

**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  
kortikosteroiderna betametason, budesonid, hydrokortison samt  
prednisolon**



2020-09-27

## Verkningsmekanismer

Betametason, budesonid, hydrokortison samt prednisolon är alla syntetiska glukokortikoider. Deras huvudsakliga effekt sker via bindning och aktivering av glukokortikoidreceptorer men de har också låg affinitet till progesteronreceptorn. Dessa receptorer är konserverade i alla ryggradsdjur inklusive fisk men saknas i ryggradslösa djur (t.ex. kräftdjur), alger m.m. (Gunnarsson et al, 2008)<sup>1</sup>.

De undersökta kortikosteroiderna, som finns i Kloka listan 2021, används för en lång rad vitt skilda indikationer, såsom astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pseudokrupp, allergiska reaktioner, inflammatoriska tarm-, led- och ryggsjukdomar, psoriasis, eksem, postoperativ illamående, hormonbrist, extern otit m.m. För vissa av dessa indikationer används flera av de undersökta substanserna, för andra indikationer endast en. Doseringar och administrationsvägar skiljer sig i många fall åt både mellan de olika indikationerna och mellan substanserna. Exempelvis används budesonid primärt som inhalationssteroid och prednisolon i tablettform. I de flesta situationer är substanserna inte utbytbara ur ett kliniskt perspektiv, men i vissa fall kan utbyte vara möjligt. Det faller inte inom ramen för denna rapport att påvisa i vilka situationer utbyte mellan substanser kan vara aktuella ur ett kliniskt perspektiv. Det finns en rad andra glukokortikoider på den svenska marknaden som skulle kunna vara aktuella för utbyten i vissa fall, men de omfattas inte av denna utredning.

## Exponeringsbedömning

**Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige 2019 samt beräknade koncentrationer i recipient för renat avloppsvatten (10 gångers utspädning)**

Substans	kg 2019	PEC ng/L
betametason	51	8
budesonid	74	11
hydrokortison	811	122
prednisolon	368	56

Försäljning i Sverige 2019 framgår av tabell 1 med högst försäljning av hydrokortison följt av prednisolon, räknat i kg. Försäljning per capita är snarlik i region Stockholm, förutom något lägre försäljning av prednisolon (ca 2/3 av försäljning per capita Sverige). Det påverkar dock inte bedömning/slutsatser nedan. Då varje substans används för en rad olika indikationer och med olika administrationssätt har varje substans flera DDD eller saknar DDD helt, t.ex. för topikal behandling, ett administrationssätt som dominerar för hydrokortison. Det är därför inte särskilt meningsfullt att försöka generalisera och jämföra DDD eller antal DDD för de olika glukokortikoiderna.

Glukokortikoider är, såsom alla steroidhormoner, relativt potenta läkemedel och administreras i förhållandevis låga doser (ofta runt 1 mg per dos, men som tidigare nämnts med stor variation). Trots att flera av substanserna är vanliga läkemedel är den försålda mängden i kg räknat, och därmed den predikterade miljökoncentrationen i ytvatten, inte särskilt hög. PEC är mellan 8 och 122 ng/L för de fyra undersökta substanserna. Generellt är steroidhormoner svåranalyserade i komplexa miljömatriser. Bra data över uppmätta koncentrationer är därför knapphändiga. En genomgång av den

<sup>1</sup> Gunnarsson et al, 2008 Environ Sci Technol. 42:5807.

