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.

goodpoint
advisors for sustainable growth

Jämförande bedömning av miljörisk vid användning av diklofenak, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, etoricoxib, celexocib samt paracetamol

[redacted]

2019-07-01

Bedömningen bygger på tidigare bedömning av NSAID/paracetamol rapporterad 2018-06-01 uppdaterad med en bedömning av celecoxib. Förutom en korrigering av försäljningsdata har bedömningen av övriga substanser ej reviderats. 2020-05-07: korrigering av försäljningsdata inkl. antal DDD för diklofenak, naproxen, ibuprofen och paracetamol

Verkningsmekanismer

Diklofenak, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, etoricoxib och celexocib är icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID/COX-hämmare) som även har analgetisk och antipyretisk effekt. De verkar genom hämning av prostaglandinsyntetaser/cyklooxygenaser. Paracetamol har analgetisk och antipyretisk effekt men är inte primärt antiinflammatoriskt. Verkningsmekanismerna för paracetamol är tämligen oklara.

Exponeringsbedömning

Försäljning i Sverige 2017 framgår av tabell 1 med högst försäljning av paracetamol följt av ibuprofen, både räknat i DDD och kg. Celecoxib och etoricoxib har lägst försäljning räknat i DDD. I sammanställningen över försåld mängd ingår en tämligen omfattande försäljning av diklofenak och ketoprofen för utvärtes bruk. Proportionerna mellan de olika substanserna skiljer sig inte så mycket mellan riket i stort och Region Stockholm att någon särskild hänsyn behövs tas till det ur miljöriskbedömningssynpunkt. Predikterade halter i ytvatten varierar stort, i linje med försäljningsdata i kg då PEC inte tar hänsyn till exkretionsgrad eller avskiljning/nedbrytning i reningsverk eller miljö. Skillnaden mellan PEC och uppmätta koncentrationer (MEC) i renat avloppsvatten är slående (Tabell 1). Paracetamol och ibuprofen har en mycket hög avskiljningsgrad i reningsverk. Diklofenak, å andra sidan, är betydligt svårare att avlägsna. Dessa skillnader i persistens torde bli ännu mer uttalade ute i recipienten. För etoricoxib och celecoxib saknas mätdata helt i avloppsvatten och miljön i Sverige. En studie från Spanien rapporterar etoricoxib i renat avloppsvatten i upp till 4,2 ng/L och celecoxib i upp till 49,4 ng/L (median 27,6 ng/L)[1]. Celecoxib är relativt persistent i vattenmiljöer[2].

Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige 2017samt uppmätta koncentrationer och avskiljningsgrad av NSAID/paracetamol i svenska reningsverk[3].

Substans	kg 2017	DDD	tusental DDD 2017	PEC	Median MEC (effluent)	Maximal MEC (effluent)	typisk avskiljningsgrad
		(g)		ng/L	ng/L, Stockholm	ng/L, Stockholm	%, Stockholm
diklofenak	4336	0,1	43360	654	245	740	25
naproxen	21 946	0,5	43892	3309	180	990	92
ibuprofen	124155	1,2	103463	18723	18	270	>99
ketoprofen	1495	0,15	9966	225	210	670	76
etoricoxib	628	0,06	10462	95	-	-	-
celecoxib	416	0,2	2080	63	-	-	-
paracetamol	568589	3	189530	85743	79	3090	>99

DDD= Defined Daily Dose, PEC=Predicted Environmental Concentration (enligt EMAs riktlinjer), MEC=Measured Environmental Concentration. Avskiljningsgrad är beräknad efter median-halter i orenat respektive renat avloppsvatten. Ibuprofen har två olika DDD, men den klart största försäljningen avser DDD=1,2 g. Sammanställningen av antal DDD baseras på total försåld mängd i kg inklusive försäljning av utvärtes beredningar och kombinationspreparat. Båda dessa saknar DDD men för en ”grov” uppskattning av antal DDD har total försåld mängd i kg för alla NSAID dividerats med respektive DDD för peroralt bruk (enligt tabellen).

