

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 simvastatin,
atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin samt ezetimib**



2019-07-01

Verkningsmekanismer

Simvastatin (Zocord samt flera generika), atorvastatin (Lipitor samt flera generika), rosuvastatin (Crestor m fl generika) samt pravastatin (flera generika) är alla blodfettsänkande medel som verkar genom samma mekanism (hämmning av kolesterolsyntesen via enzymet HMG-CoA-reduktas). Ezetimib är också blodfettsänkande men verkar genom hämmning av upptaget av kolesterol i tarmen, genom transportören NPC1L1.

Exponeringsbedömning

Simvastatin administreras i en inaktiv lakton-form men metaboliseras till flera aktiva metaboliter, primärt simvastatin-hydroxysyra. En konservativ uppskattning är att 12,5% utsöndras som aktiva metaboliter (Zocord, Fass). Miljöriskbedömningen av Zocord i Fass är baserad på hydroxysyran, vilket är rimligt. Det är dock oklart hur stor andel av simvastatin som utsöndras i oförändrad lakton-form, då det också rimligen bidrar till den totala miljörisken. Denna bedömning av simvastatin fokuserar på hydroxysyran, men då flera ekotoxikologiska studier är utförda med simvastatin snarare än den ekotoxikologiskt mer relevanta hydroxysyran diskuteras även modersubstansen. För övriga undersökta statiner liksom ezetimib är moderssubstanserna aktiva, och bedömningen baseras därför primärt på dessa.

Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige för undersökta blodfettssänkande substanser, predikterad miljökoncentration (PEC), uppmätta koncentrationer (MEC) och avskiljningsgrad i Region Stockholmsmätserie 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 2017 (kg)	DDD (g)	DDD 2017 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)
simvastatin	3691	0,03	123049	557	nd	-	-	-	-
simvastatin hydroxysyra	-	-	-	70	-	-	-	-	-
rosuvastatin	282	0,01	28172	42	-	-	600	540	61
atorvastatin	4973	0,02	248654	750	11	91	470	210	nd
pravastatin	119	0,03	3976	18	-	-	-	-	-
ezetimib	134	0,01	13393	20	nd	-	240	nd	nd

Not: "nd" = analyserat men ej detekterat; "- " = ej analyserat, d v s data saknas. * Mätdata för 2012 från Region Stockholms mätserie (analyserat vid Umeå universitet) är exkluderade då de för flera substanser är mycket högre än för övriga år. För metaboliten simvastatin hydroxysyra är PEC baserat på 12,5% av modersubstansen (Zocord, Fass).

Försäljningen av de undersökta statinerna i Sverige, liksom i Region Stockholm, domineras av simvastatin och atorvastatin, både m a p definierade dygnsdoser (DDD) och kg (tabell 1). Ibland ges statiner i kombination med ezetimib. Predikterade halter i vattenmiljön ligger i storleksordningen tiotals ng/L för alla undersökta substanser utom simvastatin (557 ng/L) och atorvastatin (750 ng/L). Om man i stället räknar ut PEC för den aktiva hydroxysyran av simvastatin är PEC endast 70 ng/L (tabell 1). Uppmätta halter i svenskt, renat avloppsvatten och ytvatten ger en delvis annorlunda bild. Atorvastatin, som också är den mest försålda statinen, detekteras - trots vanligen hög avskiljningsgrad

i reningsverk - i renat avloppsvatten upp till 210 ng/L (vilket skulle ge ett PEC på 21 ng/L i ytvatten efter schablonmässigt applicerad spädning om en faktor 10). Rosovastatin detekteras, trots betydligt lägre försäljning, såväl i renat avloppsvatten (upp till 540 ng/L) som i ytvatten (61 ng/L). Att rosuvastatin detekteras kan sannolikt delvis förklaras med att substansen är mycket mer vattenlöslig än övriga statiner (tabell 2) och att 90% exkretteras som aktiv substans. Pravastatin och ezetimib utsöndras primärt som glukuronid och det kan därmed förväntas att den reaktiveras av tarmbakterier genom att glukuronidgruppen kan misstänkas spjälkas av, i likhet med t ex flera steroider (Larsson et al, 1999). Ezetimib har i linje med detta detekterats i ingående avloppsvatten (upp till 240 ng/L), men har dock inte detekterats i renat avloppsvatten i Sverige. Simvastatin har inte detekterats i varken renat avloppsvatten eller ytvatten i Sverige.

