

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 läkemedel  
vid behandling av Alzheimers sjukdom/demens (memantin,  
donepezil, rivastigmin, galantamin)**



2020-12-22

## Verkningsmekanismer

Memantin, donepezil, rivastigmin samt galantamin är alla indicerade vid behandling av Alzheimers sjukdom (rivastigmin även vid demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom). Alla utom galantamin är inkluderade i Kloka listan (2021). Donepezil, galantamin och rivastigmin är hämmare av acetylkolinesteras, emedan memantin är en spänningsberoende, icke-kompetitiv glutamatreceptorantagonist (NDMA-receptor-antagonist). Alla är aktiva i den form de administreras. En av metaboliterna av donepezil, 6-o-desmetyldonepezil, har aktivitet liknande modersubstansen. Dock utsöndras ca 3 gånger så mycket modersubstans som aktiv metabolit (Fass.se för Donepezil Sandoz), och metaboliten är mindre fettlöslig än modersubstansen (Pubchem) vilket ger en lägre potential för biokoncentration. Därför har ingen separat riskbedömning av den aktiva metaboliten utförts.

Såväl enzymet acetylkolinesteras som NDMA-receptorn är välkonserverade i djurriket (Gunnarsson et al, 2008) vilket möjliggör specifika effekter på många akvatiska organismer.

## Exponeringsbedömning

Alla fyra substanser administreras peroralt och rivastigmin finns även som depotplåster. Försäljning i Sverige 2019 framgår av tabell 1 med högst försäljning av memantin räknat i kg, medan något fler doser försäljs av donepezil. Det har varit en tydlig ökning i försäljningen av memantin i Sverige från 86 kg 2015 till 126 kg 2019. Predikterad miljökoncentration utifrån försäljning, utan hänsyn taget till metabolism, är mellan 3 och 20 ng/L för alla undersökta substanser. Försäljningen i Region Stockholm skiljer sig inte från riket i stort i sådan utsträckning att någon särskild hänsyn har tagits m.a.p. miljöriskbedömningen.

**Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige 2019, beräknade koncentrationer i ytvatten utifrån försäljning (PEC), 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>b</sup>
donepezil	63	0,0075	8 416 939	10	97	73	32
galantamin	26	0,016	1 645 973	3	-	-	-
memantin	126	0,02	6 276 259	19	30	12	7
rivastigmin	33	0,009	3 689 122	8	-	-	-
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 för peroral användning. Rivastigmin ges både peroralt och via depotplåster. Då depotplåster innehåller ca dubbla mängden substans som motsvarande peroral dosering (ca 1/2 dosen är kvar i plåstret efter användning) så överskattas antal DDD något för rivastigmin.							
<sup>b</sup> Medianhalter baserat på mätningar i svenskt renat kommunalt avloppsvatten, i UBAs databas (UBA, 2020)							

Region Stockholm har inte mätt galantamin eller rivastigmin i sin mätserie 2004–2020 som omfattar orenat och renat avloppsvatten från tre avloppsreningsverk i Stockholm. Memantin och donepezil har analyserats sedan 2012 och återfinns regelbundet i avloppsvattnet. Avskiljningen är något mer effektiv för donepezil än för memantin som endast avskiljs marginellt. I tyska miljömyndigheten UBAs databas

över uppmätta halter av läkemedel i miljön (UBA, 2020) har mätningar från svenska avloppsvatten beaktats. Medianhalterna för dessa analyser ligger väl i linje med mätningarna från Region Stockholms mätserie. Halterna i renat avloppsvatten stämmer någorlunda väl överens med predikterade halter utifrån försäljning, givet att det finns en viss metabolism. UBAs databas innehåller inga mätningar för galantamin eller rivastigmin i renat avloppsvatten, inte ens internationellt.

Sammantaget bedöms exponeringen generellt vara lägre än 20 ng/L för samtliga undersökta substanser i svenska vattenmiljöer (hänsyn taget till utspädning i recipienten).

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

Fettlösligheten varierar stort mellan de undersökta substanserna. Medan galantamin och rivastigmin är måttligt fettlösliga, och därmed har ganska låg potential att biokoncentrera i akvatisk biota, är memantin och särskilt donepezil betydligt mer fettlösliga. Med ett logP kring 4,7 för donepezil kan en kraftig biokoncentration förväntas. Donepezil är också den mest potenta substansen i människa, mätt som lägsta C<sub>max</sub> i blodplasma. Detta ger sammantaget ett högt eller mycket högt CEC värde för rivastigmin, galantamin och memantin, men ett lågt (84 ng/L) för donepezil.

Inga studier av halter i akvatisk biota har identifierats för någon av substanserna, utom för just donepezil. Grabicova (2020) fann upp till 0,21 ng/g donepezil i lever hos fisk som fått växa upp i tjeckiska "stabiliseringsdammar" som används för att behandla kommunalt avloppsvatten, dvs. koncentrationerna i vattnet fiskarna vistas i kan tänkas vara något högre än i renat avloppsvatten. Även om koncentrationer i lever och blodplasma kan skilja sig åt, så kan 0,21 ng/g i lever jämföras med en C<sub>max</sub> i human blodplasma om ca 30 ng/g. Det tyder på en viss marginal men samtidigt en viss möjlighet för farmakologisk påverkan på fisk.

