

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
antihistaminerna desloratadin, cetirizin, loratadin, ebastin,
klemastin och fexofenadin**



2019-07-01

Verkningsmekanism

Antihistaminerna desloratadin (Aerius m fl generika), cetirizin (Zyrlex m fl generika), loratadin (Clarityn m fl generika), ebastin (Kestine m fl generika), klemastin (Tavegyl) och fexofenadin (Allegra m fl generika) är alla antihistaminer med perifer H₁-receptoraktivitet. Ebastin är en prodrug och den aktiva metaboliten är karebastin. Loratadin (som är farmakologiskt aktiv) metaboliseras till stor del till den aktiva metaboliten desloratadin.

Exponeringsbedömning

Den totala försäljningen av de undersökta antihistaminerna för humant bruk i Sverige 2018 är störst för fexofenadin följt av loratadin och desloratadin räknat i kg (Tabell 1). Samma substanser dominerar även försäljningen inom Region Stockholm. För fexofenadin är dock försäljningen räknat som antal definierade dygnsdoser (DDD) mycket lägre då DDD är mer än 10 ggr så stor som för övriga antihistaminer. Klemastin har klart mycket lägre försäljning räknat i kg. Skillnaden är inte riktigt lika stor m a p antal DDD, så klemastin har också är den antihistamin som har lägst DDD. Tillsammans med fexofenadin är klemastin de lägst försålda av de undersökta antihistaminerna räknat i antal DDD.

Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige för undersökta antihistaminer, predikterad miljökoncentration (PEC), uppmätta koncentrationer (MEC) och avskiljningsgrad i Region Stockholms mätserie 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 2018 (kg)	DDD (g)	DDD 2018 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)
cetirizin	291	0,01	29058	44	480	6	-	-	-
desloratadin§	370	0,005	73978	5	16	38	170	81	6
ebastin	137	0,01	13678	21	-	-	-	-	-
fexofenadin	876	0,12	7298	132	245	59	1100	370	150
klemastin	4	0,002	2061	1	1	-	4,2	15	0,68
loratadin§	411	0,01	41091	62	<2	-	-	-	-
karebastin*	137	N/A	N/A	21	-	-	-	-	-

* karebastin är den aktiva metaboliten av ebastin (prodrug). PEC är beräknat utifrån försäljningen av ebastin § loratadin metaboliseras till största delen till den mer aktiva metaboliten desloratadin. Försäljning sker av båda. PEC är beräknat separat för dessa, men det är rimligt att addera PEC för loratadin till beräknat PEC för desloratadin

"-" = ej analyserat

Cetirizin utsöndras till två tredjedelar i oförändrad form i urin. Även fexofenadin metaboliseras i ringa grad. I kontrast till dessa två antihistaminer utsöndras desloratadin, loratadin och karebastin till mindre än 1% som aktiva substanser. Även klemastin undergår omfattande metabolism, men uppgifter om hur stor andel som utsöndras oförändrad har inte hittats. Det skall påpekas att glukuronsyrakonjugat kan spjälkas i reningsverk, vilket har potential att regenerera de ursprungliga

substanserna. Det saknas uppgifter om i vilken utsträckning substanserna utsöndras som glukuronsyrakonjugat.

Predikterade ytvattenkoncentrationer (PEC) utan hänsyn taget till metabolism är mellan 1 och 132 ng/L för de undersökta substanserna. Om man antar att allt loratadin metaboliseras till desloratadin så bör PEC för desloratadin justeras från 5 till 67 ng/L.

Ebastin har inte detekterats i svenska miljöer. Man har inte undersökt förekomsten av den aktiva metaboliten karebastin. Cetirizin, desloratadin, fexofenadin och klemastin detekteras dock regelbundet, och de högsta uppmätta nivåerna i ytvatten eller avloppsvatten ligger i linje med PEC för respektive substans, vilket indikerar måttlig metabolism och begränsad avskiljning i reningsverk. Stockholm Vatten (Wahlberg et al, 2010) rapporterar endast enstaka ng/L av loratadin i renat avloppsvatten, vilket sannolikt är en reflektion av omfattande metabolism till desloratadin.

Potential för farmakologiska effekter i vattenlevande biota enligt fiskplasmamodellen

Måltavlan för antihistaminerna (H₁-receptorer) är konserverad i ryggradsdjur och finns även i leddjur (Gunnarsson et al, 2008).

Fiskplasmamodellen (Fick et al, 2010) har applicerats för alla undersökta substanser utom ebastin som är en prodrug och loratadin (som huvudsakligen metaboliseras till den mer aktiva metaboliten desloratadin). Det lägre C_{max} som observeras för loratadin skall därför inte tolkas som att det är mer potent än till exempel desloratadin.