För att komplettera bilden för statiner som inte rapporterats i svenska miljöprover kan den tyska miljömyndighetens (UBA; Umweltbundesamt) omfattande publika databas över detekterade läkemedel i miljön ge en viss information om exponeringsrisken. Där rapporteras vanligen odetekterbara halter av simvastatin i renat avloppsvatten, men ibland återfinns koncentrationer kring några tiotal ng/L. Även hydroxysyran har rapporterats i ytvatten i Oslofjorden i upp till 66 ng/L men endast i en studie. Pravastatin detekteras desto oftare, och i koncentration i ytvatten upp till 368 ng/L och renat avloppsvatten i upp till 395 ng/L. Det skall beaktas att UBAs databas omfattar väldigt många analyser och i de flesta fall är halterna av pravastatin under detektionsgränsen.

Jämförande riskbedömning enligt fiskplasmamodellen

Fiskplasmamodellen har applicerats för alla undersökta substanser. Ingen av de undersökta substanserna har rapporterats i biota i svenska miljöer så bedömningen av biokoncentration utgår primärt från logP (fettlöslighet), ej empiriska studier med fisk. Givet osäkerheten i fettlöslighet nämnd nedan, finns således ytterligare en osäkerhet kopplad till bedömningen.

Fettlösligheten är en viktig egenskap för miljörisken, då den har betydelse för hur substanserna fördelar sig i miljön och i biota. Fettlösliga substanser har generellt mycket större potential att biokoncentrera i organismer än vattenlösliga. För statinerna finns i flera fall en lång rad olika logP-värden rapporterade (för samma pH, här pH 7 eller 7,4 som också ofta rapporteras, se tabell 2). För statinerna är fettlösligheten ofta ganska starkt beroende av pH. Oavsett är det dock svårt att prediktera fettlöslighet i biologiska system från logP för statiner (Fong 2014). Exempelvis rapporterar Joshi et al (1999) en högre fettlöslighet för simvastatin-hydroxysyra än för atorvastatin, medan logP från Drugbank (www.drugbank.ca) rapporterar det omvända. Det skall noteras att logP för simvastatin-hydroxysyra anges som relativt låg (logP=2) i Fass.se (miljöriskbedömning för Zocord) medan Drugbank rapporterar ett betydligt högre logP (3,5). En erfarenhet från flera andra genomgångar (t ex kandesartan, irbesartan) från Goodpoint visar att företagen bakom miljöriskbedömningarna i Fass.se i flera fall rapporterar ett lägre logP (=lägre miljörisk) än vad övrig litteratur indikerar.

Eftersom statiner vanligen administreras oralt och till stor del tas upp i levern (som också är målorgan) under första-passage är plasmanivåer i den generella cirkulationen (utanför den enterohepatiska cirkulationen) av mer begränsat prediktivt värde för effektberäkning. Även för miljöriskbedömning enligt fiskplasmamodellen kan, beroende på exponeringsrutt, den höga första-passage-metabolismen

begränsa möjligheterna för en direktextrapolering. Om exponeringen i fisk sker oralt (via tarmen) och levern är det mest relevanta målorganet för riskbedömning i fisk, är en direkt jämförelse med humana plasmanivåer relevant. Men exponering över gälarna via vatten är sannolikt en viktigare exponeringsväg för fisk, och då når statinerna den generella cirkulationen (och övriga organ) innan de når levern. Samma koncentration i generell cirkulation i fisk och människa bör därför motsvara en högre koncentration i levern hos människa än hos fisk. Eller uttryckt på annat sätt, samma koncentrationer i blodet indikerar en mindre risk för leverpåverkan i fisk. Å andra sidan kan statiner ha andra effekter utanför levern, inte minst reprotoxiska (statiner är kontraindicerade under graviditet). För riskbedömning av effekter i t ex äggstockar i fisk är således humanterapeutiska plasmakoncentrationer relevanta och har använts här.