**Tabell 2. Fettlöslighet (logP), humanterapeutisk plasmakoncentration (C<sub>max</sub>; 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	Fass	Fick	(µg mL <sup>-1</sup> )	
donepezil	84	4,7	4,3; 4,7; 4,3	-	4,9	0,03	Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474
galantamin	36813	1,8	1,8	-	2,3	0,1	Flanagan R.J. Ann Clin Biochem 1998; 35:261-7
memantin	2366	3,3	3,28; 3,5	-	3,3	0,08	Periclou et al. Clin Pharmacol Ther 2006; 79(1):134-143
rivastigmin	31771	2,3	2,3	-	2,2	0,2	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 C <sub>max</sub> i human blodplasma							
"- " = data saknas							

## Toxicitet och riskbedömning baserad på effektstudier

Miljöriskbedömningar i Fass finns för rivastigmin och galantamin, men saknas för memantin och donepezil. Både rivastigmin och galantamin har mycket låg toxicitet i de tester som genomförts (korttidstester). Ingen vetenskaplig litteratur som undersökt dessa substansers ekotoxicitet kunde identifieras. Inte heller för donepezil eller memantin kunde några sådana vetenskapliga studier identifieras. Det finns dock ett flertal studier där man använder zebrafisk som modelldjur för mekanistiska studier för donepezil och memantin (Audira et al, 2020; Best et al, 2008; Chen et al, 2010). Memantin verkar via NDMA-receptorer i zebrafisk, emedan donepezil hämmar acetylkolinesteras, men primärt i nikotinerga synapser, snarare än muskarina synapser, som är fallet hos människa (Best et al, 2008). Dessa mekanistiska studier på zebrafisk syftar inte till att undersöka effekter vid särskilt låga koncentrationer. I studien av Best et al, (2008) gav lägsta testade koncentration (3 µM, vilket motsvarar 1 138 500 ng/L donepezil och 537 900 ng/L memantin) en tydlig effekt på flera

**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 LOEC 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)
donepezil	1 138 500	0,000008	0,114	0,000003	0,03793	Best et al. 2008 Neuropsychopharmacology 33:1206
galantamin <sup>a</sup>	440 000	0,000008	0,000	-	-	- Fass.se för Galantamin Actavis (Teva)
memantin	537 900	0,000036	0,008	0,000001	0,00029	Best et al. 2008 Neuropsychopharmacology 33:1206
rivastigmin <sup>b</sup>	240 000	0,000035	0,000	-	-	- Fass.se för Exelon (Novartis)
a EC50 i st f LOEC						
b NOEC i st f LOEC						
"-" = data saknas						

beteendevariabler.

## Sammanfattning riskbedömning och konklusioner

Alla undersökta substanser förekommer sannolikt i koncentrationer nära eller under 20 ng/L i svenska vattenmiljöer exponerade för renat avloppsvatten. Miljörisken är mycket låg för galantamin och rivastigmin, baserat på förväntad vattenexponering i relation till både potential för biokoncentration och potens i människa (fiskplasmamodellen) samt tillgänglig ekotoxdata. Miljörisken är också låg för memantin även om den ekotoxiska informationen är mer knapphändig. Användning av donepezil är dock förenad med en viss miljörisk. Risken grundar sig på substansens höga fettlöslighet och därmed höga potential att biokoncentreras i akvatisk biota, tillsammans med substansens höga potens i människa. Baserat på uppmätta avloppsvattenkoncentrationer och 10 gångers spädning i recipient beräknas halten i blodplasma hos exponerad fisk kunna uppgå till ca 4% av Cmax i blodplasma hos behandlade patienter, vilket ger viss möjlighet för farmakologiska effekter att uppstå (Cuklev et al, 2011). Mätningar av donepezil i lever hos fisk exponerad för (utländskt) kommunalt avloppsvatten stödjer denna riskbild. Förväntade effekter är primärt på beteende. Dock saknas ekotoxikologiska studier som syftar till att etablera lägsta effektkoncentrationer.

## Rekommendation

Användning av galantamin, rivastigmin och memantin bedöms inte utgöra någon miljörisk. En förhöjd risk finns för donepezil, men pga. avsaknad av ekotoxiska studier bedöms det vetenskapliga stödet i dagsläget inte vara tillräckligt starkt för att förorda ett utbyte. Fortsatta mätningar av donepezil i renat avloppsvatten förordas tillsammans med mätningar i exponerad biota.

## Referenser

Audira, G. et al. 2020. Evaluation of the Adverse Effects of Chronic Exposure to Donepezil (An Acetylcholinesterase Inhibitor) in Adult Zebrafish by Behavioral and Biochemical Assessments. *Biomolecules*.10:1340.

Best, J. D., et al 2008. Non-Associative Learning in Larval Zebrafish. *Neuropsychopharmacology*. 33:1206–1215.

Chen, J. et al 2010. The Behavioral and Pharmacological Actions of NMDA Receptor Antagonism are Conserved in Zebrafish Larvae. *International Journal of Comparative Psychology*. 23: 82-90.

Cuklev F, Kristiansson K, Fick J, Asker N, Förlin L, Larsson DGJ. (2011) Diclofenac in fish - blood plasma levels similar to human therapeutic levels affect global hepatic gene expression. *Environ Toxicol Chem*. 30:2126.

Fick J. et al 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. *Regul Toxicol Pharmacol*. 58:516.

Gunnarsson, L.,et al. 2008. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environ Sci Technol*. 42:5807

Grabicova, K. et al, 2020. Water reuse and aquaculture: Pharmaceutical bioaccumulation by fish during tertiary treatment in a wastewater stabilization pond *Environmental Pollution* 267:115593.

UBA. 2020. Pharmaceuticals in the environment (databas).

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

**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.