

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 citalopram,  
escitalopram, sertralin, flouxetin, venlafaxin, paroxetin och  
klomipramin**



2018-06-01

## Dataunderlag och bedömning av relativ miljörisk

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva (TCA) utgör en grupp av läkemedel som primärt används för att behandla depression och andra psykiatriska sjukdomar. Gemensamt för alla är att de hämmar återupptaget av signalsubstansen serotonin i synapser. Flertalet har låg affinitet till andra receptorer vid terapeutiska doser, därav motiveras benämningen SSRI för citalopram, escitalopram, sertralin, fluoxetin och paroxetin. Venlafaxin hämmar även noradrenalin- och dopaminupptag och klassificeras därför vanligen som en SNRI. Klomipramin har bredast aktivitetsspektrum och har också antihistaminerga och antikolinerga effekter och brukar klassificeras som ett TCA.

Elimineringshalveringstiden är i storleksordningen ett dygn för alla substanserna utom för fluoxetin och dess aktiva metabolit norfluoxetin som har elimineringshalvtider mellan 4 och 16 dygn. Gemensamt för de flesta är även att de har aktiva desmetyleterade metaboliter. Det gäller citalopram, escitalopram, sertralin, fluoxetin, venlafaxin och klomipramin men ej paroxetin. Dessa är ej studerade ekotoxikologiskt, men mätningar av aktiva desmetyleterade metaboliter av sertralin och fluoxetin i hjärnan hos fisk exponerad för renat avloppsvatten visar på högre koncentration än för respektive moderssubstans<sup>1</sup>.

Uppmätta halter i avloppsvatten, miljö och biota bör ställas i relation till aktuell förskrivning. År 2017 var förskrivningen i Sverige störst (i DDD räknat) för sertralin och ungefär lika hög för citalopram/escitalopram tillsammans. Förskrivningen (DDD) för venlafaxin var ca 35% av förskrivningen för sertralin, fluoxetin ca 20%, paroxetin 10% och klomipramin 3%. I gram räknat är förskrivningen för citalopram/escitalopram ca 30 % av förskrivningen för sertralin, venlafaxin ca 70%, fluoxetin 8%, klomipramin 6% och paroxetin 4% av sertralin. Proportionerna mellan de olika substanserna skiljer sig inte så mycket mellan riket i stort och SLL att någon särskild hänsyn behövas tas till det ur miljöriskbedömningsynpunkt.

Studier som rapporterar halter i avloppsvatten/miljö/biota av flera av de aktuella substanserna i samma prover är mest jämförbara. Grabicova m fl<sup>2</sup> studerade citalopram (som inte går att separera från den optiska isomeren escitalopram med de metoder som vanligen används), sertralin, fluoxetin och venlafaxin i renat avloppsvatten från Ryaverket i Göteborg (prover från 2009). Halterna var i medeltal för citalopram (260 ng/L), sertralin (53 ng/L), fluoxetin (18 ng/L), venlafaxin (330 ng/L). SLLs egna interna mätserie sedan 2004<sup>3</sup> ger en liknande bild med maxvärden för citalopram (360 ng/L), setralin (71 ng/L), fluoxetin (61 ng/L) samt venlafaxin (373 ng/L). Paroxetin rapporterades 2004 i halter upp till 61 ng/L i utgående vatten, men har ej detekterats sedan 2006 (detektionsgräns 1 ng/L under senare år). I det svenska övervakningsprogrammet detekterades paroxetin i halt upp till 44 ng/L i enstaka prover av renat avloppsvatten<sup>4</sup>. Klomipramin undersöktes 2012-2015 av SLLs tre reningsverk i Stockholm och återfanns i halter upp till 3 ng/L i renat avloppsvatten<sup>5</sup>, men har detekterats i svenskt

<sup>1</sup> Davies et al. 2018. Science of the Total Environment 621: 782–790

<sup>2</sup> Grabicova et al, 2014. Science of the Total Environment 488-489:46-50.

<sup>3</sup> SLLs interna mätserie 2004-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.

<sup>4</sup> Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram. Fick et al, IVL Report B2014 (2011)

<sup>5</sup> Goodpoint 2017. Sammanställning av läkemedelsprovtagningar- Bearbetning av regional försäljningsstatistik av läkemedel samt datamaterial från Stockholms läns landstings mätprogram för läkemedelssubstanser i vattenmiljö, 2012–2016.

renat avloppsvatten i halter upp till 49 ng/L<sup>4</sup>. Nedbrytning/avskiljning i reningsverken är låg eller måttlig för alla studerade substanser.

