



Трети съвместен междуведомствен доклад относно интегриран анализ на консумацията на антимикробни средства и появата на антимикробна резистентност при бактериални изолати от хора и продуктивни животни в ЕС/ЕИП *JIACRA III* 2016-2018г.

*Европейски център за профилактика и контрол върху заболяванията (ECDC),
Европейски орган за безопасност на храните (ЕОБХ) и
Европейска агенция по лекарствата (ЕМА)*

АМР е важен глобален проблем за общественото здраве, който представлява сериозна икономическа тежест.

Употребата на антибиотици е намаляла и сега е по-ниска при продуктивни животни, отколкото при хората, е публикувано в последния доклад, изготвен от Европейския орган за безопасност на храните (*EFSA*), Европейската агенция по лекарствата (*EMA*) и Европейския център за профилактика и контрол на заболяванията (*ECDC*). Настоящият доклад е изготвен като сътрудничество между тези три институции. Това е третият съвместен междуведомствен доклад относно интегрирания анализ на консумацията на антимикробни средства (*АМС*) и появата на антимикробна резистентност (*АМР*) при бактериалните изолати от хора и продуктивни животни, (*JIACRA*), изготвен от трите агенции по искане на Европейската комисия (*ЕК*).

Приемайки подходът „Едно здраве“, третият доклад на *JIACRA* от трите агенции на ЕС предоставя данни за консумацията на антибиотици и развитието на антимикробна резистентност в Европа за 2016-2018 г. В съответствие с Регламент (ЕС) 2019/51 съвместният междуведомствен доклад (т.е. докладът на *JIACRA*) следва да се актуализира от трите агенции най-малко веднъж на три години.

Цел и обхват на доклада

Целта на настоящия доклад на *JIACRA* е да предостави интегриран анализ на връзките между *АМС* в хуманната и ветеринарната медицина и появата на *АМР* при бактериалните изолати от хора и продуктивни животни. Данните, включени в анализа, произхождат от пет различни мрежи за мониторинг. За този доклад *ECDC* е предоставила данни за *АМС* при хората и данни за *АМР* в бактериалните изолати от хора. *ЕОБХ* е предоставила данни за *АМР* при бактериалните изолати от продуктивни животни, а *ЕМА* е предоставила данни за *АМС* при продуктивни животни. Всички данни първоначално са докладвани на агенциите от държавите, участващи в съответната система за наблюдение. Системите за наблюдение, координирани от *ECDC*, обхващат държавите от ЕС/ЕИП, системата, координирана от *ЕОБХ* и *ЕМА*, включва държавите от ЕС/ЕИП и Швейцария. Обединеното кралство е определено като член на ЕС през годините, обхванати от настоящия доклад.

Значителният спад в употребата на антибиотици при продуктивни животни предполага, че мерките, предприети на ниво държава за намаляване на употребата, се оказват ефективни. Използването на клас антибиотици, наречени полимиксини,

който включва **колистин**, е намалял почти наполовина между 2016 и 2018г. при **продуктивни животни**. Това е положително развитие, тъй като полимиксините се използват и в хуманната медицина за лечение на пациенти, заразени с мултирезистентни бактерии.

Картината в ЕС е разнообразна - ситуацията варира значително по държави и по антибиотични класове. Например, аминопеницилините, 3-то и 4-то поколение цефалоспоринови и хинолони (флуорхинолони и други хинолони) се използват повече при хората, отколкото при продуктивни животни, докато полимиксините (колистин) и тетрациклините се използват повече при продуктивни животни отколкото при хората.

Докладът показва, че употребата на карбапенеми, 3-то и 4-то поколение цефалоспоринови и хинолони при хора е свързана с резистентност към тези антибиотици на изолати *Escherichia coli* от хора. Подобни взаимовръзки са открити за продуктивни животни.

Докладът също така показва **връзките между антимикуробната консумация при животни и АМР при бактерии, изолати от продуктивни животни**, което от своя страна е свързано с АМР при бактериални изолати от хора. Пример за това е *Campylobacter spp.* бактерии, които се изолират от продуктивни животни и причиняват хранителни инфекции при хората. Експертите са открили връзка между резистентността при тези бактерии от животинските изолати и резистентността при същите бактерии при хората.

Подходът *One Health*, приложен чрез сътрудничеството на *EFSA*, *EMA* и *ECDC*, и резултатите, представени в този доклад, **призовават за непрекъснати усилия за справяне с АМР на национално, европейско и глобално ниво** в здравните сектори.

В третия съвместен междуведомствен доклад относно интегрирания анализ на консумацията на антимикуробни средства и появата на антимикуробна резистентност при бактериалните изолати от хора и продуктивни животни, са разгледани **данни, получени от мрежите за наблюдение в целия ЕС** на агенциите за периода 2016-2018 г. АМС и в двата сектора, изразени в mg/kg прогнозна биомаса, са сравнени на национално и европейско ниво. В секторите животновъдство, здраве на човека и в сектора храни се наблюдават значителни различия в АМС между отделните държави. **През всяка година от периода 2016-2018г. общата консумация на антимикуробни средства е била по-ниска при продуктивни животни** (например през 2017 г., 108,3 mg/kg, диапазон 3,1-423,1), **отколкото при хората** (например през 2017 г., 130,0 mg/kg; диапазон 52,8-212.6). Това е първият път, когато тази ситуация е докладвана след започването на анализите на *JIACRA* по данни от 2011г.

Приложени са **едновариантни и многовариантни статистически анализи за установяване на взаимовръзката между АМС и АМР** за избрани комбинации от бактерии и антимикуробни средства. Както при продуктивните животни, така и при хората, като цяло се наблюдава **силна взаимосвързаност между консумацията на определени класове антимикуробни средства и бактериалната резистентност към антимикуробните средства от този клас при една и съща популация**. Многовариантният анализ се оказва полезен подход за оценка на статистическата значимост и относителната сила на взаимовръзките между появата на АМР при бактериалните изолати от хора, АМР при бактериалните изолати от продуктивни животни, и консумацията на антимикуробни средства както при продуктивните животни, така и при хората. За някои комбинации от патогенни бактерии и антимикуробни средства, резистентността при човешките бактериални изолати е свързана с резистентността при бактериалните животински изолати, което от своя страна е свързано с употребата на антимикуробни средства при животните. Анализите показват,

че относителната сила на тези корелации се различава значително в зависимост от антимикробния клас, микроорганизмите и сектора (ветеринарен/хуманен/храни). Като цяло констатациите сочат, че **по-нататъшните стратегии и действия за намаляване на АМР ще окажат благоприятно въздействие върху АМР, което подчертава необходимостта от насърчаване на разумната употреба на антимикробни средства за контрол на инфекциите, предотвратяване на инфекциите и други подходящи мерки както при хората, така и при продуктивните животни като употреба на алтернативи на антимикробните средства или други подходи.** Високите нива на АМС и АМР, които все още се докладват при животни и хора от няколко държави, показват, че тези действия и стратегии следва да бъдат засилени.