För ezetimib är målorganet slemhinneceller i tunntarmen. Då ezetimib administreras oralt kan exponeringen av tarmslemhinnan ske dels direkt via läkemedlet i tarmen, dels via blodet. För det förra scenariot är plasmamodellen ej tillämpbar eftersom fisken sannolikt primärt exponeras via gälupptag. Lika höga plasmahalter i människa och fisk skulle i ett sådant fall betyda mindre risk för påverkan av tarmslemhinnan i fisk. Denna undersökning har inte kunnat utreda vilken betydelse den cirkulatoriska plasmahalten har för exponeringen av tarmslemhinnans celler i relation till betydelsen av ezetimib direkt från tarmlumen. En direkt jämförelse av plasmahalter kan ses som ett konservativt angreppssätt och har tillämpats här.

Tabell 2. Fettlösligheter för undersökta blodfettssänkande substanser (uttryckt som logP vid pH 7 eller 7,4) 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. Data på relativ fettlöslighet (vid pH 7,4) för tre aktiva substanser som delvis motsäger rankingen baserad på rapporterade logP-värden är också inkluderade (Joshi et al, 1999).

Substans	CEC (ng L ⁻¹)	LogP (för CEC)	logP (pubchem)	relativ fettlösl. Joshi et al	log P Fass (µg mL ⁻¹)	HtPC	Referens för HtPC
simvastatin	31	4,5	4,5	-	-	0,008	MHRA Simvastatin UK public assessment report PL 08215/0090
simvastatin hydroxysyra	85	3,5	3,5	310	2	0,004	MHRA Simvastatin UK public assessment report PL 08215/0091
rosuvastatin	60968	0,13	-0,88; 0,13; 0,6	-	<1	0,01	Warwick et al. Atherosclerosis 2000; 151:39
atorvastatin	19	5,7	5; 5,7; 6,36	76	-	0,037	Lins et al. Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 967-976
pravastatin	8244	1,6	0,59; 1,6; 2,18	1	-	0,016	Hedman et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 74(2):178-185.
ezetimib	162	3,9	3,94; 4; 4,5	-	-	0,015	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474

Not: HtPC för atorvastatin baseras på 2xDDD i singeldos och inkluderar aktiva metaboliter

Den mycket höga fettlösligheten för atorvastatin (enligt pubChem) leder till ett tämligen lågt (19 ng/L) CEC-värde (vattenkoncentration där humanterapeutiska halter förväntas uppnås i exponerad fisk). Givet uppmätta halter i renat avloppsvatten om upp till 210 ng/L skulle detta indikera risk. Labbförsök med regnbåge och atorvastatin löst i vatten (nominell koncentration 3 µg/L) ledde dock inte till detekterbara halter i fisken (detektionsgräns 70 ng/mL; Zhang et al, 2010) vilket ger en maximal biokoncentrationsfaktor om 23 ggr. Detta är mycket lägre än vad förväntas av en substans med ett beräknat logP om över 5. Det tyder på att fiskplasmamodellen kraftigt överskattar risken med den mycket fettlösliga substansen atorvastatin.

För rosuvastatin som är den enda undersökta statinen som detekterats i svenskt ytvatten är CEC mycket högt som en konsekvens av dess låga fettlöslighet. I relation till såväl uppmätt som predikterad miljökoncentration är därför miljörisken med rosuvastatin låg baserat på fiskplasmamodellen. Eftersom simvastatin inte i sig självt är en potent aktiv substans läggs mindre/ingen vikt vid dess CEC-värde. För hydroxysyran är CEC ungefär lika högt som PEC liksom de högsta rapporterade nivåerna i ytvatten internationellt.

För pravastatin är predikterade halter i ytvatten lägre än CEC vilket tyder på låg risk.

Enligt miljöriskbedömningen för Atozet (MSD) biokoncentrerar ezetimib mellan 69 och 137 ggr från vatten till fisk. Baserat på ett PEC om 20 ng/L (tabell 1), vilket sannolikt är en betydande överskattning av reella halter i ytvatten, ger det maximalt en halt i fisken om 2,5 ng/mL, vilket kan jämföras med en humanterapeutisk plasmakoncentration (C_{max}) om 15 ng/mL (tabell 2). Det tyder på en viss, men inte helt betryggande, marginal. Mätningar av ezetimib med lägre detektionsgräns än vad som vanligen varit fallet i Region Stockholms mätserie (vanligen 50 ng/L i avloppsvatten) skulle kunna förfina riskbedömningen.

