

**Rapporten är beställd av Region Stockholm. Citera gärna innehållet i rapporten men uppge alltid källan. Även kopiering av sidor i rapporten är tillåtet förutsatt att källan anges och att spridning inte sker i kommersiellt syfte. Återgivning av bilder, foto, figurer och tabeller (digitalt eller analogt) är inte tillåtet utan särskilt medgivande. Slutsatserna i rapporten är konsultens egna och speglar inte nödvändigtvis Region Stockholms uppfattning.**

**Jämförande bedömning av miljörisk vid användning av angiotensin  
II-antagonisterna kandesartan, losartan, valsartan, irbesartan,  
eprosartan samt telmisartan**

**2019-07-01**

Bedömningen är en expansion och uppdatering av tidigare bedömningar av kandesartan  
samt irbesartan och losartan, och ersätter därmed dessa

## Verkningsmekanism

Kandesartan, losartan, valsartan, irbesartan, eprosartan samt telmisartan är alla läkemedel mot bland annat högt blodtryck och verkar som antagonister till angiotensin II AT<sub>1</sub> receptorn (angiotensinreceptorblockerare). Kandesartan administreras oralt som en prodrug, kandesartancilexetil. Övriga administreras som aktiva substanser. Förutom moderssubstanserna är en karboxylsyrametabolit av losartan (E3174) också aktiv.

## Exponeringsbedömning

Vid beräkning av försäljning och PEC har även kombinationspreparat inkluderats. Molekylvikt för kandesartan är 72,1% av prodrugen kandesartancilexetil. DDD och försäljning av kandesartancilexetil har därför justerats för att reflektera den aktiva substansen som är den relevanta ur ett miljöriskperspektiv (Tabell 1). Av en administrerad dos losartan omvandlas ca 14% till den aktiva metaboliten E3174 som har 10 till 40 gånger så hög aktivitet som losartan i människa (Sica et al, 2005). Metabolismen till E3174 har tagits hänsyn till i exponeringsbedömningen och en separat bedömning av E3174 har gjorts.

Man kan notera att försäljningen av kandesartan (Atacand m fl generika) och losartan (Cozaar m fl generika) dominerar stort i Sverige m a p antal försålda DDD (gäller även i Region Stockholm). Dock är DDD för kandesartan så mycket lägre än övriga att PEC hamnar i nivå med valsartan (Diovan m fl generika) och irbesartan (Aprovel m fl generika).

**Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige för undersökta angiotensinreceptorblockerare 2018, predikterad miljökoncentration (PEC), uppmätta koncentrationer (MEC) och avskiljningsgrad i Region Stockholms mätserie av orenat/renat kommunalt avloppsvatten 2004-2015 samt mätningar (maxhalter) i orenat avloppsvatten (IN Max NV-screen), renat avloppsvatten (UT Max NV-screen) respektive ytvatten (YT Max NV-screen) i Naturvårdsverkets nationella övervakningsrapporter.**

Substans	Försäljning 2018	DDD	DDD 2018	PEC	MEC Max	typisk	IN Max	UT Max	YT Max
	(kg)	(g)	riket	(ng/L)	effluent, ng/L	avskiljningsgrad	NV-screen	NV-screen	NV-screen
					SLL series*	%, SLL series	(ng/L)	(ng/L)	(ng/L)
kandesartan*	1 153	0,008	166 937 067	175	-	-	-	-	-
losartan	10 092	0,05	175 811 395	1 321	1 200	67	-	-	-
valsartan	1 559	0,08	14 411 685	237	-	-	-	-	-
irbesartan	1 617	0,15	8 949 223	246	371	33	2 600	1 100	430
eprosartan	118	0,6	197 078	18	150	73	1 700	870	35
telmisartan	84	0,04	1 711 668	13	59	69	1 400	250	110
E3174 (losartanmetabolit)	-	NA	NA	215	-	-	-	-	-

\* kandesartan administreras som prodrug (kandesartan cilexetil). Försäljning och PEC är justerade så att de reflekterar den aktiva substansen.  
 PEC för E3174 har genererats genom att använda 14% av försäljningen av losartan för att reflektera typisk omvandling i kroppen  
 PEC för losartan har genererats genom att använda 86% av försäljning som indata (exkluderat den del som metaboliseras till E3174)  
 "-" = ej analyserat; NA= ej tillämpligt

I linje med högst PEC är också losartan den angiotensinreceptorblockerare som detekterats i högst koncentrationer i renat svenskt avloppsvatten. Irbesartan detekteras i nästan lika höga halter i renat avloppsvatten, och irbesartan är den substans som detekterats i högst halter i svenska ytvatten (Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram, 2014 och 2015; SLLs interna mätserie). Det är oklart varför eprosartan i flera fall uppmätts i ganska mycket högre halter i avloppsvatten än vad som

kan beräknas utifrån försäljning. Delvis kan det ha att göra med mätningarna i avloppsvatten gjordes för några år sedan när försäljningen var något högre. Inga mätningar i svenska ytvatten förefaller ha rapporterats för varken kandesartan, valsartan eller E3174. Stockholm vatten har uppmätt enstaka ng/L av losartan i en gradient utanför Stockholm (Wahlberg et al, 2010).

