

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 i miljön vid användning av trimetoprim och pivmecillinam



2018-06-01

Trimetoprim och pivmecillinam (mecillinam)

Trimetoprim och pivmecillinam är båda antibiotika med primär användning vid behandling av urinvägsinfektioner. Trimetoprim används också vid vissa andra indikationer tillsammans med sulfametoxazol. Trimetoprim hämmar likt sulfonamider folsyrasyntesen hos bakterier och vanlig resistensmekanism är att bakterierna uttrycker ett trimetoprim-okänsligt dihydrofolatreduktas. Pivmecillinam är ett betalaktamantibiotikum och är prodrug till den aktiva substansen mecillinam. Verkningsmekanismerna är som för andra betalaktamer (bindning till *penicillinbindande protein*, och därmed hämning av cellväggsupbyggnad) och är således helt olik trimetoprims verkan. Vanlig resistensmekanism är uttryck av olika betalaktamasenzymer.

För trimetoprim var förskrivningen i Sverige 2017 ca 423 000 DDD (ej inräknat kombinationspreparat utan DDD) eller 532 kg (inräknat kombinationspreparat), vilket ger en PEC om 80 ng/L baserat på EMAs uträkningsmodell. Predikerad halt i utspätt avloppsvatten är således 800 ng/L. I SLLs interna mätserie av tre reningsverk i Stockholm 2004-2015 når såväl inkommande som renat avloppsvatten upp till ca 400 ng/L och avskiljning/nedbrytning är begränsad¹. Bengtsson-Palme et al (2016) fann upp till 136 ng/L i inkommande och 106 ng/L i renat avloppsvatten från tre stora svenska reningsverk i Uppsala/Stockholm². I Naturvårdsverkets nationella screeningundersökningar återfanns trimetoprim i halter upp till 1400 ng/L i orenat avloppsvatten, 510 ng/L i renat avloppsvatten och 210 ng/L i ytvatten³.

För mecillinam saknas mätningar i miljön eller avloppsvatten helt, även internationellt. PEC för mecillinam enligt Fass.se är 67 ng/L (ej hänsyn taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk)⁴ men baserat på 2017 års förskrivning av pivmecillinam (ca 2290 000 DDD, 1376 kg) är PEC för mecillinam 154 ng/L (notera att prodrugen pivmecillinam sannolikt ej når miljön, så PEC-beräkningen baseras på mecillinam vars molmassa är ca 74% av pivmecillinams). Upp till 50% av intagen dos återfinns i aktiv form i urin, vilket skulle ge en PEC på 77 ng/L om man tar hänsyn till det, motsvarande 770 ng/L i utspätt avloppsvatten. Substansen är inte lättnedbrytbar⁴. I en test med aktivt slam (imiterar slamprocessen i ett reningsverk) bryts mecillinam ned med en halveringstid på 0,5-0,7 dagar⁴. Samtidigt är fettlösligheten låg (se nedan) vilket talar för att mecillinam huvudsakligen kommer att fördela sig i vattenfasen (ej undersökt).

Trimetoprim har undersökts ekotoxikologiskt i ett ganska stort antal studier, och överlag ses effekter först i mg/L-nivåer⁵. Ett undantag är studien av Binelli et al som rapporterar en rad subletala effekter på zebamuslor ned till 290 ng/L⁶. Givet övrig litteratur och primär bakteriell måltavla för trimetoprim verkar dessa fynd tveksamma och läggs ingen vikt vid här. Det stöds av ett mycket lågt logP (0,91)⁷ och därmed låg sannolikhet för biokoncentration i biota. Bengtsson-Palme och Larsson (2016) uppskattade

¹ SLLs interna mätserie 2004-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.

² Bengtsson-Palme et al, 2016. Sci Total Environ. 572:697.

³ Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram. Fick et al, IVL Report B2014 (2011)

⁴ <http://www.fass.se> för "Selexid" (LeoPharma, nedladdad 20110308)

⁵ http://www.wikipharma.org/api_data.asp

⁶ Binelli A et al, 2009. Comparative biochemistry and physiology, part C 150:329-336

⁷ Hansch, C., Leo, A., D. Hoekman. Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society., 1995., p. 124

en PNEC för resistensselektion till 500 ng/L⁸. I relation till uppmätta halter tyder det på viss risk för selektion i reningsverk men knappast i recipienter. Resistensgenen *dfrA3* som ger trimetoprimresistens var en av få antibiotikaresistensgener som ökade signifikant mellan inkommande och renat avloppsvatten i tre svenska reningsverk². Det är dock inte ett bevis för resistensselektion då inom-artselektion ej studerades specifikt.

Mecillinam har inte undersökts i lika många ekotoxikologiska studier, men förefaller helt icke-toxiskt i akuttoxtester med fisk, vattenloppor och grönalga^{4,5}. Måltavlor för mecillinam saknas i eukaryoter. Uppskattad fettlöslighet (logP) för mecillinam är 1,3 enligt PubChem⁹ eller 0,7 enligt LeoPharma⁴ vilket dessutom gör biokoncentration i biota mycket osannolik. EC50 för cyanobakterier är 60 µg/L^{4,5}. Uppskattad PNEC för resistensselektion är 1000 ng/L⁸ vilket är något högre än teoretiskt uppskattad halt i orenat avloppsvatten. Även om det inte är undersökt kan man förvänta sig additiva effekter av olika betalaktamantibiotika med liknande verkningsmekanism, samtidigt är de flesta betalaktamantibiotika relativt lättnedbrytbara.

Sammanfattning:

Trimetoprim bedöms utgöra låg miljörisk för eukaryoter. Viss risk för resistensselektion finns i reningsverk men knappast i recipienter. Användning av pivmecillinam bedöms utgöra låg miljörisk för eukaryoter, även för kroniska effekter trots att dessa ej är undersökta. I reningsverk kan man inte helt utesluta att selektiva koncentrationer kan uppnås. Då mätningar saknas är det dock sannolikt att verkliga koncentrationer är lägre, kanske betydligt lägre.

Ur ett resistens-selektions-risk-perspektiv i reningsverk förefaller pivmecillinam vara ett något bättre alternativ än trimetoprim. Det bör påtalas att ciprofloxacin utgör ännu högre risk för resistensselektion än trimetoprim och att nitrofurantoin utgör en ännu lägre risk än pivmecillinam¹⁰. Nitrofurantoin är därför att förordas framför såväl kinoloner (såsom ciprofloxacin), trimetoprim och pivmecillinam ur miljösynpunkt (selektionsrisk) när så är lämpligt ur ett kliniskt perspektiv. Varken trimetoprim eller pivmecillinam förefaller utgöra någon risk för varken bakteriesamhällen eller eukaryota organismer i recipienter.

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.

⁸ Bengtsson-Palme and Larsson DGJ 2016. Environ Int. 86:140.

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

¹⁰ Goodpoint 2017. Riskbedömning av pivmecillinam för SLL.