).

Substans	CEC (ng L ⁻¹)	LogP använt	LogP (Fick)	logP (pubchem)	HtPC (µg mL ⁻¹)	Referens för HtPC
betametason	34 841	1,7	1,7	1,138-1,94	0,08	Petersen et al. Eur J Clin Pharmacol 1983; 25:643-650
budesonid	159	2,5	2,6	1,9-2,5	0,0014	Brunner et al. Br J Clin Pharmacol 2006. 61 (1):31-38
hydrokortison	202 484	1,6	-	1,6	0,393	Toothaker et al. 1982. J Pharm Sci . 71(5):573-6
prednisolon	360 554	1,4	1,4	1,62	0,5	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474

hydrokortison och prednisolon är CEC mycket höga, och CEC för betametason är cirka en tiopotens lägre. Inga studier har identifierats som studerar biokoncentration av någon av de undersökta substanserna i akvatisk biota.

Kugathas och Sumpter⁴ har gjort en jämförande studie över hur väl syntetiska glukokortikoider aktiverar glukokortikoidreceptorer i fisk. Sådana data skulle kunna användas som surrogat för HtPC för att beräkna relativa skillnader i CEC, då EC₅₀-värdena rimligen bör reflektera den koncentration i fisk som förväntas ge upphov till en farmakologisk respons. Rapporterade EC₅₀-värden för fiskreceptorn GR2 ligger ganska väl samlade mellan 0,77 och 1,22 nM för dessa fyra glukokortikoider vilket skulle kunna tolkas som att de har mycket snarlik affinitet till fiskarnas glukokortikoidreceptorer. Jämförande studier över affinitet till den humana glukokortikoidreceptorn visar emellertid på ett mycket större spann mellan olika syntetiska glukokortikoiders affinitet^{7,8}. Det förefaller därför något motsägelsefullt att de undersökta syntetiska glukokortikoiderna skulle ha nästan samma affinitet för fiskarnas receptorer, och ingen vikt har därför lagts till de rapporterade aktiviteterna från Kugathas och Sumpters studie. Fler dedikerade studier över bindning och aktivering till fiskreceptorer vore värdefullt.

Toxicitet och riskbedömning baserad på effektstudier inklusive receptoraktivering

Wikipharma¹² omfattar inga rapporter för de undersökta substanserna, förutom en studie med prednisolon och effekter på vattenloppor (mycket låg toxicitet¹³; Tabell 3). Fass saknar miljödata för hydrokortison och prednisolon, men innehåller miljödata för budesonid och betametason. För budesonid rapporteras endast akuttoxicitetsdata i fisk, och följaktligen är alla rapporterade effektnivåer i Fass.se mycket höga (mg/L-nivåer) och har begränsat värde för miljöriskbedömningen. För betametason angavs en kronisk toxicitet (32 dagar) för fisk på 52 µg/L (avser NOEC, data på LOEC

¹¹ Fick J et al, 2010. Regul Toxicol Pharmacol. 58:516.

¹² Wikipharma. www.wikipharma.org. Nedladdad september 2020.

¹³ DellaGreca et al, 2004. Chemosphere 54:629-637.

saknas). I en livscykelstudie med fisk som citeras i Fass-texten rapporterades ett NOEC för tillväxt om 7 ng/L för betametason (LOEC angavs ej). Det resulterade i en PEC/PNEC-kvot på över 10 och föranledde en klassificering av miljörisk som ”hög”. I en vetenskaplig publikation (Vestel et al, 2017)¹⁴ som beskriver samma experiment som den livscykelstudie som Fass-texten bygger på, påvisas en signifikant ökad dödlighet vid ca 800 ng/L (uppmätt koncentration) men inte vid lägre koncentrationer. Författarna rapporterar dock genomgående lägre vikt hos alla exponerade grupper i F1-generationen, även den lägsta (7 ng/L), jämfört med kontrollgruppen. Författarna medger att detta representerar en toxisk effekt av betametason, men av skäl som undertecknad inte förstår, väljer såväl Vestel et al som författarna av Fass-texten att bortse helt från dessa resultat vid riskbedömningen. Undertecknad menar att studien visar att betametason uppvisar toxiska effekter redan vid lägsta testade koncentration (7 ng/L) vilket utgör ett relevant LOEC, och att NOEC inte har kunnat etableras. Det bör noteras att studien är finansierad och författad av ett läkemedelsföretag (Merck). I en studie av Willi et al (2019)¹⁵ rapporteras dos-respons-beroende effekter av betametason på muskelkontraktioner och hjärtfrekvens i fisk redan vid lägsta testade koncentration (110 ng/L).

Efter denna rapports färdigställande har europeiska läkemedelsmyndigheten EMA publicerat delvis uppdaterade miljödata för produkten Jorveza (budesonid)¹⁶ i samband med utvidgad indikation. Där framgår att 28 dagars exponering av zebrafisk för 100 ng/L leder till signifikant ökad dödlighet (LOEC) och NOEC rapporteras vara 32 ng/L. Det framgår inte om det fanns effekter på t ex längdtillväxt (som föreföll vara ett mer känsligt mått för betametason enligt ovan).

