

Systemaattinen lähestymistapa lääkeaineiden metabolian huomioimiseksi ympäristömittauksissa

Tiina Sikanen¹, Sanja Karlsson¹, Lauri Äystö², Niina Vieno³, Jari Yli-Kauhaluoma¹

¹ Farmasian tiedekunta, Lääketutkimusohjelma, Helsingin yliopisto;

² Suomen ympäristökeskus; ³ Laki ja Vesi Oy

Valtaosa ympäristön lääkeainepäästöistä arvioidaan syntyvän ihmisten käyttämistä ja elimistöstä jäteteen erittyvistä lääkkeistä. Lääkeainejäämien ympäristökuormaa mitataan pääsääntöisesti alkuperäiseen molekyyliin perustuen. Tämä ei välttämättä anna oikeaa kuvaa kokonaiskuormasta, sillä käytännössä useimmat lääkeaineet erittyvät elimistöstä lukuisina erilaisina biomuuntumistuotteina eli metaboliitteina.

Arvioiden mukaan lääkkeiden käytöstä syntyvät lääkeainepäästöt vastaavat jopa 88 % ihmislääkkeiden aiheuttamasta kokonaisympäristökuormasta (Astra Zeneca, 2019). Näin ollen globaalit megatrendit kuten väestönkasvu ja ikääntyminen lisäävät väistämättä lääkeainejäämien määrää ja kaupungistuminen niiden paikallistumista - siitäkin huolimatta, että teollisuudesta, maataloudesta tai väärinhävitetystä lääkkeistä syntyvä kuormitus saataisiin kuriin.

Euroopan lääkeviraston ympäristöriskinarviointia koskevassa ohjeistuksessa määritetään pääsääntöisesti lääkeaineen aiheuttama akuutti tai krooninen toksisuus eri eliöille (EMA, 2006). Toksisten vaikutusten ohella lääkeainejäämien on havaittu aiheuttavan myös muita pitkäaikaisia vaikutuksia kuten lisääntymis- ja käyttäytymishäiriöitä, erityisesti kaloissa (Jobling ym. 2006, Brodin ym. 2017). Alkuperäisen lääkeainemuodon (aktiivinen vaikuttava aine) ohella myös lääkeaineiden biomuuntumistuotteilla eli metaboliitteilla voi olla tällaisia vaikutuksia. Kaikkia metaboliitteja ei kuitenkaan ole kustannussyistä mielekästä, tai edes mahdollista, mitata jätevedenpuhdistamoilta tai ympäristöstä. EPIC-hankkeessa (www.syke.fi/hankkeet/epic) selvitettiin mielekästä, systemaattista lähestymistapaa ympäristömittausten kannalta keskeisten lääkemolekyyliinmuotojen tunnistamiseksi sekä metaboliittien sisällyttämiseksi lääkeainejäämien aiheuttaman kokonaiskuorman arviointiin.

Lääkeaineiden metabolian merkitys ihmisen ja ympäristön näkökulmasta

Ihmisen vierasainemetabolian tärkein rooli on muokata alkuperäinen, usein merkittävän rasvaliukoinen lääkeaine vesiliukoiseen muotoon, jotta se poistuisi elimistöstä muiden kuona-aineiden, yleensä virtsan, mukana. Ilman metaboliaa rasvaliukoiset lääkeaineet kertyisivät hiljalleen elimistöön. Ympäristökuormituksen näkökulmasta lääkeainemetabolialla monimutkaistaa ympäristömittausten suunnittelua, sillä se vaikuttaa keskeisesti ympäristöön päätyvien molekyyliinmuotojen kirjoon. On tavallista, että ihmiselimistössä yhdestä lääkeaineesta muodostuu jopa kymmenkunta erilaista metaboliittia ja että alkuperäisessä molekyyliinmuodossa erittyvä osuus on vähäinen (<10 %). Metabolian seurauksena lääkeaine ei ihmisessä suinkaan hajoa pienempiin molekyyliinmuotoihin, vaan siitä syntyy lukuisia erilaisia muuntumistuotteita, jotka saattavat olla joko sellaisenaan toksisia tai palautua ympäristössä takaisin alkuperäiseen muotoonsa.

