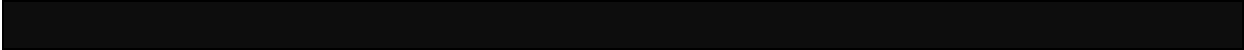


**Rapporten är beställd av Region Stockholm. Citera gärna innehållet i rapporten men uppge alltid källan. Även kopiering av sidor i rapporten är tillåtet förutsatt att källan anges och att spridning inte sker i kommersiellt syfte. Återgivning av bilder, foto, figurer och tabeller (digitalt eller analogt) 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  
syrasekretionshämmarna esomeprazol, lansoprazol, omeprazol,  
pantoprazol samt ranitidin**



2019-07-01

## Verkningsmekanismer

Esomeprazol (Nexium m fl generika), lansoprazol (Lanzo m fl generika), omeprazol (Losec m fl generika), pantoprazol (Pantoloc m fl generika) är alla protonpumpshämmare som minskar syrasekretionen i magsäcken genom att de hämmar enzymet  $H^+/K^+$ -ATPas i parietalceller. Esomeprazol är den renade S-enantiomeren av den racemiska mixen omeprazol. Ranitidin (Zantac m fl generika) hämmar också syrasekretionen, men genom att binda kompetitivt till histamin  $H_2$ -receptorer på parietalcellerna.

## Exponeringsbedömning

Den totala försäljningen av de undersökta syrasekretionshämmarna för humant bruk i Sverige, liksom i Region Stockholm dominerades 2018 av omeprazol och esomeprazol följt av ranitidin räknat i kg. För ranitidin är dock försäljningen räknat som antal definierade dygnsdoser mycket lägre då doseringen (DDD) är ca 10 ggr så stor som för protonpumpshämmarna. I tabell 1 har esomeprazol och omeprazol behandlats separat. Mätningar i miljön kan sällan skilja på optiska isomerer. Den enda rapport som identifierats där protonpumpshämmare analyserats i svenska ytvatten eller avloppsvatten anger att omeprazol detekterats i upp till 6 ng/L i orenat avloppsvatten (medelvärde vid ett reningsverk) och 4,9 ng/L i utgående, renat vatten (Wahlberg et al, 2010). Även i utländska studier är det ovanligt att protonpumpshämmare detekteras. I den tyska miljömyndighetens (UBA; Umweltbundesamt) omfattande publika databas över detekterade läkemedel i miljön finns endast två rapporterade detektioner av omeprazol och två för pantoprazol (bland många fler analyser som alla hamnar under detektionsgränsen). Inga detektioner av lansoprazol rapporteras trots mätningar. Detta hänger säkert delvis samman med hög metabolism hos människa innan exkretion. Ranitidin, å andra sidan, detekteras ofta i miljön. Den avlägsnas marginellt i reningsverk och halter strax över 100 ng/L, i linje med predikterade ytvattenkoncentration från försäljningsdata, har rapporterats i svenska ytvatten (tabell 1).

**Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige för undersökta syrasekretionspshämmare, 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 (kg)	DDD (g)	DDD 2018 riket tusental	PEC (ng/L)	MEC Max effluent, ng/L Stockholm	typisk avskiljningsgrad %, Stockholm	IN Max NV-screen (ng/L)	UT Max NV-screen (ng/L)	YT Max NV-screen (ng/L)
esomeprazol	1 291	0,03	43017	195	-	-	-	-	-
lansoprazol	118	0,03	3945	24	-	-	-	-	-
omeprazol	4 560	0,02	227980	688	-	-	-	-	-
pantoprazol	397	0,04	9927	60	-	-	-	-	-
ranitidin	960	0,3	3201	145	590	20	440	150	110

"- " = ej analyserat, d v s data saknas.

## Potential för farmakologiska effekter i vattenlevande biota enligt fiskplasmamodellen

Måltavlan för protonpumpshämmarna ( $H^+/K^+$ -ATPas) är välkonserverad ända ner till bakterier emedan måltavlan för ranitidin (histamin  $H_2$ -receptorer) endast förefaller vara konserverad i ryggradsdjur (Gunnarsson et al, 2008). Detta medför att effektstudier från annat än akvatiska ryggradsdjur sannolikt underskattar miljörisken för ranitidin.

Fiskplasmamodellen har applicerats för alla undersökta substanser. Varken ranitidin eller någon av de undersökta protonpumpshämmarna har rapporterats i biota i svenska miljöer så bedömningen av biokoncentration utgår primärt från logP (fettlöslighet), ej empiriska studier med fisk.