[1] Trinanes S et al 2015. Journal of Chromatography A, 1420: 35–45

[2] Jimenez J et al. 2018. J Haz Mat. 342:252-259.

[3] SLLs interna mätserie 2004-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.

Potential för farmakologiska effekter i vattenlevande biota enligt fiskplasmamodellen

Alla NSAID har ett logP mellan 2,9 och 4,51, i stor kontrast till paracetamol som har ett mycket lågt logP (0,3) som talar starkt emot biokoncentration i biota (Tabell 2). Diklofenak, som är mest fettlösligt, är också mest potent i människa (lägst Cmax i blod vid terapeutisk användning; tabell 2). Detta sammantaget leder till klart lägst CEC-värde för diklofenak (4,6 µg/L).

I studier av biokoncentrationsförmåga med enskilda NSAID lösta i vatten så förefaller diklofenak, i linje med ett relativt högt logP, biokoncentrera mest effektivt, men bilden är delvis en annan när forskare studerade koncentration i fisk exponerad för avloppsvatten jämfört med enskilda substanser lösta i vatten[4]. Vid avloppsvattenexponering förefaller ibuprofen, naproxen och ketoprofen att biokoncentrera i större utsträckning än när substanserna är tillsatta till rent vatten som i de flesta exponeringsstudier[3]. När en jämförelse av halter i blodplasma hos fisk exponerad för avloppsvatten görs mot substansernas potens i människa (HtPC) så blir riskkvoten störst för ketoprofen ganska tätt följt av diklofenak (Tabell 3). Det skall dock påpekas att i den studie detta bygger på var uppmätta halter av ketoprofen i avloppsvattnet 2-5 gånger högre än diklofenak[5]. Ett större dataset tyder på att halterna av diklofenak och ketoprofen i renat svenskt avloppsvatten snarare brukar vara ungefär lika höga. (Tabell 1). Därför bör en riskbedömning baserad på halter i fisk i relation till potens i människa fortfarande ranka diklofenak något högre än ketoprofen.

Tabell 2. Fettlöslighet, humanterapeutisk plasmakoncentration (lägsta rapporterade Cmax; HtPC), därifrån deriverad "Critical Environmental Concentration" (CEC[6]) samt uppmätta halter i blodplasma i fisk exponerad för renat svenskt avloppsvatten[2].

Substans	CEC	LogP	logP (pubchem)	HtPC	fisk-plasma	Referens för HtPC
	(ng L^{-1})			(µg mL^{-1})	(ng/ml)	
diclofenac	4560	4	3,9-4,51	0,5	20	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
naproxen	827999	3,1	3,18	20	46	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
ibuprofen	194711	3,8	3,97	15	102	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
ketoprofen	48978	3	3,12-3,2	1	107	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
etoricoxib	11589	2,9	-	0,2	-	Agrawal et al. J Clin Pharmacol 2001; 41:1106-1110
celecoxib	25603	3,5	3,5	1,16	-	Stempak et al. Clin Pharmacol Ther 2002; 72:490-497
paracetamol	24000000	0,3	0,46-0,49	5	-	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474

Toxicitet baserad på effektstudier i vattenlevande organismer

Ekotoxikologiska effekter av diklofenak, ibuprofen och paracetamol har studerats ingående i många studier på olika akvatiska organismer. För naproxen finns färre studier, ännu färre för ketoprofen och celecoxib, och för etoricoxib saknas studier (Tabell 3). Generellt kan man argumentera att många studier ökar säkerheten i en riskbedömning då sannolikheten att man undersöker och dokumenterar effekter på en särskilt känslig endpoint i en särskilt känslig art ökar ju fler studier som genomförs. Att effektdata är högre för substanser som är undersökta i mindre utsträckning bör därför inte a priori behandlas som att risken är lägre för dessa. Det skall påtalas att det är i sig inget konstigt att olika ekotoxikologiska effektstudier av samma substans resulterar i vitt skilda effektnivåer, då studierna vanligen skiljer sig åt m a p arter, studerade endpoints, duration, mätmetodik mm. Därför är det rimligt

