

**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 fibraterna  
bezafibrat, fenofibrat samt gemfibrozil**



2020-12-12

## Verkningsmekanismer

Fibrater är en grupp av läkemedel som primärt används för att behandla hyperlipidemi. De verkar genom att aktivera peroxisome proliferating-activating receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) som i sin tur reglerar transkriptionen av gener involverade i lipoproteinmetabolismen. PPAR $\alpha$  är en kärnreceptor som är välkonserverad i många arter. Den återfinns således inte bara i ryggradsdjur (såsom fiskar), utan även i t.ex. kräftdjur och rundmaskar, men däremot inte i mikroalger och växter (Gunnarsson et al, 2008). I denna rapport har en jämförande miljöriskbedömning gjorts för tre fibrater: bezafibrat, fenofibrat och gemfibrozil. Inget av dessa läkemedel rekommenderas i Kloka listan 2021. Medan bezafibrat och gemfibrozil binder direkt till PPAR $\alpha$ , måste fenofibrat först omvandlas till fenofibratsyra i kroppen innan den kan binda. En bedömning har därför även gjorts för fenofibratsyra.

## Exponeringsbedömning

Försäljningen i Sverige 2019 framgår av tabell 1 med högst försäljning av gemfibrozil räknat i kg, men fenofibrat räknat i antal DDD. Försäljning i Region Stockholm är snarlik den nationella (per capita). Predikterad miljökoncentration utifrån försäljning, utan hänsyn taget till metabolism, är mellan 25 och 100 ng/L för alla tre undersökta fibrater. Bezafibrat utsöndras till 50% i oförändrad form, resten inaktiv glukuronid (Fass.se för Bezalip, Teva). Dock kan glukuronidkonjugat spjälkas av i avloppsreningsverk och återgenerera aktiv substans (Larsson et al, 1999). Fenofibrat utsöndras primärt som fenofibratsyra samt glukuronid av denna (Fass.se för Lipanthyl, BGP Products). Omkring 70% av tillförd dos gemfibrozil utsöndras i urinen, främst som konjugat till gemfibrozil och dess metaboliter. En mindre del (enstaka procent) av dosen utsöndras oförändrad i urinen, och cirka sex procent utsöndras i feces (Fass.se för Lopid, Pfizer).

**Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige 2019, beräknade koncentrationer (PEC) i ytvatten utifrån försäljning, samt uppmätta koncentrationer (MEC) i svenskt renat kommunalt avloppsvatten**

Substans	Försäljning 2019 (kg)	DDD (g)	DDD 2019 riket <sup>a</sup>	PEC (ng/L)	MEC Max effluent, ng/L SLL serie	typisk avskiljningsgrad %, SLL serie	MEC, median effluent ng/L UBA (Swe) <sup>c</sup>
bezafibrat	288	0,6	480 000	44	-	-	8
fenofibrat	191	0,2	955 000	25	<10	-	10
gemfibrozil	659	1,2	549 167	100	210	86	13
fenofibratsyra <sup>d</sup>	0	-	-	39	-	-	-
DDD= Defined Daily Dose							
PEC=Predicted Environmental Concentration (i ytvatten enligt EMAs riktlinjer)							
MEC effluent =Measured Environmental Concentration (renat avloppsvatten).							
SLL Series=Region Stockholms mätserie av läkemedel i tre reningsverk 2004-2019							
<sup>a</sup> antal DDD är uträknat från försäljning i kg delat med DDD							
<sup>b</sup> fenofibratsyra ges som prodrug (fenofibrat). PEC baseras på 100% exkretion av syran, justerat för molmassa							
<sup>c</sup> Medianhalter baserat på mätningar i svenskt renat kommunalt avloppsvatten, i UBAs databas (UBA 2020)							
"-." = data saknas							

Region Stockholm har inte mätt bezafibrat eller fenofibratsyra i sin mätserie 2004–2020 av tre avloppsreningsverk i Stockholm. Fenofibrat har analyserats men inte detekteras (detektionsgräns 10 ng/L) i utgående avloppsvatten de år som substansen ingick i övervakningen (2014–2020). Gemfibrozil mättes 2009–2012 med högsta halter om 210 ng/L men vanligen betydligt lägre. En hög avskiljningsgrad för gemfibrozil i avloppsreningsverken (86 % i medel) kunde påvisas. I tyska

miljömyndigheten UBAs databas över uppmätta halter av läkemedel i miljön (UBA, 2020) har mätningar från svenska avloppsvatten beaktats. Medianhalterna för dessa analyser låg väl samlade runt 10ng/L för alla tre undersökta fibrater. Inga mätningar av fenofibratsyra fanns upptagna.