Ihmisen vierasainemetabolialla on usein kaksivaiheista: lääkeaineesta muodostuu ensin hapetus- tai pelkistystuotteita (vaihe I) ja näistä edelleen erilaisia konjugaatiotuotteita, joissa

lääkeainemolekyyliin on liittynyt esim. vesiliukoisuutta lisäävä glukuronihappo (vaihe II). Vaiheessa I muodostuvat hapetus- ja pelkistystuotteet ovat kemiallisesti verrattain pysyviä ja ne saattavat olla ns. farmakologisesti aktiivisia eli aiheuttaa vaikutuksia myös muissa eliöissä. Tällä hetkellä käytössä on lukuisia lääkeaineita, joilla vallitseva (prosentuaalisesti suurin) eliminaatiomuoto on vaiheessa I syntynyt aktiivinen metaboliitti (esim. verenpainelääkkeenä käytetty propranololi). Vaiheessa II muodostuvat konjugaatiotuotteet ovat yleensä vaikutuksettomia, joskin aktiivisiakin konjugaatteja esiintyy (esim. morfiinin glukuronidi). Lisäksi monet konjugaatiotuotteet (erityisesti glukuronidit) ovat kemiallisesti helposti hajoavia. Jotkut näistä palautuvat hajotessaan alkuperäiseen molekyylimuotoonsa, mikä lienee merkittävin selittävä tekijä jätevedenpuhdistamoilla joskus havaittavalle lääkeainepitoisuuden kasvulle. Pitoisuuden kasvua on raportoitu Itämeren alueen jätevedenpuhdistamoilla mm. oksatsepaamille ja mianseriinille (Unesco & Helcom, 2017), jotka molemmat erittyvät ihmisestä nimenomaan glukuronidikonjugaatteina. Sekä oksatsepaami että mianseriini ovat keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä, joiden jäämien on osoitettu kertyvän ja aiheuttavan käyttäytymishäiriöitä mm. kaloissa (Brodin ym. 2017). Kaikki konjugaatiotuotteet eivät kuitenkaan hajoa vielä jätevedenpuhdistamolla, vaan hajoamista voi tapahtua myös ympäristössä. Tällöin ympäristötekijöillä (bakteeritoiminta, valo, pH, muut liuenneet aineet) voi olla vaikutusta haitallisten molekyylimuotojen syntymisessä (Schmitt-Jansen ym. 2007).

Systemaattinen lähestymistapa keskeisen lääkemolekyylimuodon valintaan ympäristömittauksiin

Ympäristökuormituksen arvioinnissa olisi syytä kiinnittää nykyistä enemmän huomiota myös lääkeainemetaboliittien mittaamiseen. Se poistuuko lääkeaine ihmisestä täysin metaboloituneena, osittain metaboloituneena tai kenties alkuperäisessä muodossaan on kuitenkin yhdistekohtaista, mikä monimutkaistaa kokonaisriskin arvioinnin kannalta mielekkäiden molekyylimuotojen valintaa. Kemiallisten ominaisuuksien lisäksi lääkkeen antotapa vaikuttaa keskeisesti siihen, missä muodossa lääkeaine ihmisestä erittyy. Paikallishoitoon tarkoitetuista lääkevoiteista lääkeainejäämät huuhtoutuvat pesuveden mukana pääasiassa alkuperäisessä muodossaan. Suun kautta otetuista lääkkeistä suurin osa metaboloituu. Ympäristömittauksia suunniteltaessa on siksi mielekästä tarkastella ensimmäisenä lääkkeen antotapaa:

- Mikäli lääkeainetta käytetään pääasiassa ulkoisesti, on alkuperäisen molekyylimuodon mittaaminen yleensä perusteltua.
- Jos lääkeainetta annetaan pääasiassa suun kautta tai injektiona, on syytä tarkastella myös muuntumattomana erittyvän lääkeaineen %-osuutta sekä siitä muodostuvia metaboliitteja. Näitä tietoja on raportoitu tieteellisessä kirjallisuudessa, lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa sekä avoimissa lääketietokannoissa (mm. www.drugbank.ca tai www.pharmgkb.org).

EPIC-hankkeessa tarkasteltiin esimerkinomaisesti 26 lääkeaineen metaboliaprofiilia ja sen ilmentymistä alkuperäisen lääkeainemuodon pitoisuudessa kunnalliselle puhdistamolle tulevassa jätevedessä. Tarkastelussa käytetty pitoisuusaineisto määritettiin jätevedenpuhdistamoiden kokoomanäytteenottimilla kerätyistä näytteistä. Näytteitä ei suodatettu ennen analyysiä, vaan koko näyte kiinteäfaasiuutettiin.