För att få en lite bredare bild av exponeringen har en studie från Spanien och en från Tyskland inkluderats. Visserligen skiljer försäljningen sig åt mellan länderna, men det är sannolikt ingen dramatisk skillnad m a p substansernas förmåga att passera reningsverken. Den spanska studien visar på klart högst koncentrationer av irbesartan i såväl renat avloppsvatten som ytvatten, ca 3 ggr högre än i Sverige. Irbesartan har också detekterats i dricksvatten i Sverige i halter upp till 2,8 ng/L vilket reflekterar substansens persistens (Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram, 2014). Inte heller i labbstudier är irbesartan mikrobiologiskt lättnedbrytbart (Aprovel, fass.se). I den tyska studien uppmättes generellt högre halter av alla angiotensinreceptorblockerare, förutom irbesartan som låg i nivå med svenska och spanska data (Tabell 2).

**Tabell 2. Rapporterade uppmätta halter av angiotensinreceptorblockerare från en spansk och en tysk studie, för jämförelse med svenska data i Tabell 1.**

Substans	Spanien*	Spanien*	Tyskland#	Tyskland#
	MEC effluent (ng/L)	MEC ytvatten (ng/L)	MEC effluent (ng/L)	MEC ytvatten (ng/L)
kandesartan	-	-	820	1 100
losartan	14	ND	450	120
valsartan	403	ND	6 000	770
irbesartan	3 639	1 161	2 600	800
eprosartan	691	174	6 500	280
telmisartan	1 771	341	1 400	700
E3174 (losartanmetabolit)	-	-	-	-
MEC=uppmätt koncentration				
*Solagaistua L, 2018. Aquatic Toxicology 203:159-171				
#Bayer A, 2014. Environ Sci Pollut Res Int. 21:10830-9				
"- " = ej analyserat				

Irbesartan förefaller vara den angiotensinreceptorblockerare som har lägst avskiljningsgrad i reningsverk enligt de svenska undersökningarna, men svenska data saknas för kandesartan och valsartan. Den tyska studien (Bayer et al, 2014) visade att kandesartan har en mycket låg avskiljningsgrad (19%), medan valsartan eliminerades till 96% i genomsnitt.

### Potential för farmakologiska effekter i vattenlevande biota enligt fiskplasmamodellen

Måltavlan för alla undersökta substanser (angiotensin II AT<sub>1</sub> receptorn) är konserverad i ryggradsdjur men inte i ryggradslösa djur, alger mm (Gunnarsson et al, 2008). Fisk utgör således en särskilt utsatt grupp för påverkan. Ekotoxstudier som baseras på ryggradslösa djur eller alger kan av samma skäl inte anses särskilt relevanta och riskerar att leda till en underskattning av miljörisken.

Fiskplasmamodellen har applicerats för alla undersökta substanser (Fick et al, 2010a). Karboxylsyrametaboliten av losartan (E3174) har betydligt högre aktivitet än losartan själv, och C<sub>max</sub> för E3174 är dessutom högre än för losartan. Eftersom den kliniska effekten därmed primärt kan tillräknas E3174 överskattas sannolikt miljörisken stort om man baserar bedömningen på C<sub>max</sub> för losartan hos människa.

Det är slående att läkemedelsföretagen i Fass genomgående rapporterar mycket låga logP värden, när alla andra undersökta källor rapporterar långt större fettlöslighet (=större sannolikhet för biokoncentration och därmed högre miljörisk) (Tabell 3). De flesta angiotensinreceptorblockerare har ett logP kring 4 vilket sannolikt är ett "idealiskt" dåligt logP m a p miljörisk. Substans med ännu högre logP har visserligen ännu högre potential att biokoncentrera, men samtidigt tenderar substanser med mycket högt logP att i stort sett helt hamna i slam-/partikel-fasen, och exponeringen för t ex fisk via vatten begränsas därmed. Samtidigt är ett logP kring 4 tillräckligt högt för att "tillåta" en ganska stor biokoncentration i biota.