Fettlöslighetsdata, vilket har betydelse för biokoncentration och därmed toxicitet, är pH-beroende för alla substanserna, med högre fettlöslighet vid ökande pH. Tillgänglig data är dock motsägelsefulla. För de SSRI där miljödata finns i FASS rapporterar företagen systematiskt relativt låga logP-värden, här angivet för pH7 (citalopram 1,39; fluoxetin 1,77-1,79; paroxetin 1,3; klomipramin 2,1). I oberoende litteratur rapporteras betydligt högre värden vid samma pH, här med exempel från PubChem<sup>6</sup> (citalopram 3,5; escitalopram 3,5; sertralin 5,1; fluoxetin 4,05-4,6; venlafaxin 3,2; paroxetin 1,3-3,6 – varav det lägre värdet hänvisar till GSKs egen miljöriskbedömning<sup>7</sup>; klomipramin 5,19). Om man utgår från den oberoende litteraturen borde därför sertralin och klomipramin ha högst potential att bioackumulera (givet samma vattenkoncentration). Samtidigt hamnar substanser med mycket högt logP vanligen i större utsträckning i slam. Det kan förklara de generellt högre halterna av citalopram och venlafaxin i renat avloppsvatten i relation till de något lägre halterna av sertralin som förskrivs i större mängd men har ett högre logP.

I enlighet med pH-beroende logP uppvisar de undersökta substanserna ett tydligt pH-beroende med avseende på biokoncentrationsfaktorer. Enligt uppgifter i FASS har en faktor mellan 13 och 330 (vatten till fisk) för fluoxetin rapporterats i spannet pH7-9<sup>8</sup>. Studier av biokoncentration av flera SSRI/SNRI parallellt i fisk exponerad för avloppsvatten är särskilt informativt för att bedöma risk. Grabicova et al<sup>2</sup> (se ovan) analyserade SSRI/SNRI i flera organ. Medan sertralin biokoncentrerade endast något mer än citalopram och venlafaxin till lever så biokoncentrerade sertralin mycket mer till hjärnan (målorganet) än övriga detekterade substanser. Detektionsgränsen för fluoxetin var hög och det var därför svårt att konkludera kring risk. I en brittisk studie fann man generellt högre halter SSRI/SNRI i hjärna än blodplasma, och den högsta biokoncentrationsfaktorn var för sertralin<sup>1</sup>. I en fältstudie i Tjeckien<sup>9</sup> analyserades åter flera SSRI/SNRI i fisk, och medan halterna i ytvatten var lägre här än i ovanstående avloppsvattenstudier så var biokoncentrationsfaktorerna generellt högre (upp till över 1000 för sertralin och citalopram, lägre för venlafaxin). I det svenska övervakningsprogrammet rapporteras klomipramin i halt upp till 8,1 µg/kg och paroxetin i halt upp till 17 µg/kg i vild fisk<sup>4</sup>.

Critical Environmental Concentrations som utgår från predikterad biokoncentration i fisk baserat på logP och i relation till humanterapeutiska plasmahalter rapporteras enligt följande av Fick et al, (2010)<sup>10</sup>: citalopram 141ng/L; sertralin 51 ng/L; fluoxetin 489 ng/L; venlafaxin 6112 ng/L, paroxetin 28 ng/L, klomipramin 11 ng/L). Baserat på uppmätta halter i svenskt renat avloppsvatten enligt ovan, så bedöms klomipramin och citalopram utgöra störst risk följt av sertralin med något lägre risk, därifrån ett hopp till venlafaxin och fluoxetin. Då paroxetin inte detekterats sedan 2006 indikerar detta en låg risk.

Om man gör ett försök att justera ovanstående bedömning för uppmätt biokoncentration i fisk, snarare än biokoncentration baserad på fettlöslighetsdata, så bör risken för sertralin justeras upp något. En jämförelse av halterna i fiskhjärna och halter i råttihjärna efter terapeutiska doser tyder också på snarlika risker för sertralin och citalopram och något lägre för venlafaxin<sup>2</sup>. En annan brittisk jämförelse

<sup>6</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>7</sup> Cunningham VL et al; 2004. Environmental Science and Technology 38: 3351-59-

<sup>8</sup> [www.fass.se](http://www.fass.se), miljöinformation för Fontex, Lilly.

<sup>9</sup> Grabicova et al, 2017. Water Research 124:654e662

<sup>10</sup> Fick J et al 2010. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

av halter i blodplasma och hjärna i fisk exponerad för renat avloppsvatten ger en liknande bild med störst risk för sertralin nära följt av citalopram och en lägre risk för venlafaxin<sup>1</sup>. Här kunde även fluoxetin detekteras i blodplasma och halterna indikerade en lägre risk<sup>1</sup>. Klomipramin var inte undersökt i dessa studier och kan därför inte jämföras rakt av. Baserat på uppmätt halt i vild svensk fisk (upp till 8,1 µg/kg)<sup>4</sup> och terapeutisk plasmahalt i människa (20 µg/L) så tyder data dock på en relativt hög risk. Motsvarande gäller också för paroxetin med en uppmätt halt i vild svensk fisk (17 µg/kg)<sup>4</sup> och en terapeutisk plasmahalt i människa om 10 µg/L<sup>10</sup>.