Антимикробната резистентност представлява значителен проблем за общественото здраве в Европа, както и в други части на света, като представлява сериозна социална и икономическа тежест и заплаха за здравето на животните и производството. Основната причина за АМР е консумацията на антимикробни средства както от хората, така и от продуктивните животни.

Резултатите и заключенията от настоящия доклад се основават главно на данни от 2016, 2017 и 2018г. За взаимовръзката между АМС при продуктивни животни и хора са използвани данни от 2017 година, а за анализа на тенденциите са включени и данни за 2014 и 2015г. Някои анализи, включващи АМР при бактериални изолати от животни, включват също 2014г. и 2015г., тъй като различните животински видове попадат в мониторинговите програми съответно в четни и нечетни години.

Данните произхождат от пет различни мрежи за мониторинг, координирани от агенциите, и обхващат държавите членки на Европейския съюз (ЕС), две държави от Европейското икономическо пространство (ЕИП) (Исландия и Норвегия) и Швейцария (за данни за продуктивни животни). Данните са събрани като част от текущия клиничен и епидемиологичен надзор/мониторинг. Съществуват **различия в системите за събиране на данни на мрежите** (напр. бактериалните изолати от хора се вземат от клинично болни лица, докато изолати от продуктивни животни, се вземат от здрави животни в стопанствата или при клане). Представените в този доклад интегрирани анализи на данни от хора и продуктивни животни, са съсредоточени върху **конкретни комбинации от антимикробни средства и бактериални видове**, които се считат за важни за здравето на човека. Тези анализи не отчитат потенциалните ефекти от ко-селективните гени, отговорни за резистентността. За да се улесни сравнението между АМС при хора и при продуктивни животни, данните за АМС при хората, изразени като определени дневни дози (ДДД) на 1000 жители дневно, са преобразувани в mg активно антимикробно вещество, използвано на килограм оценена биомаса. За да се даде възможност за анализ на връзките между АМС и АМР съответно при свинете и домашните птици, бе получен показател за АМС за всеки вид под формата на прогнозни данни за продажбите.

Кратка характеристика на системите за наблюдение, предоставящи данни за доклада

Съгласно Регламент (ЕО) № 851/2004 ECDC има мандат да събира и анализира данни и информация за възникващи заплахи за общественото здраве и да развива целите на защитата на общественото здраве в ЕС. Наблюдението се извършва в съответствие с **Решение № 1082/2013/ЕС** за сериозните трансгранични заплахи за общественото здраве. Данните за АМР в бактериалните изолати от хора, включени в настоящия доклад, са получени от Европейската мрежа за наблюдение на антимикробната резистентност

(*EARS-Net*) и мрежата за наблюдение на болестите и зоонозите, пренасяни чрез вода и храна (*FWD-Net*). Данни за АМС при хора са получени от Европейската мрежа за наблюдение на потреблението на антимикробни средства (*ESAC-Net*).

Въз основа на член 33 от Регламент (ЕО) № 178/2002 ЕОБХ отговаря за анализа на данните за зоонозите, АМП и хранителните взривове, събрани в съответствие с Директива 2003/99/ЕО, както и за ежегодното докладване на резултатите. За АМП се изготвя специален обобщен доклад на ЕС в сътрудничество с ECDC на годишна база. Обобщеният доклад на ЕС относно АМП включва данни, свързани с АМП в бактериални изолати както от продуктивни животни, така и от храни, събрани съгласно Директива 2003/99/ЕО, и бактериални изолати от случаи при хора, получени от *FWD-Net*, координиран от ECDC.

Основната отговорност на ЕМА е опазването на общественото здраве и здравето на животните чрез оценка и мониторинг на употребата на лекарства в хуманната и ветеринарна медицина. През септември 2009г. Агенцията стартира проекта за европейско наблюдение на потреблението на антимикробни средства във ветеринарната медицина (*ESVAC*), вследствие на искане от страна на Европейската комисия за разработване на хармонизиран подход към събирането и докладването на данни за консумацията на антимикробни средства при животните. В докладите на *ESVAC* се представят данни за ветеринарните антимикробни средства от държавите от ЕС и ЕИП, предоставени на равнище ДЧ в съответствие със стандартизиран протокол и образец.

Мониторинг на консумацията на антимикробни средства при хората

ESAC-Net е мрежа от национални системи за наблюдение, координирани от ECDC, които предоставят независими данни за АМС във всички ДЧ на ЕС, както и две държави на ЕИП (Исландия и Норвегия). Тя събира и анализира данни за АМС от общността (първична доболнична помощ) и болничния сектор. Събраните данни се използват за предоставяне на своевременна информация и обратна връзка на държавите от ЕС/ЕИП относно нивата на АМС, които формират основа за разумна употреба на антимикробни средства.

Антимикробните средства се групират по определена терапевтична и химична (АТС) класификация. Антимикробните средства са следните групи: антибактериални средства за системна употреба (АТС група J01); антимикотици за системна употреба (АТС група J02); противогъбични средства за системна употреба (АТС група D01BA); лекарства за лечение на туберкулоза (АТС група J04A); антивирусни средства за системна употреба (АТС група J05); нитроимидазолни деривати, използвани перорално и ректално като антипротозойни (АТС група P01AB) и чревни противовъзпалителни средства (АТС група A07AA). Само антимикробни средства от АТС група J01 за системна употреба са включени в анализите за АМС при хора в настоящия доклад.

Съществуват два варианта за докладване на данни към *ESAC-Net* на ECDC:

- Докладване на националните данни за АМС на ниво лекарствен продукт като брой продадени или реимбурсирани опаковки. За тази опция се изисква валиден национален регистър на антимикробните средства, който да е на разположение в страната (данни от националния регистър). Това е предпочитаният вариант за докладване.