Sammantaget bedöms exponeringen generellt vara lägre än 10 ng/L för samtliga tre fibrater i svenska vattenmiljöer, hänsyn taget till utspädning i recipienter. Emedan statiner utgör en mycket större andel av försäljningen av läkemedel mot hyperlipidemi i Sverige, har fibrater, åtminstone historiskt, haft en jämförelsevis större marknadsandel i t.ex. länder i Sydeuropa. Det kan delvis förklara högre uppmätta halter i miljön i en del andra länder.

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

Alla undersökta fibrater är fettlösliga med ett logP mellan 3,9 och 5,2. Detta är sannolikt tillräckligt lågt för att en del skall återfinnas i löslig form i ytvatten, men samtidigt tillräckligt högt för att biokoncentrera effektivt. En studie (Brown et al, 2007) har visat att gemfibrozil biokoncentrerade 199 gånger från vatten till blodplasma hos exponerade fiskar, vilken var någorlunda i linje med modellerad biokoncentration utifrån substansens fettlöslighet, vilket ger stöd för applicering av fiskplasmamodellen. Cmax i human blodplasma (HtPC) är dock relativt höga för alla fibraterna för att vara kärnreceptorligander, dvs. fibraterna är inte alls lika potenta som t.ex. syntetiska steroidhormoner. Detta leder sammantaget till CEC-värden som är relativt höga (över 6 000 ng/L för fenofibrat, över 50 000 ng/L för övriga).

**Tabell 2. Fettlöslighet (logP), humanterapeutisk plasmakoncentration (Cmax; HtPC), samt därifrån deriverad "Critical Environmental Concentration" (CEC).**

Substans	CEC	LogP	logP		log P	logP	HtPC Referens för HtPC
	(ng L <sup>-1</sup> )		(för CEC)	Pubchem			
bezafibrat	82621	4,3	3,8	4	4,3	15 Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474	
fenofibrat <sup>a</sup>	6067	5,2	5,2; 5,3	-	5,2	5 Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-475	
gemfibrozil	59421	4,8	3,4; 4,4; 4,8	-	4,8	25 Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-476	
fenofibratsyra	53947	3,9	3,9	-	-	5 Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-475	
CEC= Critical Environmental Concentration, den exponeringskoncentration som bedöms resultera i terapeutisk koncentration i fisk							
LogP=fettlöslighet från olika källor (Pubchem, Fass samt Fick et al, 2010. Regul Toxicol Pharmacol. 58:516.							
HtPC=Human Therapeutic Plasma Concentration, här angivet som lägsta rapporterade Cmax i human blodplasma							
<sup>a</sup> HtPC för fenofibrat syftar på den aktiva fenofibratsyran							
"-" = data saknas							

### Toxicitet och riskbedömning baserad på effektstudier

En färsk omfattande översiktsartikel har sammanfattat såväl mätningar i miljön som publicerade effektstudier för de tre fibraterna och fenofibratsyra (samt en rad andra läkemedel; Zhang et al, 2020). Då fokus i denna bedömning specifikt rör risken i svenska vattenmiljöer har endast effektstudierna i översiktsartikeln studerats mer ingående (ej mätningarna i miljön, där i stället UBAs databas och Region Stockholms mätningar legat till grund, enligt ovan).

Zhang et al (2020) listar ett LOEC (lägsta observerade effektkoncentration) för bezafibrat som är mycket lägre (34 ng/L) än alla övriga effektstudier med denna substans. Det är just pga. detta låga LOEC som Zhang et al också lyfter risken med bezafibrat i sammanfattningen. En närmare granskning av den refererade studier (Rocco et al, 2010) visar dock att studien har omfattande brister; Rocco et al

studerade om läkemedel, däribland bezafibrat, kunde orsaka DNA-skador i exponerad zebrafisk. Endast en enda koncentration testades, således finns inget stöd för dosrespons att luta sig emot. Ingen akvariereplikering finns heller, dvs. fiskarna som studerades kan anses som pseudoreplikant, vilket betyder att slumpmässiga "akvarieeffekter" inte går att skilja från effekter av läkemedlet. Dessutom studerades endast 3 fiskar vid varje provtagningstillfälle (dag 5, 7, 14, 21 och 28). Inga som helst tendenser till effekter kunde ses dag 5, 7, 14 eller 28 mot parallella kontroller. Slutsatsen dras enbart på en signifikant effekt dag 21 vilket intuitivt inte är omöjligt, men osannolikt. Sammantaget bedöms evidensen i studien av Rocco et al (2010) som mycket svag, och ingen vikt läggs därför vid denna LOEC. Isidori et al (2007) fann att 47 000 ng/L påverkade tillväxt hos vattenloppa, en LOEC som bedöms trovärdig.