Att tolka och jämföra ekotoxikologiska effektstudier för olika SSRI/SNRI är mycket svårt. För fluoxetin finns ett mycket stort antal publicerade undersökningar, och ganska många för sertralin, färre för citalopram, venlafaxin och paroxetin. För fluoxetin, venlafaxin, sertralin och citalopram rapporteras lägsta observerade effektnivåer (LOEC) ner till låga µg/L<sup>11</sup> men några studier rapporterar LOEC nivåer som är mycket lägre, för fluoxetin ned till 1 ng/L<sup>12</sup> och för citalopram och venlafaxin ned till 405 pg/L respektive 313 pg/L<sup>13</sup>. För alla substanserna finns samtidigt rapporter med LOEC i mg/L-nivå. För klomipramin saknas ekotoxikologiska effektstudier helt.

Det finns en känd systematik att substanser som studeras mycket blir klassade som farligare. Detta kan delvis bero på att fler studier leder till en ökad risk för felaktiga/icke-repeterbara studier med låga effektnivåer. I ekotoxikologisk riskbedömning utgår man oftast från den lägsta rapporterade effektnivån, inte en konsensus- eller medelnivå. Risken är därmed att man överskattar risk för substanser som varit föremål för många studier. Samtidigt skall framhållas att sannolikheten att undersöka en särskilt känslig endpoint i en särskilt känslig art ju fler studier som genomförs. Att effektdata är högre för substanser som är undersökta i mindre utsträckning bör därför inte a priori behandlas som att risken är lägre för dessa. Risken att de lägst rapporterade effektnivåerna inte är repeterbara har debatterats flitigt för just fluoxetin<sup>14,15</sup>. De studerade substanserna har mycket snarlika verkningsmekanismer (något bredare för SNRI/TCA). Den inneboende potentialen att orsaka effekt borde rimligen därför bero på förmågan att nå de relevanta mål-molekylerna i akvatiska organismer som bär på relevanta måltavlor, i relation till hur potenta de är att binda till dessa och utöva en effekt. Detta är således den primära grunden för den jämförande bedömningen som gjorts här.

### Sammanfattning

Den tydligaste och mest jämförbara datan är de biokoncentrationsstudier som är gjorda på fisk exponerad för renat avloppsvatten och där uppmätta halter i fisken (hjärna eller blod) ställs i relation till halter i människa/råtta som behandlats med terapeutiska doser. Denna jämförelse tar hänsyn till användningsmönster, exkretionsgrad, avskiljningsegenskaper i reningsverk, verklig biokoncentrationsförmåga i biota och ett mått på potens (med antagandet att den inbördes relativa potensen för de olika substanserna vid mål-molekylen inte är radikalt annorlunda mellan däggdjur och t ex fisk). Denna jämförelse tyder på högst risk för sertralin, nära följt av citalopram, något lägre risk för venlafaxin och lägst för fluoxetin. För dessa substanser är data mest jämförbara. Uppmätta halter av paroxetin och klomipramin i vild svensk fisk tyder på relativt hög risk, men det bör påpekas att mätningar av dessa baseras på ett mycket begränsat underlag. Den, i relation till övriga substanser,

<sup>11</sup> [http://www.wikipharma.org/api\\_data.asp](http://www.wikipharma.org/api_data.asp)

<sup>12</sup> Poi CD et al. 2014. Aquatic Toxicology 151: 36–45

<sup>13</sup> Fong PP and Hoy CM. Marine and Freshwater Behaviour and Physiology Vol. 45, No. 2, March 2012, 145–153

<sup>14</sup> Sumpter JP, Margiotta-Casaluci L. 2014. Aquatic toxicology 146:259-260.

<sup>15</sup> Poi CD and Bellanger C. 2014. Aquatic Toxicology 146:261– 263

låga risken för fluoxetin kan utmanas då fluoxetin skulle ha bedömts utgöra större risk än sertralin om man i stället baserar risk-rankningen på publicerade effektstudier.

Då riskbegränsande åtgärder kan beröra förändrade förskrivningsmönster (utbyte av en substans mot en annan) så måste man ställa ovanstående risk i relation till aktuell användning. Risken för sertralin, citalopram, venlafaxin och fluoxetin följer i stora drag förskrivningsmönstret, med undantag för fluoxetin som enligt biokoncentrationsstudier har en lägre risk, men enligt effektstudier en högre risk än förväntat enbart från relativt förskrivna DDD. För citalopram/escitalopram bedöms miljörisken lika stor då DDD är 50% för den renade, aktiva enantiomeren som sannolikt är ungefär dubbelt så potent som racematet. För de minst förskrivna substanserna (paroxetin, klomipramin) så tyder uppmätta halter i vild fisk, om än i få individer, att det finns en risk.

**Sammantaget finns en riskbild för alla aktuella antidepressiva substanser. Bland de som har mest jämförbara data så finns ingen uppenbar riskreduktion i att byta ut en substans mot en annan. För de som har mindre jämförbara data är osäkerheten kring miljörisken för stor för att kunna rekommendera utbyte ur miljösynpunkt, givet dagens kunskapsläge.**

Not: Bedömningen syftar 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.