- Докладване на националните данни за АМС на равнище АТС вещество като общ брой определени дневни дози (*DDD - defined daily doses*) на 1000 жители на ден (когато не са докладвани данни от националния регистър).

Данните се качват в базата данни на Европейската система за наблюдение (*TESSy*) и се използват за докладване след процес на валидиране и окончателно одобрение от националните оперативни звена за контакт и/или националните координационни центрове за АМС. *ECDC* предоставя годишен анализ на тенденциите в АМС при хората като цяло и по АТС групи и подгрупи, както и сравнения между държавите. Публичният достъп до информация за АМС при хората в държавите от ЕС/ЕИП се осъществява чрез интерактивна база данни *ESAC-Net* и годишен обобщаващ доклад на *ECDC* относно АМС при хората.

Повечето държави докладват данни за продажбите, една трета от държавите докладват данни за възстановяването на разходите, а няколко докладват както за продажбите, така и за възстановяването на разходите. Основното ограничение на данните за възстановяване на разходите е, че те не включват антимикробни средства, отпускани без рецепта, и невъзстановени предписани антимикробни средства (например антимикробни средства, предписани чрез частни здравни системи). От друга страна, данните за продажбите могат да представляват надценени данни за АМС. Освен това държавите могат да качват различни видове данни или доклади от различни източници на данни, от една година до друга, което би могло също така да доведе до отклонения в докладваните проценти на потребление. Броят на държавите, които променят доставчика на данни и/или видовете данни, е малък.

ESAC-Net отчита потреблението отделно за обществото и болничния сектор. Няколко държави не отчитат данни за потреблението от болничния сектор, а за тези държави отчетените данни представляват по-ниска оценка на общото национално потребление. Въпреки това е доказано, че общата консумация на антимикробни средства в общността представлява представителна извадка от около 90% от общото потребление (когато се изразява като ДДД на 1000 жители и на ден и е докладвана за групата АТС *J01*). Повечето държави, които докладват данни за АМС на *ESAC-Net*, имат пълно покритие на общото население. За държавите, докладващи данни с по-малко от 95% покритие на населението за потреблението, данните за националното потребление, изразени в тонове активни антибиотични вещества, се екстраполират до 100%, за да се отнасят до общото национално потребление.

Двадесет и девет държави са докладвали данни за АМС за периода 2016-2018г. за общността и няколко държави не са докладвали данни за болничния сектор, тъй като не съществува система за наблюдение за събиране на данни от този сектор.

ESAC-Net има за цел да спазва дългосрочната стратегия на *ECDC* за мониторинг за периода 2021-2027 г., насочена към подобряване на рутинните резултати от наблюдението. Тя включва възможно най-актуалното и ежегодно актуализирано онлайн съдържание на базата данни *ESAC-Net*, включително тълкуване на данните от значение за общественото здраве, което може постепенно да замени настоящите годишни доклади за наблюдение.

Наблюдение на консумацията на антимикробни средства при продуктивни животни

Проектът *ESVAC*, координиран от *EMA*, събира хармонизирани данни за общите продажби на антимикробни ветеринарномедицински продукти (ВМП) от ДЧ на ЕС, Исландия и Норвегия. Данните за продажбите се събират от различни национални

източници: търговци на едро, титуляри на разрешения за търговия, предприятия за фуражи и аптеки.

За 2016г. и 2017г. данните за продажбите обхващат 27 ДЧ на ЕС, Исландия, Норвегия и Швейцария, докато за 2018г. данните обхващат 28 ДЧ на ЕС, Исландия, Норвегия и Швейцария.

Антимикробните класове, включени в надзора, са със следните *ATC vet* кодове: *QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51* и *QP51AG*.

За всяка държава данните се качват в базата данни на *ESVAC* от националното звено за контакт на *ESVAC* или от национален администратор на данни и впоследствие се подлагат на стандартизиран процес на валидиране и окончателно одобрение. Докладващите държави могат да качват или качат повторно данни в базата данни *ESVAC* по всяко време – например с цел корекция.

За хармонизиране на данните за продажбите на антимикробни средства за употреба при продуктивни животни, се използва **единица за корекция на популацията (PCU)** като заместител на размера на популацията продуктивни животни. Моделът на *PCU* отчита износа и вноса на животни за угояване и клане. *PCU* е чисто техническа мерна единица, която се използва само за оценка на продажбите, коригирани спрямо популацията продуктивни животни, в отделните държави; 1 *PCU* = 1 kg различни категории животни и кланични трупове. Използваните източници на данни и методологията за изчисляване на *PCU* са подробно описани в приложение 2 към доклада на *EMA* "Тенденции в продажбите на ветеринарни антимикробни агенти в девет европейски държави: 2005-2009 г."¹

Данните за популацията от продуктивни животни, използвани за изчисляване на *PCU*, са качени на уебсайта на *EUROSTAT*², а данни за износа и вноса на продуктивни животни са взети от *TRACES*³. Тези данни впоследствие се валидират и одобряват от основните национални звена за контакт на *ESVAC (NC)*.

Основният показател, използван в настоящия доклад за изразяване на общите продажби по класове/подкласове на ветеринарните антимикробни средства, е mg активно вещество, съобразно единицата за корекция на популацията (mg/PCU), която е количеството антимикробни средства, продадени в тонове x 10⁹, разделено на *PCU* в kg. Тъй като ВМП обикновено се предлагат на пазара за повече от един вид животни, данните за продажбите сами по себе си не предоставят информация за продажбите по видове продуктивни животни. Допълнителна информация за развитието на дейността на *ESVAC* е предоставена на уебсайта на *ESVAC*.

Мониторинг на антимикробната резистентност при бактериални изолати от хора

Мониторинг на АМР при бактериални изолати от хора чрез *FWD-Net*

Понастоящем *FWD-Net* обхваща наблюдение на 18 болести, придобити от хората чрез консумация на контаминирана храна или вода или пряк контакт с животни. Данните за АМР се събират като част от наборите от данни, основани на конкретни случаи, за салмонелоза и кампилобактериоза, а след събирането на данни за 2013г. – като част от

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/trends-sales-veterinary-antimicrobial-agents-nine-european-countries_en.pdf

² https://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/en/apro_anip_esms.htm

³

https://ec.europa.eu/food/animals/traces_en#:~:text=TRACES%20is%20the%20European%20Commission's,animals%20and%20certain%20animal%20products.

