

**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 och risk för resistensselektion  
vid human användning av ivermektin, metronidazol, lymecyklin och  
azelinsyra**

---

2018-06-19

## Dataunderlag och bedömning av relativ miljörisk

Ivermektin, metronidazol, lymecyklin och azelinsyra utgör alla möjliga alternativ för behandling av rosacea, men andra användningsområden finns också, t ex behandling av akne (azelinsyra, lymecyklin) samt (förebyggande av) infektioner med anaeroba bakterier och vissa parasiter (metronidazol). Ivermektin har också en utbredd användning som antiparasitärt djurläkemedel. Azelinsyra är en naturligt förekommande dikarboxylsyra i många växter och fullkornsprodukter, men används också industriellt i icke-medicinska applikationer och i t ex hårbalsam<sup>1</sup>. För behandling av rosacea ges lymecyklin oralt, emedan de övriga ges i form av kräm/gel. Bedömning av relativ miljörisk utgår primärt ifrån situationer där de nämnda substanserna utgör alternativa behandlingar av människor (rosacea och akne). Ingen bedömning har gjorts av veterinärmedicinsk användning då syftet primärt är att jämföra relativ miljörisk kopplat till användning av olika alternativa substanser för samma indikation, och för veterinär användning så är indikationerna och substans-alternativen för dessa helt annorlunda. En miljöriskbedömning för användning hos djur kräver dessutom delvis andra metoder, inte minst baserat på vitt skilda exponeringsvägar jämfört med human användning.

De fyra substanserna har vitt skilda verkningsmekanismer, därför är också riskbilderna i miljön olika. Metronidazol och lymecyklin är antibiotika med bakterier som klart känsligaste organismgrupp. Den primära risken för dessa två substanser är således risk för selektion av resistent bakterier och i förlängningen således en human hälsorisk<sup>2,3</sup>. Även azelinsyra har viss antibakteriell effekt, men endast vid mycket höga koncentrationer<sup>4</sup>. Azelinsyra har också en direkt effekt på fettsammansättningen i epidermis. Ivermektin har viss antiinflammatorisk effekt genom att påverka frisättning av cytokiner, men ur miljörisksynpunkt är det ivermektins höga affinitet till GABA-receptorer i många ryggradslösa djurs nerv och muskelceller som är mest relevant.

Azelinsyrans antibakteriella potens är så låg att det inte föreligger någon risk för resistensselektion i miljön. Dess fettlöslighet är låg (1,33-1,57 enligt PubChem<sup>5</sup>) vilket inte tyder på någon risk för biokoncentration i akvatisk biota. Ekotoxikologiska effektdata saknas men toxiciteten för däggdjur är också låg<sup>6</sup>. Försäljningen 2017 (som läkemedel) var 486 kg i riket vilket ger en PEC om 74 ng/L enligt EMA:s modell för beräkning, hänsyn ej taget till avskiljning och nedbrytning i reningsverk. Den naturliga förekomsten i växter liksom övrig användning (omfattning ej klargjord) torde vara betydligt större. Mätningar av azelinsyra i miljön saknas. **Sammantaget bedöms användning av azelinsyra för medicinskt bruk inte medföra någon miljörisk.**

Lymecyklin metaboliseras till aktivt tetracyklin i kroppen och den relevanta substansen att utföra en miljöriskbedömning för är därför tetracyklin. Försäljningen av lymecyklin (2668 kg i riket 2017) är mer

---

<sup>1</sup> Wikipedia. Azelaic acid. [https://en.wikipedia.org/wiki/Azelaic\\_acid](https://en.wikipedia.org/wiki/Azelaic_acid)

<sup>2</sup> Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. (2018). Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. FEMS Micro Rev. 1;42.

<sup>3</sup> Ashbolt NJ, Amézquita A, Backhaus T, Borriello SP, Brandt KK, Collignon P, Coors A, Finley R, Gaze WH, Heberer T, Lawrence J, Larsson DGJ, McEwen SA, Ryan JJ, Schönfeld J, Silley P, Snape JR, van den Eede C, Topp E. (2013) Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. Environ Health Perspect. 121:993

<sup>4</sup> Leeming JP et al. (1986). British Journal of Dermatology, 115, 551-556.

<sup>5</sup> PubChem. Azelaic acid. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/azelaic\\_acid](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/azelaic_acid)

<sup>6</sup> Töpert M et al. Pharmacology and toxicology of azelaic acid. Acta Derm Venereol Suppl (Stockholm). 1989;143:14-9.