Kuvassa 1a on esitetty korrelaatio valikoitujen lääkeaineiden mitatulle (MEC_{inf}) ja laskennallisesti ennustetulle (PEC_{inf}) pitoisuudelle jätevedessä, mistä havaitaan, että valtaosalla alkuperäisen

lääkeainemuodon mitattu pitoisuus on huomattavasti alhaisempi kuin laskennallisesti ennustettua pitoisuus. Mitattu pitoisuus on laskennallista suurempi ainoastaan niille lääkeaineille, joiden osalta lääkemyyntitilastot eivät kata lääkeaineen kaikkea käyttöä, kuten:

- estrioli, luontainen naishormoni;
- hydrokortisoni ja ketoprofeeni, käytetään myös tilastoimattomissa voiteissa/geeleissä;
- hydroklooritiatsidi; käytetään paljon myös tilastoimattomissa yhdistelmävalmisteissa.

Mikäli laskennallisessa tarkastelussa huomioidaan vain lääkeaineen muuntumattomana erittyvä %-osuus (Kuva 1b), on korrelaatio mitatun ja ennustetun pitoisuuden välillä hyvä ($0,5 < MEC_{inf} / PEC_{inf} < 2$) kymmenen yhdisteen tapauksessa. Näistä kymmenestä lääkeaineesta osa erittyy pääasiassa

- vaiheen I hapetus-pelkistystuotteina (mm. bisoprololi, metoprololi, propranololi) → Tarkasteltava, ovatko nämä metaboliitit siinä määrin farmakologisesti aktiivisia (kuten esim. 4-hydroksipropranololi), että niitä tulisi sisällyttää ympäristömittauksiin.
- glukuronideina (mm. ibuprofeeni, naprokseeni, parasetamoli, betsafibraatti) → Tarkasteltava, hajoavatko glukuronidit takaisin alkuperäiseen vaikuttavaan muotoonsa jo jätevedenpuhdistamolla (negatiivinen poistuma), jolloin on syytä olettaa, että vastaavaa hajoamista tapahtuu myös ympäristössä ja glukuronidikuormitusta tulisi seurata.

Myös metaboliaprofiililla korjatussa tarkastelussa (Kuva 1b) jätevedestä mitattu pitoisuus on ennustettua suurempi ($MEC_{inf} >> PEC_{inf}$) tilastoimattomalle kuormalle (luontaiset, lääkevoiteissa käytetyt yhdisteet). Tässä tarkastelussa myös diklofenaakin mitatut pitoisuudet nousevat laskennallista suuremmiksi, mikä selittyy diklofenaakia sisältävien kipugeelien aiheuttamalla kuormituksella, sillä Kuvan 1b tarkastelu keskittyy vain suun kautta otetun diklofenaakin (vain 10 % erittyy muuntumattomana) aiheuttamaan kuormitukseen.

Kuvaa 1b tarkasteltaessa kuitenkin havaitaan, että kymmenen lääkeaineen tapauksessa jätevedestä mitattu pitoisuus on merkittävästi ennustettua pienempi ($MEC_{inf} << PEC_{inf}$), vaikka tarkastelussa on huomioitu vain muuntumattomana erittyvä osuus. Näiden lääkeaineiden joukossa on yhdisteitä, joiden tiedetään pidentävän puhdistamolietteeseen (mm. sitalopraami ja tetrasykliini, Vieno 2015) ts. ne sitoutunevat kiintoaineeseen jo jätevedessä, mikä selittää laskennallista pienemmän mitatun pitoisuuden jätevedessä. Näin ollen Kuvassa 1b esitetty tarkastelutapa indikoi, että ko. kategorian lääkeaineilla voi olla taipumusta pidentyä kiintoaineeseen tai vaihtoehtoisesti ne saattavat hajota tai muuntua viemäriverkostossa jo ennen jätevedenpuhdistamoja. Kuvan 1b lääkeaineiden joukossa (kategoria $MEC_{inf} << PEC_{inf}$) on sekä merkittävän rasvaliukoisia (sitalopraami, testosteroni) että merkittävän vesiliukoisia (atenololi, metronidatsoli) yhdisteitä. Kiintoaineeseen sitoutumisen ajatellaan yleisesti korreloivan lääkeaineen rasvaliukoisuuden kanssa ($\log K_{OW} > 4$, Euroopan komissio 2001), joskin merkittävää ($\geq 80\%$) lietteeseen sitoutumista on kuvattu myös hyvin vesiliukoisille yhdisteille kuten siprofloksasiinille ($\log K_{OW} = 0,28$) ja tetrasykliinille ($\log K_{OW} = -1,37$).