Samma studie (Isidori et al, 2007) har lägst rapporterad LOEC för fenofibrat (78 000 ng/L), återigen tillväxt hos vattenloppa. Denna LOEC bedöms också som trovärdig.

För fenofibratsyra rapporteras LOEC (703 000 ng/L) från två studier av Madureira et al (2011 och 2012). I studien från 2012 där zebrafisk exponerats för fenofibratsyra är den enda rapporterade effekten på infärgning av histologiska leversnitt med vitellogenin-antikroppar, men inget statistiskt underlag anges. I studien från 2011 studerades gonaderna histologiskt. Här finns akvariereplikering, men den statistiska analysen bortser från det och behandlar alla fiskar som oberoende replikat, vilket ger omotiverat starka p-värden. För en endpoint, den relativa volymen av spermatozoa, hade fenofibratsyra en "marginellt signifikant effekt". Ingen vikt har lagts vid dessa LOEC.

**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).**

Substans	LOEC (ng/L) (passerar QA)	riskkvot (%) (PEC/LOEC)	riskkvot (%) (PEC/CEC)	riskkvot (%) MECx0,1/LOEC	riskkvot (%) MECx0,1/CEC	referenser (för LOEC-värden)
bezafibrat	47 000	0,000933	0,001	0,00002	0,00001	Isidori et al, 2007. Environ. Int. 33, 635-641.
fenofibrat	78 000	0,000321	0,004	0,00001	0,00016	Isidori et al, 2007. Environ. Int. 33, 635-641.
gemfibrozil	15 000	0,006687	0,002	0,00009	0,00002	Skolnes et al, 2012.
fenofibratsyra	-	-	0,001	-	-	
"- " = data saknas						

En lång rad studier har undersökt effektnivåer av gemfibrozil på vattenlevande organismer. En granskning av en av dessa visar att det återigen är en studie av Rocco et al (2012) med snarlikt upplägg som ovanstående studie från 2010 som anger lägsta LOEC (380 ng/L). Återigen är det DNA-skador i zebrafisk som studerats, och endast en koncentration har testats, dvs. det finns inga möjligheter att undersöka dos-respons-samband. Fler fiskar studerades (20 per grupp) men återigen finns ingen akvariereplikering (pseudoreplikant). Signifikanta effekter rapporterades dag 5 och 7 men inte dag 14. Även om evidensen är något högre än i studien med bezafibrat är studiedesignen bristfällig och ingen vikt läggs vid rapporterad LOEC.

Näst lägsta LOEC för gemfibrozil rapporterades av Galus et al (2013). Studien undersöker en rad olika effekter, inklusive reproduktion, hos fisk för fyra olika läkemedel (paracetamol, karbamazepin, venlafaxin och gemfibrozil) vid 500 och 10 000 ng/L och rapporterade ett LOEC på 500 ng/L för alla. Studien är svårutvärderad, då den till del är välgjord men lämnar ändå många frågetecken. Även om angivelse av exponeringskoncentration är inkonsekvent beskriven (i figur 1 anges mg/L snarare än µg/L) finns det större frågetecken kring t.ex. rimlighet, särskilt för en av de andra undersökta mycket vattenlösliga substanserna (karmazepin) som inte har visats ha reprotoxiska effekter i andra väl

utförda studier vid dessa koncentrationer. Data på replikaten för reproduktionsstudien saknas också m.m. Studien har ifrågasatts av andra (t.ex. Sumpter och Harries, 2016). Ingen vikt läggs vid rapporterad LOEC.