молекулярния сървейлънс на изолати *Salmonella* и *Campylobacter*. Наборът от данни съдържа информация от клинични случаи, наблюдение и лечение и следователно резултатите се интерпретират, като се използват клиничните гранични стойности. Данните, основани на изолатите, се предоставят от националните референтни лаборатории за обществено здраве, които провеждат референтни изпитвания на изолати и могат да докладват действителните резултати от изпитването за антимикробна чувствителност (AST) като минимална инхибираща концентрация (MIC) или диаметър на зоната на инхибиране. Броят на държавите от ЕС/ЕИП, докладвали данни за АМР през периода 2016-2018 г., е 24 - 26 за *Salmonella* spp. и 19-21 за *Campylobacter* spp.

Мониторинг на антимикробната резистентност при бактериални изолати от хора чрез EARS-Net

EARS-Net мониторингът включва наблюдение на АМР в клинични бактериални изолати от кръв и цереброспинална течност от хора, и обхваща осем бактериални вида от значение за общественото здраве: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Данните произхождат от рутинни тестове за AST, извършени в приблизително 900 лаборатории по медицинска микробиология, обслужващи повече от 1300 болници в ЕС/ЕИП. Допълнителни подробности относно методологията могат да бъдат намерени в протокола за докладване на EARS-Net заедно с по-подробно описание на данните и тяхното тълкуване в годишния доклад на EARS-Net за 2018г.

Данните за АМР при *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* от 30 държави от ЕС/ЕИП са включени в този трети доклад на JIACRA. Данните за *S. aureus* са представени само като ключов показател за АМР.

Мониторинг на антимикробната резистентност при бактериални изолати от продуктивни животни и храни

Директива 2003/99/ЕО относно мониторинга на зоонозите и зоонозните агенти, причиняващи инфекции, определя общи изисквания за мониторинга и докладването на АМР в изолати на *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp., както и на избрани други бактериални видове – доколкото те представляват заплаха за общественото здраве – от продуктивни животни и храни в държавите от ЕС/ЕИП. В рамките на мониторинга на АМР при продуктивни животни и при патогени в храни, появата на АМР обикновено се определя като съотношението на бактериалните изолати, изследвани за дадено антимикробно средство, и е установено, че проявяват някаква степен на придобита намалена фенотипна чувствителност – т.е. да проявяват „микробиологична резистентност“. Епидемиологичните гранични стойности (ECOFF) се използват като тълкувателни критерии за микробиологична резистентност.

В съответствие с общите изисквания на Директива 2003/99/ЕО ЕОБХ е предоставила конкретни насоки относно мониторинга и докладването на АМР в *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. и в индикаторни *E. coli* и ентерококи. Мониторингът на АМР при продуктивни животни обхваща зоонозните агенти – на първо място *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp., задължително и индикаторни микроорганизми в коменсалната флора, като *E. coli* на доброволна основа. Мониторингът на АМР при зоонозните микроорганизми е съсредоточен върху животинските популации, на които е най-вероятно потребителят да бъде изложен чрез храна (домашни птици, основно бройлери, свине и говеда). Антимикробните средства,

препоръчани за включване в хармонизирания мониторинг от ЕОБХ, се състоят от кратък набор от вещества, подбрани в съответствие с тяхното значение за терапевтичната употреба при човека (напр. критично важни антимикробни средства (СИА) с най-висок приоритет за хуманната медицина) и/или от епидемиологично значение.

Мониторингът на АМР при продуктивни животни и при патогени в храни се осъществява по хармонизиран подход съобразно Решение за изпълнение 2013/652/ЕС на Комисията за прилагане на Директива 2003/99/ЕО. С настоящото решение за изпълнение на Комисията се определят приоритетите за мониторинг от гледна точка на общественото здраве и се описват комбинациите от бактериостатици, антимикробни вещества, популации продуктивни животни и храни, контаминирани с бактериални патогени, които следва да бъдат отчетени като минимално изискване от 2014 г. нататък. В решението за изпълнение на Комисията също така се определя честотата на мониторинга и степента, в която се изисква вземането на проби.

След въвеждане на решението за изпълнение на Комисията, мониторингът на АМР при зооозните *Salmonella* spp. и *Campylobacter jejuni*, както и индикаторен *E. coli*, изолати от популации продуктивни животни, е задължителен (таблица 1). Данните се събират от всички ДЧ на ЕС, две държави от ЕИП (Норвегия и Исландия) и Швейцария. Изолатите на индикаторни *E. coli* и *Campylobacter* spp. са от програмите за активен мониторинг, основани на представителни проби от кланични трупове на здрави животни. Към данните за *Salmonella* spp. от бройлери, кокошки носачки и пуйки за угодяване се включват изолати, които произхождат от националните програми за официален контрол на *Salmonella*, както и изолати от кланични трупове на бройлери и пуйки за угодяване, от които са взети проби. Данните за *Salmonella* spp. включват изолати, произхождащи от кланични трупове на свине за угодяване и говеда на възраст под една година, от които са взети проби като част от процеса на проверка на хигиенните критерии. Целевият брой на микроорганизмите от всеки бактериален щам, който трябва да бъде изследван, е 170, от всеки вид домашно животно (това се намалява до 85 организми от домашни птици и свине, ако производството е по-малко от 100 000 тона годишно). От 2014 г. нататък птичето месо е обект на мониторинг през (четни години) 2014, 2016 и 2018 г., а свинете и едрия рогат добитък на възраст под една година, свинското месо и говеждото месо са предмет на мониторинг през (нечетните години) 2015, 2017 и 2019 г. В рамките на всяка държава членка различните видове продуктивни животни и месо от тези животни следва да бъдат мониторираны, когато производството надвишава 10 000 тона трупно месо годишно.

В Решение за изпълнение 2013/652/ЕС на Комисията се постановява, че следва да се извършва култивиране чрез използване на селективна среда за цефалоспорин-резистентни *E. coli*. Цекумните проби от бройлери, пуйки за угодяване, свине за угодяване и едър рогат добитък на възраст под една година, както и от бройлери и пуешко месо, свинско и говеждо месо, събрани в обектите за търговия на дребно, следва да бъдат изследвани за наличие на резистентни на цефотаксим *E. coli*, като се използва селективна среда, включваща цефалоспорини - цефотаксим от трето поколение.