Tabell 3. Lägsta observerade effektkoncentration (LOEC) samt riskkvoter baserade på predikterade koncentrationer i ytvatten eller uppmätta koncentrationer i renat avloppsvatten (PEC och MEC; Tabell 1) relativt NOEC eller CEC (Tabell 2). Antalet olika studier som refereras till i Wikipharma¹⁷ är inkluderat för att ge en översiktlig bild av hur välstuderad (eller ej) varje substans är.

Substans	LOEC (ng/L)	riskkvot (%)				Wiki- pharma refs.	Referenser för LOEC-värden
		MEC x 0,1/CEC	PEC/CEC	MEC x 0,1/ LOEC	PEC/LOEC		
betametason	7	-	0,0223	-	110,8	0	Vestel et al 2017. Human and Ecological Risk Assessment 23:879-894
budesonid	100	-	7,0501	-	11,2	0	EMA variation report for Jorveza. EMA/199925/2020 ¹⁶
hydrokortison		-	0,0604	-	-	0	
prednisolon	32 000	-	0,0154	-	0,2	1	DellaGreca et al, 2004. Chemosphere 54:629-637

I den omfattande kinesiska screeningen av olika glukokortikoider⁵ presenterades också en miljöriskbedömning där man viktat uppmätta halter mot de olika steroidernas potens mot den humana glukokortikoidreceptorn. Utan viktning mot potens dominerade naturliga kortikosteroider och prednisolon, men när hänsyn togs till potens var budesonid och klobetasolpropionat de som dominerade. Utan hänsyn taget till eventuella skillnader i försäljning mellan Kina och Sverige, substansernas olika biokoncentrationspotential från vatten till fisk, och den osäkerhet som finns kring hur man kan översätta deras relativa potens från humanreceptorer till fiskreceptorer, så tyder den kinesiska analysen på att budesonid är en av de glukokortikoider som har högst miljörisk. Det stärks också av såväl PEC som uppmätta koncentrationer i svenskt avloppsvatten och ytvatten inte är långt under LOEC för dödlighet hos fisk. Även om lägsta LOEC är ännu lägre för betametason så skall man

¹⁴ Vestel et al 2017. Human and Ecological Risk Assessment 23:879–894.

¹⁵ Willi et al 2019. Sci Tot Env 672: 183–191.

¹⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jorveza-004655-x-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

¹⁷ http://www.wikipharma.org/api_data.asp

komma ihåg att de baseras på olika utfallsmått med olika allvarlighetsgrad (tillväxt mot dödlighet). Baserad på samma utfallsmått (dödlighet) är budesonid mer potent i fisk än vad betametason är. Det förefaller rimligt baserat på att budesonid dels är mer fettlösligt än betametason och därmed har större biokoncentrationspotential, dels har en högre affinitet till glukokortikoidreceptorn än vad betametason har⁷.

Sammanfattning riskbedömning och konklusioner

Även om såväl exponeringsdata som effektdata är bristfälliga för hydrokortison och prednisolon saknas starka indikationer på miljörisk för dessa två substanser. Tvärtom tyder fiskplasmamodellen och rapporterade halter i miljön på låg risk.

De halter av betametason som uppmätts i ytvatten på flera lokaler i Kina (och i Schweiz) överskrider nivåer som visats hämma tillväxt hos fisk. Även PEC i Sverige överskrider dessa nivåer. Risken för betametason anses därför hög.

Såväl PEC som uppmätta halter i ytvatten och renat kommunalt avloppsvatten i Sverige ligger relativt nära de nivåer som visats öka dödlighet hos fisk efter 28 dagars exponering. Därför bedöms miljörisken med budesonid som hög till mycket hög.

Rekommendation

Användning av såväl betametason som budesonid utgör en miljörisk, och utbyte mot syntetiska glukokortikoider med lägre miljörisk är att förordas i de fall det är möjligt ur ett kliniskt perspektiv. Hydrokortison och prednisolon har en lägre miljörisk men utgör sällan medicinskt utbytbara alternativ till betametason och budesonid. Notera att motsvarande miljöriskbedömningar inte har gjorts för övriga syntetiska glukokortikoider som finns på svenska marknaden, och som möjligen skulle kunna utgöra utbytesalternativ. Inga åtgärder förordas m.a.p. utbyte av hydrokortison och prednisolon då användningen av dessa utgör en låg miljörisk givet dagens kunskapsläge.

Not: Bedömningen syftar primärt till att klassa relativa risker mellan användning av de aktuella substanserna, inte absolut risknivå i miljön. Bedömningen är huvudsakligen sammanställd av Professor Joakim Larsson på uppdrag av Goodpoint AB. Även om det är en expertbedömning med syfte att beakta och sammanväga relevant litteratur så är informationen inte nödvändigtvis heltäckande eller fullständig.