

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.

Miljöhänsyn vid förskrivning av gestagena preparat

Joakim Larsson/Goodpoint

Ekotoxikologi – effektnivåer och exponering

Under senare år har data ackumulerats som tyder på att levonorgestrel kan ha negativa effekter på fortplantning hos fisk och groddjur. Halter så låga som 0,8 ng/L har visat sig stoppa äggproduktion (Zielinger et al, 2009) och i en annan studie gav 0,5 ng/L effekter på yttre könskaraktärer i fisk (Runnals et al, 2015). Grodor förefaller vara ungefär lika känsliga för levonogestrel med effekter på bland annat utvecklingen av ägg (Säfholm et al, 2012).

Baserat på förskrivningsdata (FASS, Norlevo) är förväntad halt nedströms reningsverk i Sverige 1,4 ng/L förutsatt att ingen nedbrytning sker i kroppen eller reningsverken, en spädning i recipienten om 10 gånger och en jämn förbrukning över tid och rum. Det finns särskilt stora tekniska utmaningar med att mäta levonorgestrel, varför uppmätta halter i miljön bör tas med viss nypa salt. I avloppsvatten rapporteras i internationella och svenska studier halter mellan <0,2 ng/L till 4 ng/L medan studier av ytvatten rapporterar något högre nivåer (3,6-38 ng/L) (Fick et al, 2010; Fent et al, 2015). Baserat på förskrivning i Sverige och uppmätta halter i avloppsvatten verkar det senare vara en överskattning.

Det finns också studier som tyder på att två andra gestagener har effekter på fisk vid mycket låga koncentrationer. Den ena gestagenen är gestoden som rapporterats påverka fortplantning hos fisken "fathead minnow" (*Pimephales promelas*) vid 1 ng/L (Runnals et al, 2013). I skrivande stund är dock inget läkemedel med gestoden registrerat i Sverige varför ingen exponering förväntas. Den andra gestagenen är noretisteron (eller noretindron) som sänker äggproduktion hos fisken "medaka" (*Oryzias latipes*) vid 22 ng/L och högre koncentrationer (Paulos et al, 2010). Samma studie rapporterade minskad äggproduktion i "fathead minnow" vid 1 ng/L och 100 ng/L men dos-respons-mönstret var oklart med avsaknad av effekt vid 10 ng/L. Dock fann man ett tydlig dos-respons-samband i "fathead minnow" med avseende på ökning av sekundära hanliga könskaraktärer (fläckar på ryggen) med effekter redan vid 1 ng/L. För noretisteron är förväntad exponering nedströms svenska reningsverk 2,6 ng/L givet samma förutsättningar som för levonorgestrel ovan. Rapporterade halter av noretisteron i renat avloppsvatten sträcker sig från ej detekterbart till 188 ng/L (det senare förefaller orimligt högt) och i ytvatten från 1 till 7,5 ng/l i olika internationella studier (Fent, 2015).

Även andra gestagena preparat rapporteras ha effekter på fisk, men vid högre koncentrationer. Många gestagener är dessutom bristfälligt testade på akvatiska organismer. Det är svårt att jämföra studier med varandra då de ofta utförts på olika sätt, med olika arter och då olika effekter har studerats. I studien av Zeilinger et al (2009) jämfördes levonorgestrel med drospiron med samma experimentupplägg, och medan levonogestrel stoppade äggproduktion vid 0,8 ng/L krävdes 6500 ng/L för att ge effekt av drospironon. Det tyder på att det finns betydande skillnader i potens och därmed miljörisk hos olika gestagener.

Jämförande farmakologi

Gestagener binder och aktiverar inte bara progesteronreceptorn, utan binder även till andra steroid-receptorer, särskilt androgenreceptorn, och kan leda till stimulering eller hämning av dessa. De olika gestagena substanserna i olika läkemedel skiljer sig ganska mycket härvidlag. Levonogestrel, noretisteron, gestoden och etonogestrel aktiverar alla androgenreceptorn i fisk vid mycket låga koncentrationer, medan t ex drospironon är en mycket mindre potent androgenreceptor-agonist (Ellestad et al, 2014; Bain et al, 2015). De förstnämnda är också strukturellt derivade från testosteron (19-nor-derivat), vilket rimmar väl med deras förmåga att binda till androgenreceptorn.