än 10 gånger så hög som försäljningen av tetracyklin (255 kg). Sammantaget ger det en PEC för tetracyklin om 445 ng/L där bidraget av tetracyklin från lymecyklin står för 406 ng/L. Eftersom det primärt är bakterier som är mål för tetracyklin är bakterier i reningsverken relevanta och därmed också koncentrationerna av tetracyklin i reningsverk (orenat avloppsvatten). Predikerad koncentration i inkommande avloppsvatten (ej hänsyn taget till exkretionsgrad) är 4450 ng/L. I Sverige har halter upp till 4553 ng/L detekterats i inkommande avloppsvatten till kommunala reningsverk med en hög avskiljningsgrad<sup>7,8</sup>. I SLL:s interna mätserie 2004-2015 har halter upp till 2308 ng/L uppmätts i orenat avloppsvatten och som mest 164 ng/L i renat avloppsvatten, vilket ger en samstämmig bild av en mycket god reduktion i reningsverken<sup>9</sup>. Detta tyder åter på att risken för påverkan är primärt i reningsverken och på bakterier. Effektnivåer på akvatiska organismer (undantaget bakterier) är höga (mg/L-nivåer)<sup>10</sup> vilket inte tyder på någon risk. En teoretisk uppskattning av PNEC för resistensselektion baserad på känslighet hos primärt kliniska isolat gav en PNEC på 1000 ng/L<sup>11</sup>. Experimentella studier av selektion av resistens i biofilmer formade av bakterier och andra organismer från kommunalt avloppsvatten visar att den lägsta koncentrationen som testats (1000 ng/L) är selektiv<sup>12</sup>. Kontrollerade studier selektionspotential hos två bakteriestammar med en specifik form av tetracyklinresistens indikerade en något högre "minimal selective concentration" på 15,000 ng/L<sup>13</sup>, vilket kan bero på att just den resistensfaktor som testades medförde en inte obetydlig kostnad för bakterien att bära. En annan studie visade att 10,000 ng/L ökade bakteriers förmåga att föra över resistensgener till andra bakterier<sup>14</sup>. Jämförande studier av tetracyklin-resistens-gener i inkommande respektive renat avloppsvatten från tre svenska reningsverk tyder dock inte på en tydlig selektiv effekt<sup>8</sup>. Samtidigt finns en överhängande möjlighet att förändringar i bakteriell artsammansättning mellan ingående och utgående vatten i denna studie kan maskera selektion inom arter – vilket är den mest relevanta ur risk-synpunkt. **Då MEC i orenat avloppsvatten överstiger LOEC för resistensselektion finns en klar risk för resistensselektion hos bakterier i svenska reningsverk kopplad till användning av lymecyklin/tetracyklin.**

2017 förskrevs 1385 kg metronidazol i riket, men den stora andelen (1328 kg) var för systemiskt bruk och därmed för andra indikationer än rosacea. 35 kg förskrevs för vaginal behandling och endast 23 kg för behandling av rosacea. Det motsvarar 61 579 tuber kräm. DDD är inte definierat för utvärtes behandling, men då en 30 g tub (vanlig förpackningsstorlek) innehåller endast 300 mg aktiv substans (1%) så är doseringen avsevärt lägre än för systemiskt bruk (DDD=2g). Även om topikal behandling inte leder till metabolisk reduktion i samma utsträckning som oral administrering så kan man sluta sig till

---

<sup>7</sup> Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram. Fick et al, IVL Report B2014 (2011)

<sup>8</sup> Bengtsson-Palme J, Hammarén R, Pal C, Östman M, Björleinius B, Flach C-F, Fick J, Kristiansson E, Tysklind M, Larsson DGJ. (2016). Elucidating selection processes for antibiotic resistance in sewage treatment plants using metagenomics. *Sci Total Environ.* 572:697

<sup>9</sup> SLLs interna mätserie 2004-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.

<sup>10</sup> MistraPharma. Wikipharma. [http://www.wikipharma.org/api\\_data.asp](http://www.wikipharma.org/api_data.asp)

<sup>11</sup> Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int.* 86:140

<sup>12</sup> Lundström SV, Östman M, Bengtsson-Palme J, Rutgersson C, Thoudal M, Sircar T, Blanck H, Eriksson KM, Tysklind M, Flach CF, Larsson DGJ. (2016) Minimal selective concentrations of tetracycline in complex aquatic bacterial biofilms. *Sci Total Environ.* 553:587

<sup>13</sup> Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilback C, Sandegren L, Hughes D & Andersson DI (2011) Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* 7: e1002158.

<sup>14</sup> Jutkina J, Rutgersson C, Flach CF, Larsson DGJ. (2016). An assay for determining minimal concentrations of antibiotics that drive horizontal transfer of resistance. *Sci Total Environ.* 548–549:131

att den topikal behandling av rosacea bidrar endast i mycket liten utsträckning till den totala mängden metronidazol som når våra reningsverk.

Baserat på total försäljning (1385 kg) är PEC 211 ng/L, men då bakterier är primära måltavlor är även predikterad koncentration i orenat avloppsvatten relevant (=2111 ng/L). Upp till 330 ng/L har uppmätts i orenat avloppsvatten i SLL:s interna mätserie, och upp till 73 ng/L har detekterats i renat avloppsvatten<sup>9</sup>. Metronidazol har inte studerats i de nationella övervakningsprogrammen.