Всички предполагаеми изолати на разширен спектър бета-лактамаза продуциращи (ESBL)-, AmpC бета-лактамаза- или карбапенемаза-продуциращи *E. coli*, както и всички произволно подбрани изолати на *Salmonella* spp. и *E. coli*, които са резистентни към цефотаксим или цефтазидим или меропенем, се изследват допълнително с втора група антимикробни средства. Тази втора група антимикробни средства включва цефотаксим и цефтазидим, със и без клавуланова киселина, както и антимикробните средства цефокситин, цефепим, темоцилин, ертапенем, имипенем и меропенем. Втората група антимикробни средства е проектирана така, че да даде възможност за фенотипно характеризиране на резистентни ESBL, AmpC и карбапенем.

Чрез поредица от едновариантни анализи са изследвани потенциалните връзки между консумацията на избрани антимикробни класове и АМР при избрани бактериални изолати от хора и продуктивни животни. Изследвани са и връзките между АМР при бактериите от хората и АМР при бактериите от продуктивни животни, и между АМС при хората и АМС при продуктивни животни.

Пет основни **ключови показателя**, произхождащи от хармонизираните показатели за АМС и АМР, разработени от ECDC, ЕОБХ и ЕМА, са представени съвместно на национално равнище. **За хората** основните показатели включват **общата консумация на антимикробни средства за системна употреба**, изразена като ДДД на 1000 жители и на ден, **дела на резистентни на метицилин *Staphylococcus aureus* (MRSA)** и **дела на резистентен на трето поколение цефалоспорин *Escherichia coli***. **За продуктивните животни** представените **първични показатели** включват **общите продажби**, изразени като mg/коригирана спрямо популацията единица (PCU), и **дела на индикаторен *E. coli* от бройлери, пуйки за угояване, свине за угояване и телета, съобразно PCU, които са напълно чувствителни на предварително определена група антимикробни средства**. Резултатите са за периода 2014-2018г.

През 2017 г. изчислената спрямо населението на ЕС/ЕИП средна стойност на АМС в 29 държави от ЕС/ЕИП, изразена в mg активна субстанция на килограм очаквана биомаса, е 130,0 mg на kg при хората (диапазон 52,8 - 212,6) и 108,3 mg на kg при продуктивни животни (диапазон 3,1 - 423,1). Въпреки това резултатите за продуктивните животни и за хората се различават по държави и по антимикробни класове.

АМС през 2017 г. е по-ниска при продуктивните животни отколкото при хората в 20 от 29 държави от ЕС/ЕИП. В една държава АМС е сходна, а в останалите осем държави АМС е по-висока при продуктивни животни отколкото при хора. Това е различно в сравнение с времеви период, обхванат в предишни доклади на ЛАСРА, където общата АМС при продуктивни животни е по-висока, отколкото при хората. Тази промяна се обяснява със статистически значимо намаление на изчислената спрямо популацията средна стойност на АМС при продуктивните животни (въз основа на данни от 27 държави от ЕС/ЕИП) между 2014г. и 2018г.

Основни ключови показатели

Между държавите от ЕС/ЕИП и между годините в рамките на всяка държава се наблюдават значителни различия между петте основни ключови показателя. В няколко държави основните показатели са на постоянно високо или постоянно ниско ниво през периода на проучването (2014-2018г.).

В повечето държави ключовите показатели за АМС са намалели както за продуктивните животни така и за хората.

По отношение на ключовите показатели за АМР **делът на *E. coli* от продуктивни животни с пълна антимикробна чувствителност се е увеличил** в по-голямата част от ДЧ на ЕС/ЕИП, докато делът на *E. coli* изолати от хора, резистентни към цефалоспорини от трето поколение се е увеличил в 12 държави и е намалел в 11 държави. Пропорцията на метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA) е намалела в повечето държави от ЕС/ЕИП.

За четирите периода (2014-2015г., 2015-2016г., 2016-2017г., 2017-2018г.), не е налице статистически значима взаимовръзка между основните ключови показатели при продуктивни животни, консумацията на антимикробни средства и появата на напълно

чувствителни индикаторни *E. coli*. По този начин съществува ясна и постоянно намаляваща вероятност за откриване на напълно възприемчиви индикаторни *E. coli*, когато консумацията на антимикробни средства е по-висока.

ECDC, ЕОБХ и ЕМА публикуваха съвместно списък с хармонизирани ключови показатели за АМС и АМР в подкрепа на държавите от ЕС/ЕИП в техния напредък в намаляването на АМС и АМР както при хората, така и при продуктивните животни. Списъкът включва общо 15 показателя, разделени на първични и вторични показатели. Показателите се основават на данни, които вече са събрани чрез системите за мониторинг, както е описано по-горе. В настоящия доклад са включени само основните ключови показатели, използвани в различните сектори в подхода „Едно здраве“ (таблица 2).

Пълното описание, обосновката за подбора и ограниченията за всеки от тези основни ключови показатели могат да бъдат намерени в първоначалния доклад. Всяко сравнение на промените в различните сектори трябва да се извърши с отчитане на разликите в събраните данни и загубата на подробности в резултат на комбинирането на данни. Показателите не следва да се сравняват пряко между държавите, а следва да се използват за сравнения в рамките на държавата.

Food-producing animal populations	Year of sampling	Salmonella spp.	Campylobacter jejuni	Campylobacter coli	Escherichia coli
Broilers	Even years (e.g. 2014, 2016, 2018)	M, NCP, PHC	M, CSS	V	M, CSS
Laying hens		M, NCP	-	-	-
Fattening turkeys		M, NCP, PHC	M, CSS	V	M, CSS
Bovines aged < 1 year	Odd years (e.g. 2015, 2017)	M, PHC	-	-	M, CSS
Fattening pigs		M, PHC	-	-	M, CSS

CSS: caecal samples from healthy food-producing animals at slaughter; M: mandatory monitoring; NCP: salmonella national control plans; PHC: process hygiene criteria; V: voluntary monitoring.