Toxicitet baserad på effektstudier i vattenlevande organismer

Måltavlan för statiner (enzymet HMG-CoA reductas) är välkonserverad inte bara i ryggradsdjur såsom fisk utan även i t ex kräftdjur, växter och svampar (Gunnarsson et al, 2008; Santos et al, 2016). Även måltavlan för ezetimib är mycket välkonserverad (Gunnarsson et al, 2008). Det finns således potential för högaffinitetsinteraktioner (effekter vid låga koncentrationer) i ett brett spektrum av arter för alla här undersökta substanser.

Tabell 3. Lägsta observerade effektkoncentrationer (LOEC) av bedömd god kvalitet för undersökta blodfettssänkande substanser, 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) är också indikerade.

Substans	LOEC (ng/L) (passerar QA)	riskkvot (%) (PEC/LOEC)	riskkvot (%) (PEC/CEC)	antal ref.	referenser (för LOEC-värden)
simvastatin	320	1,7396	17,6812	1	Neuparth T et al 2014. Aquat Toxicol. 155:337-347.
simvastatin hydroxysyra	2000	0,0348	0,8231	0	Zocord,MSD, Miljöriskbedömning i fass.se
rosuvastatin	320000	0,0001	0,0007	0	Rosuvastatin, Astrazeneca, miljöriskbedömning. www.astrazeneca.com
atorvastatin	16000	0,0469	38,7102	7	Brain et al, 2004. Aquatic Toxicol 70:23–40.
pravastatin	-	-	0,0022	0	
ezetimib	50000	-	0,1248		Atozet, MSD. Miljöriskbedömning i fass.se

Not. Effekten var stor vid LOEC för simvastatin (lägsta testade koncentration) vilket tyder på att det finns effekter även vid lägre koncentrationer. I brist på LOEC-data för simvastatin-hydroxysyra och ezetimib rapporteras NOEC för dessa.

Miljöriskbedömningen för Zocord (simvastatin) i Fass.se baseras på hydroxysyran. Dess toxicitet för vattenloppor är högre än de allra flesta läkemedel (NOEC=2µg/L). Inget LOEC för denna endpoint rapporterades. Utöver miljöriskbedömningen i Fass.se har ingen publikt tillgänglig litteratur som adresserar effekter av hydroxysyran hittats. Dock finns en ganska omfattande litteratur kring effekter

av simvastatin som inaktiv lakton (som sannolikt omvandlas till aktiv hydroxysyra i den exponerade organismen). Effekter på zebrafisk rapporterades nyligen ner till mycket låga ng/L-koncentration, men p g a avsaknad/omvända dos-responser behöver dessa resultat konfirmeras för att bedömas som trovärdiga (Barros et al, 2018). Effekten på reproduktion hos märkräfter (*Gammarus spp*) är dock mycket tydlig och dos-responsrelaterad ner till lägsta testade koncentration (320 ng/L), vilket tyder på att simvastatin i den mer fettlösliga laktonformen är potent för kräftdjur i koncentrationer betydligt lägre än 320 ng/L.

För rosuvastatin rapporterar AstraZeneca ett LOEC på 320 µg/L i en 21 dagarstest med vattenloppor. För atorvastatin är den lägsta signifikanta effektnivån som hittats i litteraturen 19 µg/L (effekter på quionon-halter i andmat, *Lemna gibba*; Brain et al, 2004). Studier saknas på fisk exponerad för atorvastatin via vatten i koncentrationer som är i närheten av att vara miljörelevanta. Inga studier har hittats som undersöker hur potent pravastatin är för vattenlevande organismer.

MSD:s riskbedömning för ezetimib (Atozet) i fass.se rapporterar bara NOEC-värden, och för de flesta endpoints indikeras ingen toxicitet vid högsta testade koncentration. I en 21 dagars tillväxt-test med fisk indikeras ett NOEC-värde om 50 µg/L och här nämns inte om effekter finns/saknas vid högre koncentrationer. Detta NOEC-värde har därför använts här (i frånvaro av LOEC). Inga studier har hittats i den publika litteraturen som undersöker hur potent ezetimib är för vattenlevande organismer utöver ovanstående.

Jämförande riskbedömning baserad på (förväntad) vattenexponering i relation till toxicitet

Överlag är statiner bristfälligt undersökta m a p effekter i vattenlevande organismer. Studier som mer direkt är designade att undersöka processer som är mekaniskt kopplade till statinernas förväntade verkan har visat på hög potens (mycket tydliga effekter vid 320 ng/L simvastatin). Det är inte alls uteslutet att åtminstone atorvastatin (som har hög fettlöslighet) skulle kunna vara ungefär lika potent. Att rosuvastatin uppvisar relativt låga toxicitet är mer förväntat givet dess låga fettlöslighet. Toxiciteten för ezetimib som verkar genom en annan mekanism är mycket dåligt undersökt.