Effektnivåer (LOEC) på akvatiska organismer undantaget bakterier är genomgående höga (mg/L)<sup>10</sup> vilket tyder på låg risk. Lägsta rapporterade MIC-värde enligt EUCAST är 16 µg/L men då data finns för ganska få arter är PNEC för resistensselektion så låg som 125 ng/L<sup>11</sup>. I motsats till tetracyklin saknas empiriska studier av selektion som kan stödja denna teoretiska uppskattning. Metronidazol har primärt aktivitet mot strikt anaeroba bakterier. Sannolikt behövs en anaerob reduktion av metronidazol för att substansen skall uppnå full antibakteriell effekt<sup>15</sup> vilket sätter begränsningar för vilka miljöer som är associerade med risk. **Då MEC i orenat avloppsvatten överstiger PNEC för resistensselektion så finns viss risk för resistensselektion i anaeroba steg i reningsverk av metronidazol. Dock bidrar topikal, låg-dos-användning av metronidazol till en försumbar andel av denna risk.**

2017 försåldes 86 kg ivermektin riket varav 80 kg för veterinärt bruk och endast 6 kg för humant bruk. Det finns ingen DDD för utvärtes beredningar. Den enda godkända produkten för detta ändamål är Solantra (10 mg/g) och då rekommendationen är fem ärtstora kulor per dag bör doseringen per person handla om något enstaka tiotal mg per dag och patient. Om man räknar på 20 mg, så motsvarar det 300,000 dygnsbehandlingar.

En försäljning om 86 kg ger en PEC om 13 ng/L men då endast 6 kg är för humant bruk är snarare ett PEC om 0,9 ng/L relevant, baserat på spridning till akvatisk miljö via reningsverk (hänsyn ej taget till möjlig reduktion/avskiljning i reningsverken). Ivermektin är mycket fettlösligt (logP 5,83 enligt Drugbank) vilket tyder på att en stor andel dessutom sannolikt binder till slam, vilket i sin tur skulle minska PEC ytterligare om man tog hänsyn till det. Mätningar i svenska vattenmiljöer med relevant detektionsgräns saknas, liksom internationella mätningar i vattendrag utan bidrag från veterinärmedicinsk användning. Ivermektin bryts ner av solljus, men hur snabbt substansen bryts ned i vattenmiljö varierar stort mellan olika studier<sup>16</sup>.

Ivermektin är en ekotoxikologiskt välstuderad substans, primärt på dyng-organismer (såsom olika insekter) samt i jord, men det finns även en del studier på vattenlevande organismer. En studie från 2007<sup>17</sup> rapporterar effekter på vattenloppor vid extremt låga koncentrationer (0,001 ng/L) vilket är en lägre effektkoncentration än för något annat studerat läkemedel. Under den dryga 10-års-period som förflutit sedan dess har dock ingen oberoende grupp rapporterat effekter av ivermektin vid så låga koncentrationer, vilket i sig gör att man bör ställa sig skeptisk till en så låg effektnivå. Sanderson (2007)<sup>18</sup> rapporterar effekter på akvatiska kräftdjur vid 30 ng/L och detta är en nivå som bättre representerar litteraturen i stort.

<sup>15</sup> [www.fass.se](http://www.fass.se), information för Flagyl (Sanofi AB).

<sup>16</sup> Römbke J, Duis K. *Toxics* 2018, 6, 14; doi:10.3390/toxics6010014

<sup>17</sup> Garric J et al, 2007. Effects of the parasiticide ivermectin on the cladoceran *Daphnia magna* and the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Chemosphere* 69: 903–910.

<sup>18</sup> Sanderson H et al, 2007. Assessment of the environmental fate and effects of ivermectin in aquatic mesocosms. *Aquatic Toxicology* 85: 229–240.

Även om lägsta rapporterade effektnivåer är mycket lägre än PEC så är trovärdiga effektnivåer betydligt högre än PEC. Dessutom är ett PEC om 0,9 ng/L sannolikt en betydande överskattning av exponeringen från human användning i Sverige. Därför bedöms miljörisken med användning av ivermektin för behandling av rosacea låg.

**Sammantaget är risken klart högst för användning av lymecyklin baserat på uppmätta koncentrationer av tetracyklin i orenat avloppsvatten som överstiger experimentellt etablerade selektiva nivåer för antibiotikaresistens i bakterier. En liknande men lägre riskbild finns för metronidazol baserat på total användning, men med betydligt lägre empiriskt stöd avseende effektnivån. Den topikala användningen av metronidazol medför försumbar risk för resistensselektion i reningsverk. Risken för effekter av human användning av ivermektin är också låg given ett förväntat bidrag till exponering i akvatiska miljöer i sub ng-nivå, och en majoritet av effektstudier som visar på effektnivåer som är betydligt högre. Då det finns (åtminstone) en studie som rapporterar effekter vid 1 pg/L kan man dock inte helt utesluta risk. För azelinsyra finns inget som tyder på en miljörisk. Baserat på sammantagen miljörisk och risk för selektion av antibiotikaresistens i miljön är därför utbyte av lymecyklin mot azelinsyra, metronidazol eller ivermektin motiverat. Då risken bedöms låg för de tre senare bedöms inga andra utbyten vara motiverade ur miljö/selektionsrisk-synpunkt 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.*