Tabell 2. Fettlöslighet för undersökta antihistaminer (uttryckt som logP vid pH 7) 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 C_{max}) i exponerad fisk.

Substans	CEC (ng L ⁻¹)	LogP (för CEC)	logP (pubchem)	log P Fass (µg mL ⁻¹)	HtPC	Referens för HtPC
cetirizin	130654	1,7	0,86 [#] ; 1,7; 2,8	-	0,3	Cetirizin (Mylan) Fass.se
desloratadin	3499	3,2	4,5; 3,2	1,24	0,1	Flanagan RJ. Ann Clin Biochem 1998; 35:261-7
ebastin	N/A	N/A	7,2	4,1	0,01	Lasseter et al. Clin Pharmacokinet 2004; 45(2):121-129.
fexofenadin	20222	2,81	3; 5,6; 2,81	0,3	0,3	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-473
klemastin	1	5,2	5; 5,2	6,4	0,001	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
loratadin§	N/A	N/A	5,2	2,33	0,001	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
karebastin*	6324	3,6	3,6	-	0,354	Lasseter et al. Clin Pharmacokinet 2004; 45(2):121-129.

Not. # LogP från drugbank (www.drugbank.ca).

* karebastin är den aktiva metaboliten av ebastin (prodrug)

§ loratadin metaboliseras till största delen till den mer aktiva metaboliten desloratadin

N/A = ej tillämpbart då HtPC (C_{max}) är lägre än för den mer aktiva metaboliten desloratadin (för vilken CEC bör beräknas)

Spridningen av uppskattad fettlöslighet är mycket stor för flera av substanserna. Till exempel rapporterar Sanofi AB ett logP om 0,3 (mycket vattenlösligt) för Allegra (fexofenadin) i Fass.se, medan oberoende uppskattningar spänner mellan 2,81 och 5,6 (exceptionellt fettlösligt)! Bedömningen av fettlöslighet, och biokoncentration utifrån densamma, är således mycket osäker för flera av

substanserna. Klemastin har emellertid ganska samlade logP värden (5-6,4) som alla indikerar en mycket hög potential för biokoncentration.

Klemastin utmärker sig också från övriga antihistaminer genom ett mycket lågt C_{max} (HtCP). Tillsammans ger det en mycket låg (1 ng/L) kritisk miljökoncentration (CEC; den vattenkoncentration som uppskattas kunna leda till terapeutiska halter i exponerad fisk). Halter mycket nära 1 ng/L (0,68 ng/L) har också uppmätts i svenska ytvatten (tabell 1) vilket tyder på risk.

I linje med denna bedömning finns också en rapport där man detekterat klemastin i muskel från vild, svensk abborre (Fick et al, 2015). Halten var 30 µg/kg, vilket är 30 gånger högre än C_{max} i human blodplasma under behandling. Fler analyser av klemastin i fisk efterfrågas, men denna enstaka observation förefaller ändå någorlunda rimlig baserad på såväl PEC, MEC (uppmätt koncentration i renat avloppsvatten och ytvatten; tabell 1), och uppskattad biokoncentrationsförmåga utifrån fettlöslighet (Tabell 2). Sammantaget tyder detta entydigt på risk för farmakologisk påverkan av klemastin på fisk.

Även fexofenadin (11 µg/kg) har detekterats i muskel från vild, svensk abborre (Fick et al, 2015). C_{max} för fexofenadin (0,3 µg/mL) är betydligt högre än det är för klemastin (0,001 µg/mL). Det ger en intern exponering för fexofenadin hos abborren som är ca 27 gånger lägre än C_{max} i human blodplasma under behandling. Det ger en marginal men den är inte en helt betryggande.

Inga av de övriga undersökta antihistaminerna har hittats i akvatisk biota i Sverige. Labbförsök med cetirizin och musslor har visat att potentialen för biokoncentration är mycket måttlig, då i stort sett samma (Teixeira et al, 2017) eller endast något högre (Almeida et al, 2017) koncentration återfanns i musslorna jämfört med omgivande vatten efter fyra veckors exponering. Sammantaget med en låg förväntad exponering i svenska vattendrag (både PEC och MEC) så tyder det på mycket låg risk för vattenlevande organismer.