Tredje och fjärde lägsta LEOC (1 000 ng/L) rapporteras av Schmidt et al respektive Quinn et al (2011) vilket är samma gruppering av forskare men med olika författarordning. I Schmidt et al exponerades musslor för 1 eller 1 000 µg/L gemfibrozil och forskarna studerade proteinmönster och DNA-skador. De fann signifikant minskade DNA-skador vid 14 dagar (men ej efter 7 eller 21 dagar) som var lika stora oberoende om exponeringen var 1 eller 1 000 µg/L. Detta förefaller dock ganska osannolikt. Effekter på glutathion-S-transferas-aktivitet rapporteras vid både 1 och 1 000 µg/L efter 21 dagar mot oexponerad kontroll, men författarna reflekterar inte över att om jämförelsen görs mot den mer relevanta DMSO-kontrollen (som drogen var löst i) så försvinner effekten. Ingen vikt läggs därför vid LOEC från denna studie. I studien av Quinn et al (2011) exponerades musslor för gemfibrozil men inte via vattnet utan via injektion, varför en direkt översättning till vattenkoncentration inte kan göras. Studien har även andra svagheter och LOEC tas därför ingen hänsyn till.

Zhang et al (2020) listar därefter tre studier som rapporterade ett LOEC för gemfibrozil om 1 500 ng/l (Mimeault et al, 2005; Mimeault et al, 2006 och Skolnes et al, 2012). Skolnes et al är en mycket välgjord studie på fisk (fathead minnow) där biokoncentration och många typer av effekter studerades, alltifrån molekylära effekter till effekter på hormonnivåer och fortplantning, vid flera exponeringskoncentrationer och med god replikering. En av de olika mRNA som studerades var signifikant påverkad vid 1 500 ng/L men just denna effekt följde inte en dos-respons, och författarna lägger heller ingen vikt vid detta fynd, vilket är rimligt. Det verkar dock Zhang et al (2020) ha missat. Effekter på triglyceridnivåer fanns från 15 000 ng/L och uppåt, men ingen testkoncentration påverkade steroidnivåer och endast 150 000 ng/L påverkade reproduktion.

Studierna av Mimeault et al (2005 och 2006) är sämre designade och rapporterade bland annat kraftiga effekter på testosteronnivåer redan vid 1 500 ng/L i guldfisk, i direkt kontrast till den avsevärt bättre utförda studien av Skolnes et al (2012). För flera andra molekylära effekter rapporteras motstridiga dos-responser (endast två koncentrationer testades). På grund av detta läggs ingen vikt vid de LOEC som rapporterats av Mimeault et al (2005 och 2006).

Det åttonde lägsta LOEC-värdet för gemfibrozil (10 000 ng/L) rapporterades återigen av Rocco et al (2014). Här studerades effekter på avkomman av exponerade zebrafiskar, dvs. de studerade fiskarna är inte själva exponerade för gemfibrozil, endast deras föräldrar. En rad oförväntade effekter rapporteras, t.ex. en ökad simhastighet hos spermier när föräldrafisken exponerats för gemfibrozil flera månader tidigare. Emedan föräldrafiskarnas exponerades gruppvis i triplikat, framgår det inte huruvida man bibehållit denna gruppvisa separation i flera akvarier per behandlingsgrupp under hela tiden från exponering fram till försöken med avkomman. Om inte så kan signifikanta effekter uppstå som en artefakt av pseudoreplikering (t.ex. akvarie-effekter). Sammantaget är anspråken på effekter så anmärkningsvärda att de kräver en bättre (beskriven) försöksdesign, och de bör upprepas av oberoende forskare innan man fäster vikt vid dem.

Det nionde lägsta LOEC värdet (15 000 ng/L) rapporteras av Skolnes et al (2012) vars studie beskrivits ovan. Effekterna på triglyceridnivåer är trovärdiga och väldokumenterade och utgör grund för det LOEC som använts här för gemfibrozil.

## Sammantagen riskbedömning och konklusioner

De tre fibraterna och den aktiva metaboliten fenofibratsyra förekommer sannolikt i koncentrationer om enstaka ng/L i svenska vattenmiljöer som är exponerade för renat kommunalt avloppsvatten. En jämförande bedömning av risk för receptorpåverkan via fiskplasmamodellen visar på en mycket låg risk för alla undersökta substanser. Ekotoxikologiska studier är omfattande för gemfibrozil och knapphändiga för övriga fibrater. Många studier bedöms dock vara av låg kvalitet och tillförlitlighet. De tillförlitliga effektdata som finns tyder på mycket låg risk för alla undersökta fibrater.