tyska miljömyndigheten UBAs databas<sup>2</sup> över rapporterade halter av läkemedel i miljön globalt gjordes i september 2020. Fokus på genomgången var på mätdata från renat avloppsvatten. För betametason fanns ett rapporterat värde (15 ng/L) från Schweiz. För budesonid fanns flera mätvärden, inklusive tre mätvärden från Sverige (28, 29 och 98 ng/L). Utöver de mätvärden från Sverige som finns upptagna i UBAs databas finns ytterligare exempel på detekterade halter i svenskt renat avloppsvatten (17–50 ng/L) från Fick et al (2015)<sup>3</sup>. I samma rapport rapporteras budesonid i svenska ytvatten (16–39 ng/L). Region Stockholm har under flera år analyserat budesonid i renat avloppsvatten från reningsverken i Bromma, Käppala och Henriksdal, men substansen har inte kunnat detekteras (kvantifieringsgräns 10 ng/L). För hydrokortison fanns i UBAs databas ett värde från Frankrike (229 ng/L) men det angavs som "cortisone" vilket väcker viss tveksamhet kring vad som egentligen är uppmätt. Hydrokortison anges dessutom vara lättnedbrytbart<sup>4</sup>. Prednisolon har inte detekterats i renat svenskt avloppsvatten enligt UBAs databas, men detektionsgränsen i de analyser som utförts var samtidigt relativt hög (50 ng/L). Stockholm vatten har analyserat prednisolon i renat avloppsvatten från reningsverken i Bromma och Henriksdal, men inte kunnat detektera substansen (detektionsgränser mellan 10 och 50 ng/L)<sup>5</sup>. I internationella studier rapporteras enligt UBAs databas två prover med detekterade halter i renat avloppsvatten, 5 respektive 1,7 ng/L. En nyligen publicerad kinesisk studie<sup>6</sup> har analyserat ett mycket stort antal naturliga och syntetiska kortikosteroider i kinesiska ytvatten. Den visar på halter av betametason mellan 0,29 och 7,2 ng/L, budesonid mellan 0,34 och 48 ng/L samt prednisolon mellan 2,7 och 94 ng/L. Hydrokortison analyserades ej. Även om försäljningsdata för Kina inte är tillgängliga, kan denna studie ge en viss fingervisning om stabilitet i miljön och därmed den relativa förekomsten även i svenska vattendrag.

Sammantaget bedöms underlaget vara för knapphändigt för att kunna göra en kvantitativ jämförande miljöriskbedömning i svenska vattendrag med uppmätta koncentrationer som utgångspunkt. Exponering för hydrokortison är sannolikt försumbar då substansen bedöms lättnedbrytbar och tillförlitliga mätdata i miljön saknas helt.

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

Alla undersökta glukokortikoider är måttligt fettlösliga med ett logP mellan 1,4 och 2,5. Budesonid står ut som den mest fettlösliga substansen och därmed störst potential för biokoncentration. I Fass.se<sup>7</sup> anges ett ännu högre logP för budesonid (3,3) än de värden som rapporteras i PubChem. Det finns en mängd C<sub>MAX</sub> (HtPC)-värden rapporterade, varav en för varje substans är inkluderad i tabell 2. Lägst C<sub>MAX</sub> förefaller budesonid ha (baserat på oral administrering). Angivna HtPC reflekterar i stora drag den relativa affiniteten till glukokortikoidreceptorer<sup>8,9</sup>. Det är dock svårt att göra helt rättvisa jämförelser från rapporterade C<sub>MAX</sub> då dessa baserar sig på olika doser och administrationsätt. För inhalede

<sup>2</sup> <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>

<sup>3</sup> Fick J et al, IVL report C 135 (2015).

<sup>4</sup> Kugathas och Sumpter, 2011. Environ Sci Technol 45:2377–2383.

<sup>5</sup> [https://www.stockholmvattenochavfall.se/globalassets/pdf1/rapporter/avlopp/avloppsrening/lakemedelsrapport\\_slutrapport.pdf](https://www.stockholmvattenochavfall.se/globalassets/pdf1/rapporter/avlopp/avloppsrening/lakemedelsrapport_slutrapport.pdf)

<sup>6</sup> Shen et al 2020. Env Internat 134:105278.

<sup>7</sup> Fass.se, miljöinformation för Budesonid Teva Pharma

<sup>8</sup> Issar et al 2006. Eur Respir J 27: 511–516

<sup>9</sup> Daley-Yates, 2015. Br J Clin Pharmacol 80:372–380.

steroider, där det primära syftet är att påverka andningsorganen är dessutom cirkulerande plasmanivåer inget bra mått på potens. Den osäkerhet som finns kring HtPC överförs till beräkningen av kritisk miljökoncentration (CEC)<sup>10</sup>. Denna är dock klart lägst för budesonid (159 ng/L), som ett resultat av högst potens (lägst HtPC) och högst potential för biokoncentration (högst logP). För hydrokortison och prednisolon är CEC mycket höga, och CEC för betametason är cirka en tiopotens lägre. Inga studier har identifierats som studerar biokoncentration av någon av de undersökta substanserna i akvatisk biota.