[4] Cuklev F et al. 2012. J Hazard Mater. 229-230:100
[5] Fick J, 2010. Environ Sci Technol. 44:2661
[6] Fick J et al 2010. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

att man vid en miljöriskbedömning inte utgår från någon slags medel-effekt-nivå eller konsensus, utan man lägger störst vikt vid den studie som rapporterar lägst effektnivå (vilket t ex är principen även i EMAs standardiserade miljöriskbedömningsprocedur för läkemedel). Inom läkemedel och miljöområdet (i likhet med andra forskningsområden) förekommer det emellertid studier som sannolikt inte är repeterbara och som rapporterar särskilt låga effektnivåer trots avsaknad av t ex dos-respons-samband. Sannolikheten att det skall finnas någon sådan lågkvalitativ studie för en viss substans ökar om substansen varit föremål för många studier. Man kan därför lätt överskatta risken av substanser som studerats mycket i relation till risken av mindre studerade substanser.

För paracetamol, som är relativt välstuderat, visar alla *in vivo*-studier med olika akvatiska organismer konsekvent på LOEC i mg/L-nivå. För ibuprofen finns ett ganska stort antal studier som rapporterar låga, ibland mycket låga, effektkoncentrationer, men alla har bedömts ha betydande svagheter[7]. Diklofenak har p g a dokumenterade effekter ned till 1 µg/L[8] varit inkluderad på vattendirektivets s k priolista. Ekotoxdata för diklofenak har ifrågasatts från industrin, men ytterligare, oberoende studier ger stöd för effekter i låga µg/L koncentrationer (lägsta testade)[9]. Det finns också en särskild riskbild kopplad till diklofenak, genom de dramatiska effekterna (njursvikt) hos gamar i Indien och Pakistan även vid en subterapeutisk exponering[10]. Endast en studie har hittats där effekter av celecoxib på akvatiska organismer studerats. LOEC var där 140 µg/L för reproduktion hos vattenloppor.

Tabell 3. Lägsta dokumenterade effektkoncentration (LOEC) som har bedömts trovärdig (se även tidigare rapport som listar studier som ej bedömts trovärdiga[6]), samt riskkvoter baserade på uppmätta koncentrationer i renat avloppsvatten (MEC) (Tabell 1) relativt LOEC, uppmätta koncentrationer i renat avloppsvatten (MEC) relativt CEC (Tabell 2), samt uppmätta koncentrationer i plasma från fisk exponerad för avloppsvatten (Tabell 2) relativt humanterapeutisk blodpasmakoncentration (HtPC) mätt som Cmax. Antalet olika studier som refereras till i Wikipharma[11] är inkluderat för att ge en översiktlig bild av hur välstuderad (eller ej) varje substans är.

Substans	LOEC (ng/L, som passerar QA)	riskkvot (%) (Median MEC/LOEC)	riskkvot (%) (Median MEC/CEC)	riskkvot (%) fish plasma /HtPC	antal ref.	referenser (för LOEC-värden)
diclofenak	1000	24,5000	5,3728	4	28	Triebskorn R et al. 2007. Anal Bioanal Chemistry 387:1405-1416
naproxen	330000	0,0545	0,0217	0,23	12	Isidori M et al 2005. Science of the Total Environment 348: 93-101
ibuprofen	2430000	0,0007	0,0092	0,68	27	Pounds et al. 2008. Ecotoxicology and Environmental Safety 70: 47-52
ketoprofen	2000000	0,0105	0,4288	10,7	3	Harada et al. 2008. Water Science & Technology 58: 1541-1546
etoricoxib	750000	-	-	-	0	Fass.se för Etoricoxib Teva. NO LOEC data available, just NOEC
celecoxib	140000	-	-		1	Constantine LA and Huggett DB, 2010. Chemosphere 80:1069-1074.
paracetamol	4700000	0,0017	0,0003	-	18	Nunes B et al. 2014. Ecotoxicology and Environmental Safety 107: 178–185.