Steroidreceptorer finns primärt i ryggradsdjur. Fisk har, som vi, progesteron-, androgen- och östrogen-receptorer. Fisk producerar även progesteron, som vi, men progesteron fungerar inte som ett hormon i fisk. I stället är det två närbesläktade molekyler, (17 α ,20 β -dihydroxy-4-pregnen-3-one (DHP) och 17 α ,20 β ,21-trihydroxy-4-pregnen-3-one (20 β -S)) som har tagit progesterons roll i fisk. Progesteronmolekylen binder faktiskt ganska dåligt till fiskars progesteron-receptorer (vars namn därför kanske kan ifrågasättas), mycket sämre än de endogena liganderna. Alla olika syntetiska gestagener man använder som läkemedel i människa och som man har testat i studier med fiskars receptorer binder dåligt till fiskarnas progesteronreceptorer. Däremot binder vissa av dem mycket bra till fiskarnas androgenreceptorer! Detta tyder på att gestagener som är mer "rena gestagener" (ej testosteronderivat) sannolikt har mycket lägre risk att påverka fisk. Detta stöds av t ex jämförelsen mellan levonogestrel och drospironon ovan (Zeilinger et al, 2009) och att det är just de mest androgena gestagenerna som man funnit ha störst potens i fisk!

Grodor skiljer sig från fisk i att de, liksom vi, har progesteron som endogen ligand till progesteronreceptorn. För grodor finns det med andra ord mindre stöd för att de "rena" gestagenerna skulle utgöra en försumbar risk. Baserat på groddjurs habitatval (leker normalt i stillastående vatten, gärna mindre vattensamlingar) är det emellertid mindre sannolikt att de exponeras för syntetiska gestagener via renat avloppsvatten, särskilt under fortplantningstiden, åtminstone i mindre utsträckning än fisk. Därför baseras riskbedömningen här primärt på risken för fisk.

Hur väl gestagenerna biokoncentreras i fisk påverkar risken. Fick et al (2010) visade på en mycket hög biokoncentration av levonogestrel i juvenila regnbågar som exponerades för renat kommunalt avloppsvatten, så hög att terapeutiska nivåer uppnåddes i fiskens blod. En anledning till den mycket högra graden av biokoncentration kan vara att levonogestrel binder till sex hormone binding globulin (SHBG) i fiskens blod. Man tror att detta gör att jämvikten mellan vatten och blod förskjuts kraftigt åt blodet, då det levonogestrel som tar sig in via gälarna snabbt binds till SHBG och sedan har svårt för att ta sig ut igen (Miguel och Hammond, 2008). En mycket, mycket lägre grad av biokoncentration påvisades emellertid i hanar av "fathead minnow" som exponerades för levonogestrel löst i vatten. Man skulle därför kunna tro att (åtminstone) en av dessa studier är missvisande. Dock skiljer sig studierna antagligen kraftigt åt med avseende på förekomsten av SHBG i fiskarnas blod; Avloppsvatten innehåller potenta mängder östrogen som inducerar SHBG och sannolikt möjliggör en kraftig biokoncentration. De reproduktivt aktiva hon-fiskarna som Zeilinger et al

(2009) studerade hade sannolikt också höga SHBG-nivåer p g a höga endogena östrogen-nivåer, medan han-fiskarna som studerades av Runnals et al, sannolikt hade låga SHBG-nivåer, vilket ledde till en begränsad biokoncentration.

Förutom att olika bindning till SHBG kan påverka möjligheten för biokoncentration så skulle bindning till SHBG också kunna påverka andelen fritt/bundet endogent androgen, så tillvida att gestagener med hög affinitet till SHBG skulle kunna frigöra androgen från SHBG och därmed indirekt utöva en androgen effekt. Det senare är dock inte studerat i fisk. Olika progestiner binder olika starkt till SHBG. Levonorgestrel binder starkt, och noretisteron och etonogestrel binder också ganska bra medan t ex drospironon, nomegestrel och medroxyprogesteron binder betydligt sämre. Detta stämmer också väl med vilka gestagener som uppvisat störst potens i exponeringsstudier med fisk. *Olika grad av bindning till SHBG kan därför vara ytterligare en faktor bakom gestagenernas olika potens i fisk, utöver deras affinitet till androgenreceptorn.*

Exponeringsgraden i fisk beror förutom på biokoncentrationsförmågan på vilka halter som kan förväntas i vatten. Det beror i sin tur på hur många personer som behandlas med läkemedlet, vilka doser som används, i vilken utsträckning gestagenerna bryts ner i kroppen, i reningsverken (där också avskiljning till slam kan ske) och i miljön. Naturligtvis finns det vissa skillnader härvidlag mellan olika gestagener, men givet förskrivningsdata är det osannolikt att någon skulle komma upp i koncentrationer i miljön över 100 ng/L vilket sannolikt skulle behövas för att orsaka skadliga effekter i fisk. Därför blir denna typ av information primärt intressant ur ett miljöriskperspektiv enbart för de gestagener som är både androgena och binder SHBG och därmed är högpotenta i fisk.