**Tabell 2. Fettlöslighet (logP), humanterapeutisk plasmakoncentration (C<sub>max</sub>; HtPC), därifrån deriverad "Critical Environmental Concentration" (CEC).**

Substans	CEC (ng L <sup>-1</sup> )	LogP använt	LogP (Fick)	logP (pubchem)	HtPC (µg mL <sup>-1</sup> )	Referens för HtPC
betametason	34 841	1,7	1,7	1,138-1,94	0,08	Petersen et al. Eur J Clin Pharmacol 1983; 25:643-650
budesonid	159	2,5	2,6	1,9-2,5	0,0014	Brunner et al. Br J Clin Pharmacol 2006. 61 (1):31-38
hydrokortison	202 484	1,6	-	1,6	0,393	Toothaker et al. 1982. J Pharm Sci . 71(5):573-6
prednisolon	360 554	1,4	1,4	1,62	0,5	Schulz et Schmoltdt. Pharmazie 2003; 58:447-474

Kugathas och Sumpter<sup>4</sup> har gjort en jämförande studie över hur väl syntetiska glukokortikoider aktiverar glukokortikoidreceptorer i fisk. Sådana data skulle kunna användas som surrogat för HtPC för att beräkna relativa skillnader i CEC, då EC<sub>50</sub>-värdena rimligen bör reflektera den koncentration i fisk som förväntas ge upphov till en farmakologisk respons. Rapporterade EC<sub>50</sub>-värden för fiskreceptorn GR2 ligger ganska väl samlade mellan 0,77 och 1,22 nM för dessa fyra glukokortikoider vilket skulle kunna tolkas som att de har mycket snarlik affinitet till fiskarnas glukokortikoidreceptorer. Jämförande studier över affinitet till den humana glukokortikoidreceptorn visar emellertid på ett mycket större spann mellan olika syntetiska glukokortikoiders affinitet<sup>7,8</sup> vilket också reflekteras av deras vitt skilda HtPC i tabell 2. Det förefaller därför något motsägelsefullt att de undersökta syntetiska glukokortikoiderna skulle ha nästan samma affinitet för fiskarnas receptorer, och ingen vikt har därför lagts till de rapporterade aktiviteterna från Kugathas och Sumpters studie. Fler dedikerade studier över bindning och aktivering till fiskreceptorer vore värdefullt.

### Toxicitet och riskbedömning baserad på effektstudier inklusive receptoraktivering

Wikipharma<sup>11</sup> omfattar inga rapporter för de undersökta substanserna, förutom en studie med prednisolon och effekter på vattenloppor (mycket låg toxicitet<sup>12</sup>; Tabell 3). Fass saknar miljödata för hydrokortison och prednisolon, men innehåller miljödata för budesonid och betametason. För budesonid är dock endast akuttoxicitet studerad i fisk, och följaktligen är alla rapporterade effektnivåer mycket höga (mg/L-nivå) och har begränsat värde för miljöriskbedömningen. För betametason angavs en kronisk toxicitet (32 dagar) för fisk på 52 µg/L (avser NOEC, data på LOEC saknas). I en livscykelstudie med fisk som citeras i Fass-texten rapporterades ett NOEC för tillväxt om 7 ng/L för betametason (LOEC angavs ej). Det resulterade i en PEC/PNEC-kvot på över 10 och föranledde en klassificering av miljörisk som "hög". I en vetenskaplig publikation (Vestel et al, 2017)<sup>13</sup> som beskriver samma experiment som

<sup>10</sup> Fick J et al, 2010. Regul Toxicol Pharmacol. 58:516.

<sup>11</sup> Wikipharma. www.wikipharma.org. Nedladdad september 2020.

<sup>12</sup> DellaGreca et al, 2004. Chemosphere 54:629-637.

<sup>13</sup> Vestel et al 2017. Human and Ecological Risk Assessment 23:879-894.

den livsstudie studie som Fass-texten bygger på, påvisas mindre effekter på längdtillväxt vid 7 ng/L hos hanfisk i F1-generationen. Vestel et al väljer dock att bortse från detta. De benämnde därför 7 ng/L som NOEC. Mer anmärkningsvärt är att studien rapporterar genomgående lägre vikt hos alla exponerade grupper i F1-generationen, även 7 ng/L, jämfört med kontrollgruppen. Författarna medger att detta representerar en toxisk effekt av betametason, men av skäl som undertecknad inte förstår väljer såväl Vestel et som författarna av Fass-texten att bortse helt från dessa resultat vid riskbedömningen. Undertecknad menar att studien visar att betametason uppvisar toxiska effekter redan vid lägsta testade koncentration (7 ng/L) vilket utgör ett relevant LOEC, och att NOEC inte har kunnat etableras. Det bör noteras att studien är finansierad och författad av ett läkemedelsföretag (Merck). I en studie av Willi et al (2019)<sup>14</sup> rapporteras dos-respons-beroende effekter av betametason på muskelkontraktioner och hjärtfrekvens i fisk redan vid lägsta testade koncentration (110 ng/L). För budesonid saknas motsvarande effektstudier. Janusinfo<sup>15</sup> skriver att en livscykelstudie med fisk förväntas vara klar 2018 enligt utredningsrapporten för Jorveza (budesonid) från 2017, men i skrivande stund (September 2020) finns ingen sådan information att finna där. På AstraZenecas sida för miljödata för budesonid rapporteras endast effektdata från akuttoxicitet-tester<sup>16</sup>.