Diskussion

Givet exponering och de LOEC-data som bedömts trovärdiga står diklofenak ut som den substans som medför klart störst risk (tabell 3). Om, eller i vilken utsträckning, halterna av diklofenak i svenska recipienter blir tillräckligt höga för att ge effekter är dock fortfarande oklart. För naproxen, ketoprofen celecoxib och etericoxib saknas fortfarande effektstudier som adresserar den förväntade, mest känsliga effektbilden (njurskador på fisk) varvid man inte kan utesluta risk. Tillgängliga data tyder dock

[7] Goodpoint/Joakim Larsson 2018-01-04, på uppdrag av SLL. Komplettering med referenser till läkemedel i tabell 2 i rapporten "Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016"
[8] Triebskorn R et al. 2007. Anal Bioanal Chemistry 387:1405-1416
[9] Näslund J. 2017. Aquat Toxicol. 189:87
[10] Oaks JL et al 2004. Nature 427: 630-633
[11] http://www.wikipharma.org/api_data.asp

på lägre risk för ketoprofen och naproxen än för diklofenak. För ibuprofen är risken mycket låg om man bortser från de studier som inte bedömts trovärdiga med reservationen att rapporterade LOEC från någon av dessa studier kan ha varit relevant/repeterbara, vilket i så fall skulle indikera högre risk. För paracetamol föreligger i princip ingen risk. Om man baserar riskbedömning för celecoxib på lägsta LOEC och uppmätta medianhalter i avloppsvatten från Spanien blir riskkvoten mycket låg (0,02).

Baserat på uppmätt halt i avloppsvatten och uppskattad biokoncentration i fisk relativt potens i människa rankas diklofenak som att utgöra klart högst risk, följt av ketoprofen (Tabell 2). Baserat på uppmätt halt i fisk relativt potens i människa rankas ketoprofen lika eller något högre än diklofenak, men som diskuterats ovan överskattades sannolikt risken för ketoprofen relativt diklofenak i just denna studie p g a ovanligt hög förekomst av ketoprofen relativt diklofenak i avloppsvattnet (Tabell 2, se även resonemang ovan). För etoricoxib finns inga mätvärden i fisk att utgå ifrån. Om man i stället bedömer risk utifrån från PEC (92 ng/L, Tabell 1) och CEC (11589 ng/L, Tabell 2) så är den fortfarande jämförelsevis låg. Även vid ett (osannolikt) scenario där etoricoxib helt ersätter diklofenak (ej inräknat utvärtes bruk) skulle PEC endast uppgå till drygt 300 ng/L p g a en låg DDD för etoricoxib. Även för celecoxib saknas data om halter i fisk men baserat på en jämförelse av median MEC i spanskt avloppsvatten och CEC skulle det ge en måttlig riskkvot (0,1) vilket är lägre än diklofenak och ketoprofen men högre än övriga bedömda substanser.

Sammanfattning och rekommendation

Tillgängliga data pekar entydigt på att diklofenak utgör högst risk av de undersökta NSAID/analgetika. Ketoprofen utgör näst högst risk, primärt baserat på uppmätt halt i fisk exponerad för renat avloppsvatten. Naproxen och ibuprofen utgör sannolikt ingen betydande risk, men det finns fortfarande osäkerheter kring deras effektnivåer. Paracetamol utgör en försumbar risk. Eterocixib är mycket dåligt undersökt, men baserat på teoretiskt bedömd exponering liksom enstaka utländska mätningar avloppsvatten och jämförelse med potens i människa är risken relativt låg. Även celecoxib är dåligt undersökt, men baserat på teoretiskt bedömd exponering liksom enstaka utländska mätningar i avloppsvatten och jämförelse med såväl potens i människa som en ekotoxikologisk studie är risken relativt låg.

Ur miljörisksynpunkt rekommenderas utbyte av diklofenak mot vilken som helst av övriga undersökta NSAID/analgetika. Paracetamol är ett mycket säkert alternativ ur miljösynpunkt. Även övriga bedöms medföra låg miljörisk, men något förhöjd för ketoprofen. Riskbilderna för ketoprofen, naproxen, ibuprofen, celecoxib, etoricoxib och paracetamol bedöms inte så stora att ett utbyte mot någon annan substans förordas. Mätningar i miljö samt effektstudier av både celecoxib och etoricoxib efterfrågas.

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.