Notera att riskkvoterna (höga för simvastatin och atorvastatin, relativt höga även för simvastatin-hydroxysyra) är beräknade på PEC, d v s ingen hänsyn är tagen till avskiljningsgrad i reningsverk eller exkretionsgrad i människa (undantaget simvastatin hydroxysyra för vilken PEC är uträknat med hänsyn till exkretionsgrad). Uppmätta halter är mycket lägre. Simvastatin och simvastatin-hydroxysyra har inte detekterats i svenska ytvatten eller renat avloppsvatten, men rosuvastatin och atorvastatin sticker ut och detekteras ibland i några hundra ng/L i renat avloppsvatten. Som nämnts ovan överskattar sannolikt fiskplasmamodellen risken grovt för just atorvastatin (CEC=19 ng/L) som är mycket fettlösligt, och med en maximal biokoncentration om 23 ggr och en HtPC på 37 µg/L borde CEC snarare därför vara i storleksordningen 1,6 µg/L (antaget jämn fördelning i fiskens organ vilket är en förenkling), d v s nästan 100 gånger högre än vad fiskplasmamodellen predikterar. Detta skulle ge en riskkvot av CEC mot högsta uppmätta halter i svenskt avloppsvatten (210 ng/L) utspätt 10 ggr (21 ng/L) om ca 0,01 (21/1600). För rosuvastatin som är mycket vattenlösligt bedöms dock risken som mycket låg.

Sammanfattande bedömning

Även om det finns kunskapsluckor särskilt m a p relevanta toxicitetsstudier finns det ingen uppenbar miljörisk med någon av de undersökta blodfettssänkande substanserna i svenska vattendrag givet dagens kunskapsläge. Inga utbyten förordas därför ur miljösynpunkt. Risken förefaller helt försumbar för den mycket vattenlösliga substansen rosuvastatin. Mer fettlösliga statiner (simvastatin, atorvastatin) kan vara tämligen potenta och utgör (tillsammans med ezetimib) en något högre risk än övriga, men sannolikt är halterna i miljön ändå väl under de koncentrationer som ger upphov till effekter. Fler effektstudier behövs dock. För ezetimib och pravastatin är effektdata än mer bristfälliga. För pravastatin bedöms dock risken som låg baserat på dess relativt låga fettlöslighet (och därmed förmåga att ansamlas i biota) i relation till dess potens i människa. Ezetimib är mer fettlösligt, men avskiljs åtminstone till del i reningsverken, hur mycket är oklart p g a höga detektionsgränser. Baserat på uppmätt biokoncentrationspotential finns en viss, men låg risk för denna substans.

Referenser

- Atozet (ezetimib) MSD. Miljöriskbedömning i fass.se. Nedladdad 2019.01.19. Refererar till intern rapport : Wildlife International, Ltd., Ezetimibe: an early life-stage toxicity test with the fathead minnow (*Pimephales promelas*), WIL Project Number 105A-176, Easton MD, 17 March 2009.
- Barros S et al 2018. Aquatic Toxicol. 201:47-57.
- Brain RA et al. 2004. Aquatic Toxicology 70:23–40.
- Fong CW. 2014. European Journal of Medicinal Chemistry 85:661-674.
- Gunnarsson L et al. 2008. Environ Sci Technol. 42:5807-5813.
- Joshi HM et al. 1999. Pharm Pharmacol Commun. 1999. 5:269-271.
- Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram (Fick et al, IVL Report B2014 (2011) samt Fick et al, IVL report C 135 (2015)).
- Rosuvastatin. Environmental Risk Assessment, Astrazeneca. Nedladdad 2019.03.19 från Astrazeneca.com. Rerererar till intern rapport: ZD4522 (Ca Salt): Chronic toxicity to (*Daphnia magna*). Report No. BL6566/B, Brixham Environmental Laboratory, Brixham, Devon, UK, September 1999.
- Santos MM et al. 2016. Aquatic Toxicology 174:1–9.
- 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.
- Zhang X et al. 2010. Environ Sci Technol 44: 3417–3422
- Wikipharma. www.wiki-pharma.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.