**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). Antalet olika studier som refereras till i Wikipharma<sup>17</sup> är inkluderat för att ge en översiktlig bild av hur välstuderad (eller ej) varje substans är.**

Substans	LOEC (ng/L)	riskkvot (%)		riskkvot (%)		Wiki-pharma refs.	Referenser för LOEC-värden
		MEC x 0,1/CEC	PEC/CEC	MEC x 0,1/LOEC	PEC/LOEC		
betametason	7	-	0,0223	-	11,1	0	Vestel et al 2017. Human and Ecological Risk Assessment 23:879-894
budesonid	8 600 000	-	7,0501	-	0,00001	0	Fass.se, miljöinformation för budesonid (Astrazeneca)
hydrokortison		-	0,0604	-	-	0	
prednisolon	32 000	-	0,0154	-	0,017	1	DellaGreca et al, 2004. Chemosphere 54:629-637

I den omfattande kinesiska screeningen av olika glukokortikoider<sup>5</sup> presenterades också en miljöriskbedömning där man viktat uppmätta halter mot de olika steroidernas potens mot den humana glukokortikoidreceptorn. Utan viktning mot potens dominerade naturliga kortikosteroider och prednisolon, men när hänsyn togs till potens var budesonid och klobetasolpropionat de som dominerade. Utan hänsyn taget till eventuella skillnader i försäljning mellan Kina och Sverige, substansernas olika biokoncentrationspotential från vatten till fisk, och den osäkerhet som finns kring hur man kan översätta deras relativa potens från humanreceptorer till fiskreceptorer, så tyder den kinesiska analysen på att budesonid är en av de glukokortikoider som har högst miljörisk.

<sup>14</sup> Willi et al 2019. Sci Tot Env 672: 183–191.

<sup>15</sup>

<https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/databasmiljosv/budesonid.5.30a7505616a041a09b0654b1.html>

<sup>16</sup> <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/2017/Budesonide.pdf>

<sup>17</sup> [http://www.wikipharma.org/api\\_data.asp](http://www.wikipharma.org/api_data.asp)

### Sammantagen riskbedömning och konklusioner

Även om såväl exponeringsdata som effektdata är bristfälliga för hydrokortison och prednisolon saknas starka indikationer på miljörisk för dessa två substanser. Tvärtom tyder fiskplasmamodellen och rapporterade halter i miljön på låg risk.

De halter av betametason som uppmätt i ytvatten på flera lokaler i Kina (och i Schweiz) överskrider nivåer som visats hämma tillväxt hos fisk. Även PEC i Sverige överskrider dessa nivåer. Risken för betametason anses därför hög.

Motsvarande effektdata saknas för budesonid, men givet att budesonid är: 1) mer fettlösligt än betametason och därmed har större biokoncentrationspotential, 2) förekommer i generellt något högre halter än betametason i kinesiska ytvatten, 3) uppmätts i liknande halter i svenska och kinesiska ytvatten, 4) har en högre affinitet till glukokortikoidreceptorn än vad betametason har<sup>7</sup>, och 5) har en hög PEC/CEC kvot, bedöms även miljörisken vara hög för budesonid. Mer högkvalitativa effektdata på fisk efterfrågas dock för att få ett bättre underlag för bedömning av miljörisk kopplad till budesonid.

### Rekommendation

**Användning av såväl betametason och budesonid utgör en miljörisk, och utbyte mot syntetiska glukokortikoider med lägre miljörisk är att förorda i de fall det är möjligt ur ett kliniskt perspektiv. Hydrokortison och prednisolon har en lägre miljörisk men utgör sällan medicinskt utbytbara alternativ till betametason och budesonid. Notera att motsvarande miljöriskbedömningar inte har gjorts för övriga syntetiska glukokortikoider som finns på svenska marknaden, och som möjligen skulle kunna utgöra utbytesalternativ. Inga åtgärder förordas m.a.p. utbyte av hydrokortison och prednisolon då användningen av dessa utgör en låg miljörisk givet dagens kunskapsläge.**

**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.