Таблица 1: Бактериални видове, включени в задължителния мониторинг на АМР при животни, отглеждани за производство на храни, считано от 2014 г. нататък, както е посочено в Решение за изпълнение 2013/652/ЕС на Комисията

Sector	Antimicrobial Consumption (AMC)	Antimicrobial resistance (AMR)
Humans	Total consumption of antibacterials for systemic use (defined daily doses per 1 000 inhabitant and per year)	Proportion of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Proportion of 3rd-generation cephalosporin-resistant <i>Escherichia coli</i> (3GCR <i>E. coli</i>)
Food-producing animals	Overall sales of veterinary antimicrobials (milligram/population correction unit)	Proportion of indicator <i>E. coli</i> from broilers, fattening turkeys, fattening pigs and calves, weighted by PCU, completely susceptible to the predefined panel of antimicrobials

Таблица 2: Преглед на петте основни ключови показателя

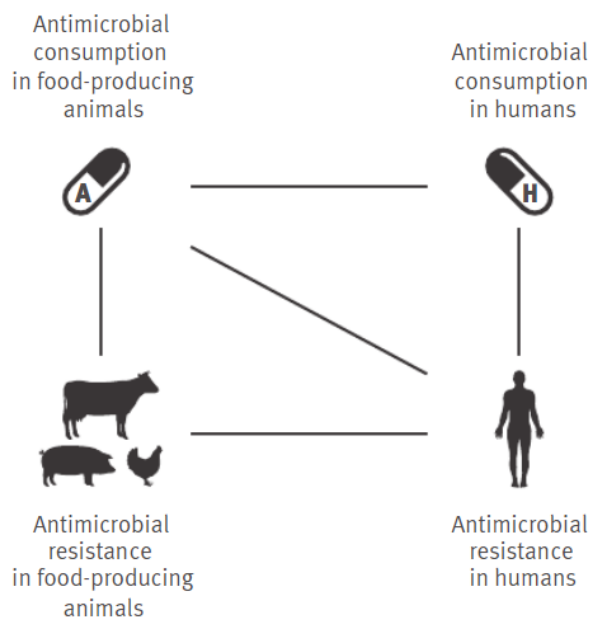
Методи

Налични са четири набора от данни от действащите понастоящем системи за мониторинг. Тези четири набора от данни и потенциалните връзки между тях, които са разгледани в настоящия доклад, са илюстрирани на **фигура 1**.

Анализът включва взаимовръзките между АМС и АМР в рамките на популациите продуктивни животни и човешките популации, както и връзката между еквивалентни набори от данни, АМР при хората и АМР при продуктивни животни и АМС при хората и АМС при продуктивни животни (фигура 1). Потенциалните взаимовръзки са изследвани чрез поредица от едновариантни анализи, насочени към избрани антимикробни класове и комбинации от бактериални патогени. Връзката между АМС при хората и АМР при продуктивни животни не е разгледана в настоящия доклад.

Като втора стъпка са извършени многовариантни анализи за избрани антимикробен клас и комбинациите от бактериални патогени, представляващи интерес за оценка на връзките между АМР при бактериалните изолати от хора и АМС както при популациите продуктивни животни, така и АМР при бактериалните изолати от

продуктивни животни. Това е направено с отчитане на характеристиките на анализирания данни, по-специално относително малкия брой на наблюденията в редица държави, участващи в екологичния анализ, и на мултиколинеарността сред зависимите променливи.



Фигура 1: Схематичен преглед на потенциалните връзки между консумацията на антимикробни средства и антимикробната резистентност при хора и продуктивни животни

Обосновка за избора на комбинации антимикробни средства/бактериални изолати за анализ

Преглед на обосновката за избора на комбинации от антимикробни средства/бактерии, включени в анализа, е на разположение в **таблица 3**. В настоящия доклад са използвани само данни за АМР, получени от домашни животни. Това се дължи на факта, че наличните данни за АМР при бактериите, изолирани от месо и мляко, както и свързаната с тях информация за произхода на месото – местно произведено или внесено – са сметени за недостатъчни. По принцип има твърде малко държави, докладващи за съдържателно проучване на връзките между консумацията на антимикробни средства при продуктивни животни и появата на АМР в някои бактерии, изолирани от месото. За анализ са избрани само класове антимикробни средства и организми, за които се счита, че са от особено значение.

При подбора на комбинациите от антимикробни средства и бактериални организми за подробен анализ са взети предвид списъкът на *ad hoc* експертната група на ЕС за антимикробните средства и списъкът на СЗО на критично важните антимикробни средства. По-специално, флуорохинолоните, полимиксините и третото или четвъртото поколение цефалоспорини се считат за три от класовете антимикробни средства, които най-спешно изискват управление на риска от АМР. Включени са и макролиди, тъй като СЗО е класирала тези антимикробни средства като най-високоприоритетни и от критично важно значение за общественото здраве. Цефалоспорини и флуорохинолони от трето и четвърто поколение се употребяват във ветеринарната медицина от много по-скоро, отколкото съединения като аминопеницилините и тетрациклините. В повечето от докладващите страни резистентността към последните класове антимикробни средства

е относително често срещана. Това се различава в много случаи от ситуацията при флуорохинолоните и цефалоспоринови от трето и четвърто поколение.

За да може бактериалният патоген, изолиран от продуктивни животни да причини инфекция при хората чрез поглъщане на контаминирано месо, бактериалният причинител трябва да оцелее през целия производствен цикъл от кланицата до обработката на месото до трапезата и също така да бъде инфекциозен за хората. *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. са добре признати причинители за зоонози, пренасяни от храни, и въпреки че инфекциите при хората могат да възникнат от вносни храни или да са свързани с пътуване, се смята, че е важно тези бактерии да бъдат включени в мониторинга. По-специално *Salmonella* spp. може да покаже екстензивна резистентност, като по този начин компрометираща възможностите за лечение както при хората, така и при животните.