**Tabell 2. Fettlöslighet för undersökta syrasekretionshämmare (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 ( $ng L^{-1}$ )	LogP (för CEC)	logP (pubchem)	log P Fass ( $\mu g mL^{-1}$ )	HtPC	Referens för HtPC
esomeprazol	939658	2,2	0,6; 2,2; 3,4	1,58	5	
lansoprazol	68549	2,8	1,9; 2,8	-	1	Flanagan R.J. Ann Clin Biochem 1998; 35:261-6
omeprazol	939658	2,2	2,2; 2,23	2,24	5	Flanagan R.J. Ann Clin Biochem 1998; 35:261-7
pantoprazol	864486	2,2	0,5; 2,2; 2,4	2,05	4,6	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
ranitidin	229071	0,3	0,27; 1,93; 0,3	-1,09	0,05	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474

*Not: HtPC (Cmax) varierar stort mellan individer och studier för alla protonpumpshämmare (Shin et al, 2013). För esomeprazol har samma HtPC som för omeprazol använts under antagandet att de båda enantiomererna är farmakodynamiskt identiska men primärt skiljer sig m a p deras metabolism.*

Alla protonpumpshämmare förefaller ha liknande fettlöslighet, även om det finns en stor spridning av rapporterade logP-värden för en och samma substans (tabell 2). LogP mellan 2,2 och 2,8 kan betraktas som måttlig med begränsad risk för biokoncentration i biota. Protonpumpshämmarna har också ganska snarlik potens (Cmax i människa) även om kinetiken varierar stort mellan individer/studier (Shin et al, 2013). I relation till många andra läkemedel är Cmax mellan 1 och 5 mg/mL ganska högt (Fick et al, 2010). Det leder sammantaget till relativt höga värden för kritisk miljökoncentration (CEC), mellan 68  $\mu g/L$  för lansoprazol (som är lite mer fettlösligt och har lite lägre Cmax än övriga) upp till nära 1 mg/L. för esomeprazol, omeprazol och pantoprazol. Ranitidin har ett betydligt lägre Cmax, men är å andra sidan mycket vattenlösligt. Sammantaget resulterar det i ett högt CEC-värde (229  $\mu g/L$ ) även för ranitidin.

## Toxicitet baserad på effektstudier i vattenlevande organismer

Ekotoxiciteten hos syrasekretionshämmare är generellt bristfälligt dokumenterad. AstraZeneca rapporterar dock relativt omfattande undersökningar av esomeprazol (som mycket väl bör reflektera risken även för omeprazol, och sannolikt vara relevanta i viss grad även för övriga protonpumpshämmare). Den lägsta effektkoncentrationen var 3,2 mg/L i en 32-dagars test med fisk

(tabell 3). Det rimmar ganska väl med ett CEC-värde på ca 1 mg/L. Ännu högre effektnivåer rapporteras för andra organismer liksom för andra protonpumpshämmare. Effektdata på mutagena effekter på bakterier (som rapporterats vid något lägre nivåer) har inte inkluderats i denna bedömning (se Wikipharma). Hade bedömningen rört antibiotika hade en sådan effekt bedömts mer relevant än här (då det kunde bidragit till resistensutveckling).

Även för ranitidin är ekotoxicitetsstudier knapphändiga. Rapporterade effektnivåer är dock mycket höga (som lägst 0,63 mg/L) vilket förefaller rimligt i relation till substansens låga fettlöslighet och ett CEC värde på ca 0,2 mg/L.

**Tabell 3. Lägsta observerade effektkoncentrationer (LOEC) av bedömd god kvalitet för undersökta syrasekretionshämmare, 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) trovärdig	riskkvot (%) (PEC/LOEC)	riskkvot (%) (PEC/CEC)	antal referenser ref. (för LOEC-värden)
esomeprazol	3200000	0,0001	0,0002	0 Nexium, Fass.se ( <i>Pimephales promelas</i> , 32 dagar)
lansoprazol	-	-	0,0004	0
omeprazol	1760000	0,0004	0,0007	1 Ortiz de Garcia et al, 2014. Ecotoxicology 23:1517-1533.
pantoprazol	26000000	0,0000	0,0001	0 Pantoloc, Fass.se ( <i>Scenedesmus</i> 72h)
ranitidin	630000	0,0002	0,0006	1 Isidori et al, 2009. Environment International 35:821-825.

### Sammanfattande bedömning baserad på (förväntad) vattenexponering i relation till toxicitet och interaktion med måltavlor

Oavsett om man utgår från en "worst-case" exponering (PEC) eller uppmätta halter i miljö/avloppsvatten (under detektionsgränser utom för ranitidin) är marginalerna mot såväl CEC (risk för interaktion med måltavlor i akvatiska organismer, särskilt fisk) eller mot etablerade toxicitetsnivåer i akvatiska organismer mycket stora (lägre än 0,001 för alla substanser). **Miljörisken är således försumbar för alla de undersökta substanserna i svenska vattendrag. Inga utbyten förordas därför ur miljösynpunkt.**

## Referenser

- Fick J et al, 2010. Regul Toxicol Pharmacol. 58:516
- 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)).
- Shin JM et al, 2013. J Neurogastroenterol Motil 19:25-35
- SLLs interna mätserie 2005-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.
- Umweltbundesamt. Database on pharmaceuticals in the environment. <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>  
Nedladdad Januari 2019.
- 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)
- Wikipharma. [www.wikipharma.org](http://www.wikipharma.org). Nedladdad Mars 2019.

**Not:** 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.