## Rekommendation

**Användning av bezafibrat, fenofibrat och gemfibrozil bedöms inte utgöra någon miljörisk. Inga utbyten från miljörisksynpunkt förordas därför.**

## Referenser

- Brown J.N., Paxeus N., Forlin L. and Larsson D.G.J. (2007). Variations in bioconcentration of human pharmaceuticals from sewage effluents into fish blood plasma. *Environ Toxicol Pharmacol.* 24:267-274.
- Galus, M., Kirischian, N., Higgins, S., Purdy, J., Chow, J., Rangaranjan, S., Li, H., Metcalfe, C., Wilson, J.Y., 2013. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. *Aquat. Toxicol.* 132: 200-211.
- Galus, M., Rangarajan, S., Lai, A., Shaya, L., Balshine, S., Wilson, J.Y., 2014. Effects of chronic, parental pharmaceutical exposure on zebrafish (*Danio rerio*) offspring. *Aquatic Toxicology* 151: 124–134.
- Gunnarsson, L., Jauhainen, A., Kristiansson, E., Nerman, O., Larsson, D.G.J. 2008. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environ Sci Technol.* 42:5807-5813.
- Isidori, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Rubino, M., Parrella, A., 2007. Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms. *Environ. Int.* 33: 635-641.
- Larsson, D.G.J., Adolfsson-Erici, M., Parkkonen, J., Pettersson, M., Berg, H., Olsson, P.-E. and Förlin, L. 1999. Ethinylloestradiol - an undesired fish contraceptive? *Aquatic Toxicology* 45:91-97.
- Madureira, T.V., Rocha, M.J., Cruzeiro, C., Rodrigues, I., Monteiro, R.A., Rocha, E., 2012. The toxicity potential of pharmaceuticals found in the Douro River estuary (Portugal), evaluation of impacts on fish liver, by histopathology, stereology, vitellogenin and CYP1A immunohistochemistry, after sub-acute exposures of the zebrafish model. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 34:34-45.
- Madureira, T.V., Rocha, M.J., Cruzeiro, C., Galante, M.H., Monteiro, R.A., Rocha, E., 2011. The toxicity potential of pharmaceuticals found in the Douro River estuary (Portugal), assessing impacts on gonadal maturation with a histopathological and stereological study of zebrafish ovary and testis after sub-acute exposures. *Aquat. Toxicol.* 105:292-299.

- Mimeault, C., Trudeau, V., Moon, T., 2006. Waterborne gemfibrozil challenges the hepatic antioxidant defense system and down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor beta (PPAR $\beta$ ) mRNA levels in male goldfish (*Carassius auratus*). *Toxicology* 228:140-150.
- Mimeault, C., Woodhouse, A., Miao, X.-S., Metcalfe, C., Moon, T., Trudeau, V., 2005. The human lipid regulator, gemfibrozil bioconcentrates and reduces testosterone in the goldfish, *Carassius auratus*. *Aquat. Toxicol.* 73:44-54.
- Quinn, B., Schmidt, W., O'Rourke, K., Hernan, R., 2011. Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on biomarker expression in the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) and their comparison with standardised toxicity tests. *Chemosphere* 84:657-663.
- Rocco, L., Frenzilli, G., Fusco, D., Peluso, C., Stingo, V., 2010. Evaluation of zebrafish DNA integrity after exposure to pharmacological agents present in aquatic environments. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 73:1530-1536.
- Rocco, L., Frenzilli, G., Zito, G., Archimandritis, A., Peluso, C., Stingo, V., 2012. Genotoxic effects in fish induced by pharmacological agents present in the sewage of some Italian water-treatment plants. *Environ. Toxicol.* 27:18-25.
- Schmidt, W., Rainville, L.-C., Mceneff, G., Sheehan, D., Quinn, B., 2014. A proteomic evaluation of the effects of the pharmaceuticals diclofenac and gemfibrozil on marine mussels (*Mytilus* spp.): evidence for chronic sublethal effects on stress-response proteins. *Drug Testing and Analysis* 6:210–219.
- Skolness, S.Y., Durhan, E.J., Jensen, K.M., Kahl, M.D., Makynen, E.A., Villeneuve, D.L., Ankley, G.T., 2012. Effects of gemfibrozil on lipid metabolism, steroidogenesis, and reproduction in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.* 31:2615-2624.
- Sumpter, J.P., Harris, C.A., 2016. In Response: An academic perspective. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35:14–16.
- UBA. 2020. Pharmaceuticals in the environment (databas).  
<https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>
- Zhang, K., Zhao, Y., Fent, K. 2020. Cardiovascular Drugs and Lipid Regulating Agents in Surface Waters at Global Scale: Occurrence, Ecotoxicity and Risk Assessment. *Science of the Total Environment* 729: 138770.



**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.