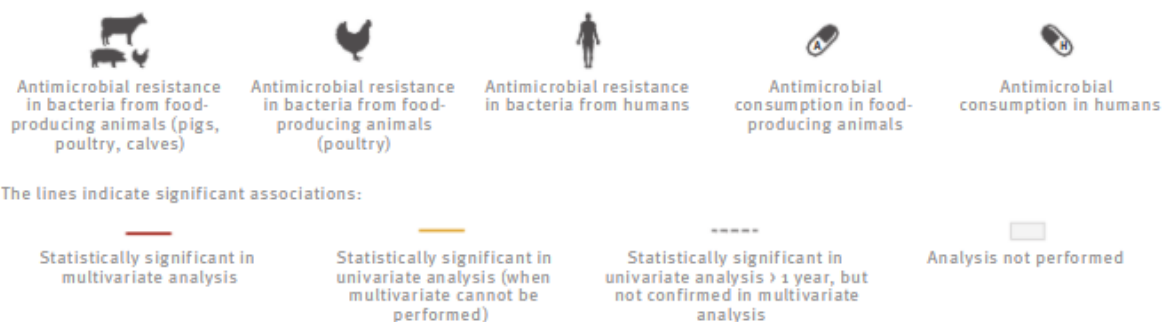
Инфекции с патогенни *E. coli*, произвеждащи веротоксини, са зооносни причинители, пренасяни чрез храна. С изключение на такива инфекции, клоналното предаване на *E. coli* между животни и хора вероятно е с ниска честота. Въпреки това, резистентните гени, например пренасяни върху плазмиди в коменсални чревни бактерии при животни, могат да бъдат пренасяни между различни гостоприемници и хора.

Antimicrobial class	Association between antimicrobial consumption in humans and food-producing animals	Association between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance in humans and food-producing animals			
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>
Carbapenems					
Third- and 4th- generation cephalosporins ^{a)}					
Fluoroquinolones and other quinolones ^{b)}					
Polymyxins					
Aminopenicillins					
Macrolides					
Tetracyclines					

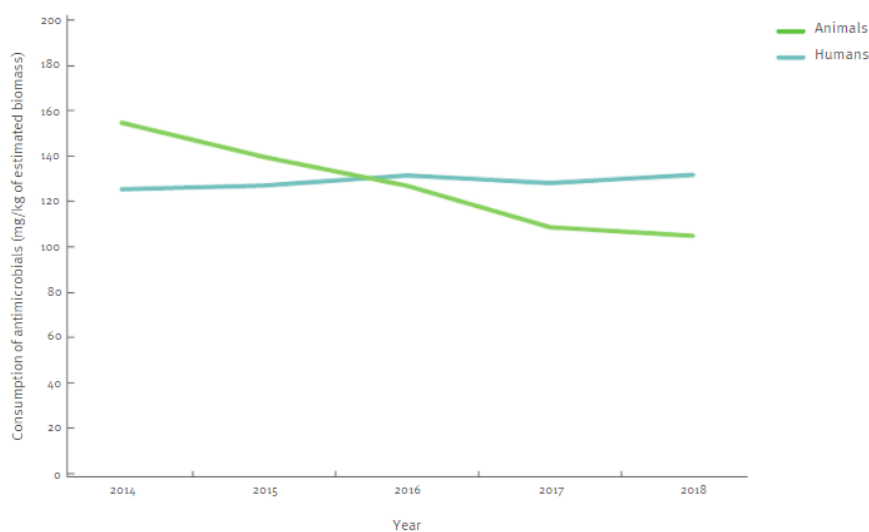
a) For antimicrobial resistance, only data on third-generation cephalosporins are included.

b) For antimicrobial resistance, only data on fluoroquinolones are included.

Each box contains the elements (represented as per the symbols below) for which associations were investigated:



Фигура 2а: Комбинации от антимикробни средства/бактерии, включени в анализа. Схематичен преглед на потенциалните връзки между консумацията на антимикробни средства и антимикробната резистентност при хората и продуктивните животни



(a) For humans: ATC J01 Antibacterials for systemic use.
 (b) For food-producing animals: ATCvet QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51, QP51AG
 (c) AT, BE, BG, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK.

Фигура 2б: Изчислена спрямо населението средна стойност на общата консумация на антимикробни средства при хора и продуктивни животни, в 27 държави от ЕС/ЕИП, за които са налични данни както за хората, така и за животните, за 2014-2018 г.

Обща консумация на антимикробни средства при хора и продуктивни животни

Данните за потреблението на антимикробни средства от човека от 29 държави са получени от базата данни TESSy (група J01 на АТС, антибактериални средства за системна употреба) от 2016 г. до 2019 г. Когато са налични, данните за консумацията в болничния сектор и в общността са обобщени, за да се изчисли общото потребление. За държавите, докладващи само за потреблението в общността, тази стойност е използвана като заместител за изчисляване на общото потребление. За да се улесни сравнението между АМС при хора и при продуктивни животни тези данни впоследствие са преобразувани в маса активно вещество за всеки клас антимикробни видове и държави (изразени в тонове). Подробна информация относно използваната методика за преобразуване може да бъде намерена в приложение А.2 на настоящия доклад.

Данните за националното потребление относно количеството антимикробни средства, използвани при продуктивни животни, принадлежащи към групите по АТСvet

QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51 и QP51AG, се основават на продажбите от търговци на едро, търговци на дребно, притежатели на разрешения за търговия, предприятия за фуражи и данни от предписани антимикробни средства с рецепта. В настоящия доклад данните са анализирани, като се използва най-новият ATCvet индекс за 2021г. на СЗО, за който може да се намери информация на следния линк: https://www.whooc.no/atcvet/atcvet_index/ и съдържа всички валидни ATCvet кодове. Данните за общото потребление на антимикробни средства при продуктивни животни, през 2016г. и 2017г., използвани в анализа, включват набори от данни, качени в базата данни ESVAC до 22 януари 2020г. За 2018г. данните включват набор от данни, качени в базата данни до 26 юни 2020г. В анализа на данните за общата консумация са включени инжекционни разтвори, прахове за перорално приложение, пероралните разтвори, интраамарни и интрауретрални форми на приложение, които обхващат антимикробни средства, продавани за употреба при всички видове продуктивни животни, включително коне.