Rankning av miljörisk kopplat till olika förskrivningsalternativ

Gestagener, särskilt levonogestrel, utpekade som läkemedel med förhöjd miljörisk i rapport till SLL från Goodpoint AB (2016). Mot den bakgrunden önskade SLL en genomgång av gestagener i Kloka Listan för att få ökade kunskaper om deras miljöpåverkan. I Kloka Listan 2017 finns tre förskrivningssituationer där miljöaspekter skulle kunna styra val av ett preparats rekommendationsnivå utan att den medicinska kvaliteten åsidosätts. Det är dels kombinationspreparat för antikonception (med östrogen), dels mellandoserade gestagenpreparat för antikonception, dels gestagenpreparat för behandling av klimakteriebesvär (Kloka Listan, 2017). Dessa tre situationer diskuteras nedan. Notera att diskussionen och rekommendationerna här utgår från ett strikt miljöperspektiv.

Kombinationspreparat med östrogen

Här står fyra alternativ mot varandra. Levonogestrel eller drospironon tillsammans med etinylöstradiol i tablettform, etonogestrel tillsammans med etinylöstradiol som vaginalring, eller nomegestrol tillsammans med östradiol (samma som det kroppsegna hormonet). Miljöriskbedömning är alltså aktuell både för den gestagena och den östrogena komponenten.

För den gestagena komponenten är det tydligt att levonogestrel och etonogestrel utgör störst risk. För levonogestrel finns mer relevant ekotoxikologisk data på både effekt och exponerings, men etonogestrel är antagligen ungefär lika farligt baserat på bindning till androgenreceptorn, bindning till SHBG samt fettlöslighet (något högre än levonogestrel). Drosperinon är betydligt mindre farligt baserat dels på ekotoxikologiska studier (Zeilinger et al, 2009) dels på dess låga affinitet för androgenreceptorn och SHBG. För nomegestrel saknas både exponeringsdata och effektdata i fisk. Dock binder nomegestrel dåligt till både androgenreceptorn och SHBG vilket ger en låg riskprofil.

På östrogensidan så är de tre första alternativen ungefär likvärdiga (etinylöstradiol) och medför hög risk medan östradiol har en betydligt lägre farlighet. Samtidigt är mängden estradiol betydligt högre (1500 mikrogram) än mängden etinylöstradiol (30 mikrogram för tabletter eller 15 mikrogram/dag för vaginalring tillsammans med etonogestrel). Östradiol bryts ned betydligt lättare än etinylöstradiol i kroppen, i reningsverk och i miljön, och är betydligt mindre potent i fisk. En oral dos om 1,5 mg ger en exkreerad dos i urin om endast 100 mikrogram östradiol (Friel et al, 2005). Sannolikt är därför risken lägre med östradiol trots den mycket högre doseringen.

Sammantaget bedöms levonogestrel + etinylöstradiol samt etonogestrel + etinylöstradiol utgöra högst miljörisk, drosperinon + etinylöstradiol lägre risk (baserat på gestagenkomponenten) **och nomegestrol + östradiol lägst risk** (baserat på primärt gestagenkomponenten men även östrogenkomponenten).

Mellandoserade gestegenpreparat för antikonception

Här står endast två substanser mot varandra. Dels implantat med etonogestrel, dels tabletter med desogestrel - som i kroppen metaboliseras till etonogestrel. Etonogestrel binder relativt bra till androgenreceptorn. I människa är det något mindre androgent än levonogestrel, men dessa gestagener är ungefär lika potenta att binda till androgenreceptorn i fisk. Etonogestrel binder också till SHBG. Det saknas haltdata av etonogestrel i miljön. Baserat på dess egenskaper kan man dock anta att det finns en risk kopplad till användning av etonogestrel/desogestrel och att de verkar additivt med övriga androgena gestagener. Då desogestrel metaboliseras till etonogestrel är miljörisken dock i stora drag densamma mellan de två alternativen. Doseringen varierar över tid med implantatet (ca 40 mikrogram per dag, vilket är lite lägre än mängden desogestrel i en tablett (75 mikrogram)). Dock metaboliseras inte nödvändigtvis allt intaget desogestrel till etonogestrel.