Työ lääkeainemetabolian yhteensovittamiseksi ympäristömittauksiin jatkuu

EPIC-hankkeen tutkimuksissa havaittiin, että lääkeaineiden metaboliaprofiilin huomiointi auttaa tulkitsemaan ympäristömittauksista saatua tietoa ja voi parhaimmillaan edistää ympäristön kannalta kaikkein haitallisimpien molekyylimuotojen tunnistamista. Yhteistyötä lääkkeenkehittäjien ja ympäristötutkijoiden välillä jatketaan mm. kansallisessa Kestävä lääkekehitys -hankkeessa

(www.sudden.fi), erityisesti puhdistamolietteen sitoutuvien lääkeaineiden tunnistamisen ja niiden kustannustehokkaan poistamisen parissa.

Kirjallisuusluettelo

Astra Zeneca, Pharmaceuticals in the Environment (haettu internetistä 15.11.2019)

https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/A2E303_Pharmaceutical%20in%20the%20Environment_A4_Final_V4.pdf

Brodin T., Nordling J., Lagesson A., Klaminder J., Hellström G., Christensen B., Fick, J. **2017**. J. Toxicol. Environ. Health. 80:963–970.

Euroopan komissio, **2001**. Pollutants in urban waste water and sewage sludge.

Euroopan lääkevirasto. **2006**. Environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMEA/CHMP/SWP/4447/00/corr2.

Jobling S., Williams R., Johnson A., Taylor A., Gross-Sorokin M., Nolan M., Tyler C.R., van Aerle R., Santos E., Brighty G. **2006**. Environ. Health Perspectives. 114:32-39.

Schmitt-Janssen M., Bartels P., Adler N., Altenburger R. **2007**. Anal. Bioanal. Chem. 387:1389-96.

Unesco & HELCOM. **2017**. Baltic Sea Environment Proceedings No. 149.

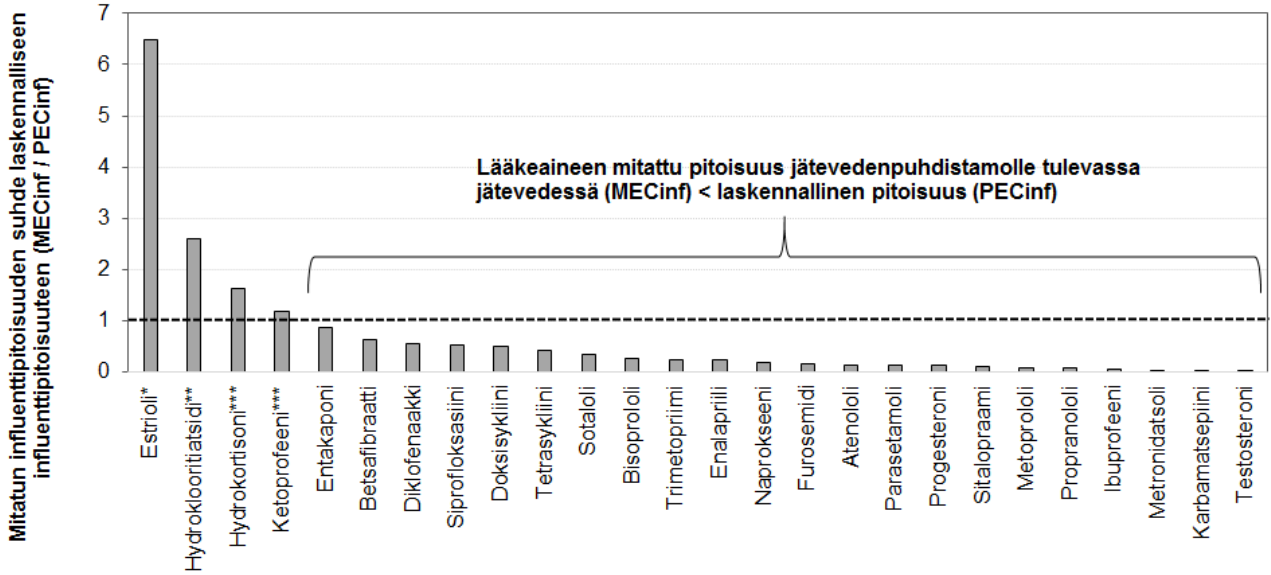
Vieno, N. **2015**. Haitta-aineet puhdistamo- ja hajalietteissä. Vantaanjoen ja Helsingin seudun vesiensuojeluyhdistys ry. Julkaisu 73/2015.