**Tabell 3. Fettlöslighet för undersökta angiotensinreceptorblockerare (uttryckt som logP vid pH 7) från Fass eller olika källor i PubChem samt det värde som använts (logP) för att beräkna kritisk miljökoncentration (CEC), d v s den koncentration som förväntas ge upphov till motsvarande en humanterapeutisk plasmakoncentration (HtPC, beräknad på Cmax) i exponerad fisk.**

Substans	CEC (ng L <sup>-1</sup> )	LogP (för CEC)	logP (pubchem)	log P Fass (µg mL <sup>-1</sup> )	HtPC	Referens för HtPC
kandesartan	230	4,79	4,1; 4,79; 6,1	-0,68	0,095	Hoogkamer JF et al, Eur J Clin Pharmacol. 1998 54(4):341-5
losartan	1824	4	4,01; 4,3; 6,1	1,2	0,2	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
valsartan	14292	3,6	1,499; 4,0; 5,8	1,2	0,8	Prasad et al. Clin Drug Invest 1997; 13:207-214
irbesartan	51	5,3	4,1; 5,3; 6	1,13	0,05	Flanagan RJ. Ann Clin Biochem 1998; 35:261-7
eprosartan	2755	4,5	3,9; 4,5; 6,37	-	0,7	Martin DE et al, J Clin Pharmacol. 1998 Feb;38(2):129-37.
telmisartan	0,5	7,7	6,9; 7,7; 8,42	3,5*	0,028	#Stangier J et al, J Int Med Res. 2000 Jul-Aug;28(4):149-67.
E3174 (losartanmetabolit)	667	5	5	-	0,393	Sasaki M et al, J Clin Pharmacol. 1996, 36(5):403-8.
* uppmätt vid pH 4,3. BCF i fisk rapporteras till 5 (telmisartan (Telmark, fass.se))						
#Cmax baserat på 20mg upprepad oral administration						

Telmisartan har ett exceptionellt högt logP (6,9-8,42 enligt olika bedömningar). Det talar för en mycket hög potential för biokoncentration, och med ett lågt Cmax ger det ett mycket lågt CEC-värde (0,5 ng/L). Som framgår av de svenska, tyska och spanska studierna (tabell 1 och 2) når telmisartan vattenmiljön i mycket högre halter än så, vilket skulle tyda på hög risk för farmakologisk påverkan av fisk. En studie om biokoncentration av telmisartan i regnbåge exponerad för renat avloppsvatten från tre svenska städer visar dock en helt annan bild (Fick et al, 2010b). Inget telmisartan återfanns i fiskarnas blodplasma trots halter på upp till 191 ng/L i det renade avloppsvattnet (Fick et al, 2010b). Även i miljöriskbedömningen för telmisartan (Telmark, fass.se) anges en mycket måttlig (5 ggr) biokoncentration för telmisartan. Den enkla teoretiska modellen för biokoncentration, baserad enbart på logP, fungerar uppenbarligen inte för telmisartan, utan överskattar risken radikalt för denna mycket fettlösliga substans, vilket Fick et al (2010b) också konstaterade.

**Tabell 4. Lägsta observerade effektkoncentrationer (LOEC) av bedömd god kvalitet för undersökta angiotensinreceptorblockerare, samt riskkvoter baserade på predikterad miljökoncentration (PEC) och LOEC samt PEC mot kritisk miljökoncentration (CEC) enligt fiskplasmamodellen. Antal referenser till studier av effekter på akvatiska organismer i Wikipharma ([www.wikipharma.org](http://www.wikipharma.org)) är också indikerade.**

Substans	LOEC (ng/L)	riskkvot (%)	riskkvot (%)	antal	referenser
	trovärdig	(PEC/LOEC)	(PEC/CEC)	ref.	(för LOEC-värden)
kandesartan	56 000 000	0,000003	0,764	0	Miljöinfo för Atacand, fass.se
losartan	1 560 000	0,000847	0,724	1	Godoy AA et al, 2015.Ecotoxicology 24:1112–1123
valsartan	85 000 000	0,000003	0,017	1	Beyer A et al, 2014. Environ Sci Pollut Res 21:10830–10839
irbesartan	23 000 000	0,000011	4,799	0	Miljöinfo för Aprovel, fass.se
eprosartan	-	-	0,007	0	
telmisartan	-	-	25,151	0	
E3174 (losartanmetabolit)	-	-	0,322	0	
"- " = data saknas					

Effektstudier av såväl kandesartan, losartan, valsartan och irbesartan visar på låg toxicitet (>1mg/L) i vattenlevande organismer, inklusive studier av tillväxt och överlevnad i 28-32 dygns tester med fisk (se referenser i Tabell 4). Studier saknas dock på reproduktion liksom studier som specifikt adresserar läkemedlens förväntade verkningsmekanismer, liksom data för eprosartan, telmisartan och E3174.

Riskkvoter mellan predikterad exponering (PEC) och ekotoxdata visar genomgående på låg risk för de fyra substanser där ekotoxdata finns tillgänglig (Tabell 4).