Därför finns det inget tydligt miljöskäl att välja etonogestrel före desogestrel eller tvärtom.

Gestagenpreparat för behandling av klimakteriebesvär

Här står tre substanser mot varandra: levonorgestrel, noretisteron och medroxyprogesteron. Baserat på bindning till androgenreceptorn, bindning till SHBG och studier på fisk utgör medroxyprogesteron en mycket lägre miljörisk än de båda andra alternativen. Risken är antagligen större för levonorgestrel än för noretisteron sett ur risken att påverka fisk via androgenreceptorn. Samtidigt metaboliseras en liten andel av noretisteronet till etinylöstradiol, vilket är ett östrogen läkemedel med hög miljörisk. En dagsdos om 10,000 mikrogram noretisteron ger ungefär 50 mikrogram etinylöstradiol, vilket är något mer etinylöstradiol än vad dagens kombinations-p-piller innehåller. Detta bidrar till en tvåfaldig risk med högdoserade noretisteron-preparat.

Medroxyprogesteron förordas därför ur miljösynpunkt framför levonorgestrel och noretisteron.

Referenser

Bain P, Kumar A, Ogino Y, Iguchi T. 2015. Nortestosterone-derived synthetic progestogens do not activate the progestogen receptor of Murray–Darling rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*) but are potent agonists of androgen receptors alpha and beta. *Aquatic Toxicology*. 163:97-101.

Ellestad LE, Cardon M, Chamers IG et al, 2014. Environmental Gestagens Activate Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) Nuclear Progesterone and Androgen Receptors in Vitro. *Environmental Science and Technology* 48:8179–8187.

Fent K. 2015. Progestins as endocrine disrupters in aquatic ecosystems: Concentrations, effects and risk assessment. *Environment international* 84:115-130.

Fick J, Lindberg RH, Parkkonen J, Arvidsson B, Larsson DGJ. 2010. Therapeutic levels of levonorgestrel detected in blood plasma of fish: Results from screening rainbow trout exposed to treated sewage effluents. *Environmental Science and Technology*. 44:2661-2666.

Friel PN, Hinchcliffe C, Wright JV. 2005. Hormone replacement with estradiol: conventional oral doses result in excessive exposure to estrone. *Altern Med Rev*. 10(1):36-41

Goodpoint AB, 2016. Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016. Stockholms läns landsting. Rapport.

Kloka listan 2017. Sid 30-37. Stockholm läns läkemedelskommitté . Stockholms läns landsting.

Miguel-Queralt S, Hammond GL. 2008. Sex Hormone-Binding Globulin in Fish Gills Is a Portal for Sex Steroids Breached by Xenobiotics. *Endocrinology* 149 (9): 4269-4275.

Patrick N. Friel, Christa Hinchcliffe, Jonathan V. Wright. Hormone Replacement with Estradiol: Conventional Oral Doses Result in Excessive Exposure to Estrone. *Altern Med Rev* 2005;10(1):36-41.

Paulos P, Runnalls TJ, Nallani G et al 2010. Reproductive responses in fathead minnow and Japanese medaka following exposure to a synthetic progestin, Norethindrone. *Aquatic Toxicology* 99(2):256-262.

Runnalls TJ, Beresford N, Losty E, Scott AP, Sumpter JP. 2013. Several Synthetic Progestins with Different Potencies Adversely Affect Reproduction of Fish. *Environmental Science and Technology* 47:2077–2084.

Runnalls TJ, Beresford N, Kugathas S, et al. 2015. From single chemicals to mixtures—Reproductive effects of levonorgestrel and ethinylestradiol on the fathead minnow, *Aquatic Toxicology* 169:152-167.

Säfholm M, Norder A, Fick J, Berg C. 2012. Disrupted oogenesis in the frog *Xenopus tropicalis* after exposure to environmental progestin concentrations. *Biology of Reproduction*. 86(4):126, 1-7.

Zeilinger, J., Steger-Hartmann, T., Maser, E., Goller, S., Vonk, R. and Länge, R. 2009. Effects of synthetic gestagens on fish reproduction. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28: 2663–2670. doi:10.1897/08-485.1