***Kirjoittajien tiedot toimitetaan erikseen**

Kuvatekstit

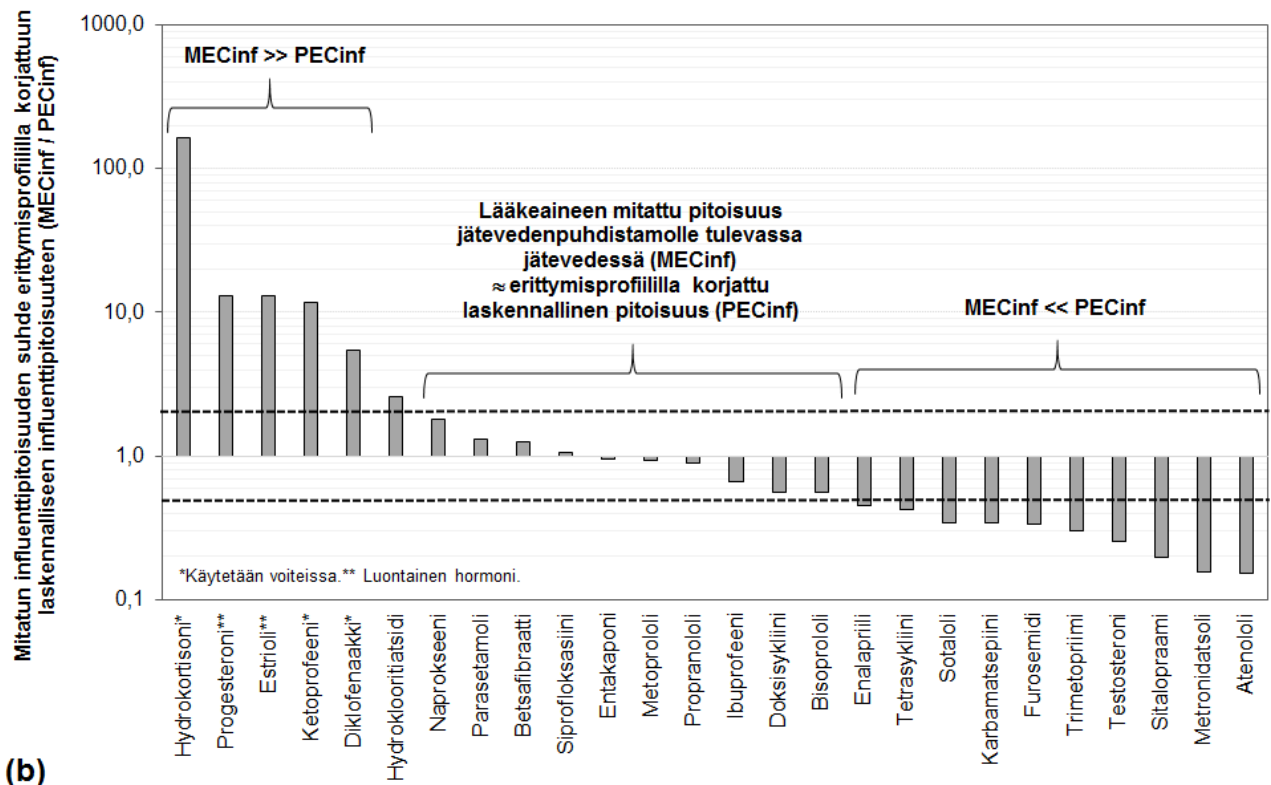
Kuva 1.

Neljän kunnallisen jätevedenpuhdistamon jätevedestä mitatut lääkeaineiden vaikuttavien muotojen keskiarvopitoisuudet suhteutettuna lääkemyyntitilastojen avulla laskettuun ennustettuun pitoisuuteen ennen veden puhdistusta (MEC_{inf} / PEC_{inf}): (a) ilman metaboliaprofiilin huomioimista ja (b) muuntumattomana erittyvän lääkeaineen prosentuaalinen osuus huomioon ottaen.



(a)

* Luontainen naishormoni. **Käytetään yhdistelmävalmisteissa. ***Käytetään voiteissa.



(b)