Riskkvoter baserade på PEC mot CEC visar på en betydande risk för farmakologisk påverkan av telmisartan och irbesartan, en riskkvot strax under 1 för kandesartan, losartan och E3174 samt lägre risk för valsartan och eprosartan. Om man i stället skulle utgå från MEC i renat avloppsvatten (utspätt 10 ggr) eller uppmätta halter i ytvatten (tabell 1) så kvarstår riskbilden i stora drag. Som nämnts ovan är riskbedömning baserad på CEC för losartan sannolikt inte särskilt relevant (överskattar risk), men karboxylsyrametaboliten av losartan (E3174) uppvisar en snarlik riskkvot. För E3174 saknas dock MEC helt varför bedömningen är mer osäker. För telmisartan överskattas risken för biokoncentration dramatiskt utifrån dess fettlöslighet (Fick et al, 2010), vilket också lyfts ovan. Då faktiska data på biokoncentration i fisk är mycket mer relevanta än en teoretisk bedömning av biokoncentration tyder detta på låg risk för telmisartan.

Irbesartan, som också har en hög PEC/MEC-kvot, har å andra sidan detekterats i muskel från abborre i svenska vattendrag i halter upp till 1,3 µg/kg. Den högsta uppmätta koncentrationen i fiskmuskel är ca 40 gånger lägre än den terapeutiska plasmakoncentration (Cmax) som rapporteras hos människa (50 µg/L; Flanagan, 1998). Det ger en viss, men inte helt betryggande marginal.

### Sammanfattning

Angiotensinreceptorblockerare är relativt stabila och kan nå vattenmiljön i koncentrationer som är högre än för många andra läkemedel. De är alla fettlösliga vilket tyder på hög potential för biokoncentration i biota, vilket dokumenterats för irbesartan, emedan telmisartan inte biok koncentrerar i proportion till dess mycket höga fettlöslighet. För övriga substanser saknas biokoncentrationsdata. Måltavlan är konserverad i fisk men inte ryggradslösa djur och alger.

Tillväxtstudier (28-32 dagar) på fisk för fyra av substanserna (kandesartan, losartan, valsartan, irbesartan) visar dock på låg toxicitet, men mekanismbaserad effektdata saknas helt för alla.

Baserat på ovanstående kan ingen av angiotensinreceptorblockarna tillskrivas "hög" miljörisk, samtidigt sticker irbesartan ut som en substans med högre risk än övriga, givet de data som finns tillgänglig. Försäljningen av irbesartan är låg i relation till kandesartan och losartan. 2018 förskrevs drygt 18 gånger mer losartan än irbesartan och drygt 18 gånger mer kandesartan än irbesartan i Sverige (i DDD räknat, exkluderat kombinationspreparat) (Tabell 1). Om irbesartan genomgående byttes ut mot losartan eller kandesartan skulle därför sannolikt halterna av losartan alternativt kandesartan i miljön endast öka med runt 6% i medeltal och därför öka miljörisken för dessa marginellt, men det skulle eliminera miljörisken med irbesartan. Det skall dock nämnas att miljörisken är oklar för alla undersökta substanser.

Baserat på halter av irbesartan över CEC i svenska ytvatten, samt biokoncentration i vild fisk och en relativt stor persistens i reningsverk och miljö finns det en riskbild som bör undersökas vidare. Skälen för utbyte av irbesartan är i dagsläget måttliga, och läget är svårbedömt. **Ett utbyte av irbesartan mot endera losartan eller kandesartan kan vara motiverat, primärt baserat på att miljöexponeringen för losartan eller kandesartan skulle öka endast marginellt.**

## Referenser

- Beyer A et al, 2014. Environ Sci Pollut Res 21:10830–10839.
- Fick J et al, 2010b. Environ Sci Technol. 44:2661-2666.
- Fick J et al 2010a. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523.
- Flanagan RJ. Ann Clin Biochem 1998; 35:261.
- Gunnarsson L et al. 2008. Environ Sci Technol. 42:5807-5813.
- Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram (Fick J et al, IVL Report B2014 (2011) samt Fick J et al, IVL report C 135 (2015)).
- Sica DA et al, 2005. Clin Pharmacokinet 44:797-814.
- Region Stockholms interna mätserie 2005-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.
- Wahlberg C, Björleinius B, Paxéus N. 2010. Läkemedelsrester i Stockholms vattenmiljö: Förekomst, förebyggande åtgärder och rening av avloppsvatten. Läkemedelsprojektets slutrapport. Nedladdad 2019-09-17 från: [https://www.stockholmvattenochavfall.se/soksida/?q=l%C3%A4kemedel&t\\_dtq=true](https://www.stockholmvattenochavfall.se/soksida/?q=l%C3%A4kemedel&t_dtq=true)

**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 är informationen inte nödvändigtvis heltäckande eller fullständig.