Toxicitet baserad på effektstudier i vattenlevande organismer

Ekotoxiciteten hos antagonister för histamin H₁-receptorer är mycket bristfälligt undersökt. I Wikipharma finns inte en enda studie upptagen för någon av substanserna (dock har några sådana studier identifierats genom sökning, se tabell 3). I fass.se rapporterar läkemedelsföretagen ekotoxdata för desloratadin med genomgående mycket höga effektnivåer (se t.ex. Aeries, MSD), och Lesce et al (2019) rapporterar effektnivåer för loratadin och desloratadin långt över PEC. Inga effektstudier av klemastin i akvatiska organismer har identifierats. Även om det finns risk för påverkan av klemastin i miljön, är det svårt att sluta sig till *vilka* effekter substansen har. Fexofenadin påverkar beteendet hos flicksländelarver vid ca 2 µg/L (Jonsson et al, 2014), så det är möjligt att beteende påverkas även av klemastin, fast vid lägre koncentrationer.

Tabell 3. Lägsta observerade effektkoncentrationer (LOEC) av bedömd god kvalitet för undersökta antihistaminer, 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 alt. EC50 (ng/L) trovärdig	riskkvot (%) (PEC/LOEC)	riskkvot (%) (PEC/CEC)	antal referenser ref. (för LOEC-värden)
cetirizin	3000	0,0146	0,0003	0 Teixeira M 2017. Water Research 114:316-326
desloratadin	82810	-	0,0016	0 Lesce MR, et al. 2019. Ecotoxicology and Environmental Safety 170:664-672.
ebastin	-	-	N/A	0
fexofenadin	2104	0,0628	0,0065	0 Jonson M et al, 2014. Science of the Total Environment 538:240-245.
klemastin	-	-	0,5124	0
loratadin	28140	0,0022	N/A	0 Lesce MR, et al. 2019. Ecotoxicology and Environmental Safety 170:664-672.
karebastin*	-	-	0,0033	0

* karebastin är den aktiva metaboliten av ebastin (prodrug)

Sammanfattande bedömning baserad på (förväntad) vattenexponering i relation till toxicitet och interaktion med måltavlor

Användning av klemastin (Tavegyl) bedöms utgöra en risk för påverkan på akvatiska organismer. Det stöds av att uppmätta koncentrationer i miljön stämmer väl överens med predikterade halter, dessa halter bedöms, trots att de är mycket låga, kunna ansamlas i fisk till terapeutiska koncentrationer givet dess höga fettlöslighet (för vilken det finns en rimlig konsensusbedömning), och slutligen har halter över Cmax detekterats i vild fisk. Effektstudier på akvatiska organismer saknas för klemastin, så bedömningen baseras helt på ovanstående. Vilken typ av effekt en farmakologisk påverkan av histaminreceptorer via klemastin kan förväntas ge, och hur allvarliga dessa är, är således inte undersökt. Risken för påverkan är betydligt lägre, men inte försumbar, för fexofenadin. Övriga antihistaminer utgör en låg risk baserat på förväntad exponering och sannolikheten att ansamlas i biota till nära terapeutiska koncentrationer, samtidigt är bedömningen osäker p g a bristfälliga effektdata. **Ett utbyte av klemastin mot vilken som helst av övriga undersökta antihistaminer förordas ur miljösynpunkt.**

Referenser

- Almeida Â et al. 2017. Science of the Total Environment 601–602:793–801.
- Fick J et al. 2010. Regul Toxicol Pharmacol. 58:516.
- Fass.se: Aeries (MSD), Miljödata för desloratadin.
- Gunnarsson L et al. 2008. Environ Sci Technol. 42:5807-5813.
- Jonsson M et al. 2014. Science of the Total Environment. 472:108-111.
- Lesce MR, et al. 2019. Ecotoxicology and Environmental Safety 170:664-672.
- Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram (Fick J et al, IVL Report B2014 (2011) samt Fick J et al. IVL report C 135 (2015)).
- Region Stockholms interna mätserie 2005-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.

- Teixeira M et al., 2017. Water Research 114:316-326.
- Umweltbundesamt. Database on pharmaceuticals in the environment.
<https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>
Nedladdad Januari 2019.
- Wahlberg C, Björleinius B, Paxéus N. 2010. Läkemedelsrester i Stockholms vattenmiljö: Förekomst, förebyggande åtgärder och rening av avloppsvatten. Läkemedelsprojektets slutrapport. Nedladdad 2019-09-17 från:
https://www.stockholmvattenochavfall.se/soksida/?q=l%C3%A4kemedel&t_dtq=true
- Wikipharma. www.wikipharma.org. Nedladdad Mars 2019.

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 är informationen inte nödvändigtvis heltäckande eller fullständig.