Antimicrobial class	WHO categorisation	AMEG categorisation	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>Salmonella</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Carbapenems	CIA	Category A			Carbapenems are antimicrobials of major clinical significance in humans. Resistance to carbapenems is emerging in several bacterial species capable of causing serious, invasive infections. This class of antimicrobials is not authorised for use in animals in EU.	
Third- and fourth-generation cephalosporins	Highest priority CIA	Category B		These antimicrobial subclasses constitute one of the first-line therapies for invasive gram-negative bacterial infections in humans in many EU/EEA countries.		
Fluoroquinolones and other quinolones	Highest priority CIA	Category B	Fluoroquinolones and macrolides are used to treat infections with <i>Campylobacter</i> spp. in humans when treatment is considered necessary by the clinician.	This antimicrobial class constitutes one of the first-line therapies for invasive gram-negative bacterial infections in humans in many EU/EEA countries.		
Polymyxins	Highest priority CIA	Category B		Colistin, a polymyxin, may be the only choice for treatment of serious invasive infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. Use of colistin in EU/EEA hospitals, mainly in intensive care, is increasing. A high consumption of colistin has been reported in food-producing animals in some countries [16]; though current data indicate major decreases in several countries [4]. Data on resistance to colistin in isolates from humans were not available for this report.		
Aminopenicillins	CIA	Category C (with inhibitors) and D (without inhibitors)		An antimicrobial class that has been widely used in food-producing animals and humans for many years. Resistance to aminopenicillins and to other antimicrobials is common in bacteria from humans and food-producing animals. This may play a role in co-selection through the genetic linkage of resistance genes.		
Macrolides	Highest priority CIA	Category C	See fluoroquinolones above			
Tetracyclines	HIA	Category D	An antimicrobial class widely used in food-producing animals for many years. Resistance to tetracyclines and to other antimicrobials, which is common, may play a role in co-selection through the genetic linkage of resistance genes.			

AMEG: Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group; CIA: critically important antimicrobial; HIA: highly important antimicrobial; WHO: World Health Organization. Shaded cells mean that the corresponding combinations were not analysed in this report.

Таблица 3: Комбинации от антимикробни класове и бактерии, избрани за анализа

Данните за средното тегло на възрастните и съответните диференцирани възрастови групи са използвани заедно с данните на Евростат за населението в ЕС през 2012г., взети по възрастови класове, за изчисляване на средно телесно тегло на населението в ЕС, което е 62,5 kg (приложение А.2). Евростат не разполага с оценки на ниво ЕС за теглото на децата и подрастващите до 18 години за отделните държави.

Поради това са използвани предложените от ЕОБХ оценки на избраните средни стойности при липсата на действително измерени данни.

Средното телесно тегло в ЕС е използвано за изчисляване на приблизителната биомаса на популацията под надзора на *ESAC-Net*.

Всички изчислени спрямо населението на ЕС/ЕИП *АМС* на антимикробни средства при хората, изразени като *DDD* на 1000 жители или *mg/kg* биомаса, се изчисляват чрез умножаване на данните за потреблението за всяка държава със съответното население по Евростат данни и разделени на количеството продукт на общата популация, на всички участващи държави от ЕС/ЕИП.

Данните за биомасата на продуктивните животни, изразени в *PCU* за периода 2016г. и 2017г., са получени от базата данни *ESVAC*, през 2020г. За 2018г. данните включват набор от данни, качени в базата данни до 26 юни 2020г. По-долу терминът „милиграми на килограм очаквана биомаса,“ ще се използва като синоним на „милиграми на биомаса, претеглена спрямо населението и възрастта на населението на ЕС“ и „милиграми на *PCU*“.

Извършени оценки на продажбите на ветеринарни антимикробни средства за свине и домашни птици

При липсата на данни за *АМС*, отнасящи се конкретно до свинете и домашните птици от повечето държави от ЕС/ЕИП, продажбите на антимикробните класове/подкласове, включени в анализа, на равнище животински видове, са оценени чрез структуриран подход. Данните за продажбите от базата данни *ESVAC* за периода 2016-2018г. са използвани за изготвяне на оценки на продажбите на антимикробни ветеринарномедицински продукти (*ВМП*), използвани при свине и домашни птици, съдържащи аминопеницилини – т.е. ампицилин и амоксицилин без и с бета-лактамазни инхибитори и метаампицилин – принадлежащи към групите *ATCvet QA07AA98, QA07AA99, QJ01CA01, QJ01CA04, QJ01CR01, QJ01CR02, QJ01CR50, QJ01RA01, QJ01RA95 и QJ01RV01*; цефалоспорини от трето и четвърто поколение, флуорохинолони, други хинолони, полимиксини, макролиди и тетрациклини, принадлежащи към *ATCvet* групи *QA07AA* и *QJ01*. Избраните антимикробни средства обхващат антимикробни *ВМП* за перорално приложение и инжекционни разтвори. Данните, използвани за техническата оценка на консумацията при свине и домашни птици за 2016г. и 2017г., включват данните, налични в базата данни *ESVAC* към 22 януари 2020г. За 2018 г. данните включват набори от данни, качени в базата данни до 26 юни 2020г.

Информация от включените в анализа антимикробни *ВМП* за определени целеви видове продуктивни животни е получена от кратката характеристика на продукта. След това общите годишни продажби (тегло на активната съставка) на всяко *ВМП* са разпределени между целевите видове продуктивни животни, в зависимост от биомасата – т.е. коефициента на корекция на популацията (*PCU*) в съответната държава. Съотношението на биомасата при свинете и домашните птици се определя като дела на биомасата (*PCU*) на тези видове е съотнесено към общото производство на животинска биомаса (*PCU*) в съответната държава. За някои *ВМП* данните от кратката характеристика на продукта посочват домашните птици като целеви видове и следователно не могат да бъдат направени оценки за пуйки и бройлери. За да има хармонизирани данни в различните държави, са изчислени продажбите на *ВМП*, предназначени за употреба при домашни птици, поради което данните за *АМР* за пуйки и бройлери са невъзможни за анализ във втория доклад на *JIACRA*. Данните за *АМР*, използвани за анализите в настоящия доклад, обхващат животни от рода на едрия рогат

добитък на възраст под една година. Въпреки това, тъй като говедата обикновено се посочват като целеви видове в продуктовата информация, продажбите на ВМП за едър рогат добитък на възраст под една година не могат да бъдат оценени с използвания подход.

Продажбите (теглото на активното вещество), отнесени към свине и домашни птици, впоследствие са използвани за изчисляване на показателя, изразяващ експозицията на антимикробни средства – т.е. брой на определените дневни дози за животни (*DDDvet*) на килограм биомаса, по видове животни (*DDDvet/kg* биомаса) на година и държава. Системата *DDDvet*, създадена от *EMA*, осигурява стандартизирани мерни единици за докладване на данни за консумация на антимикробни средства по видове, като се вземат предвид разликите в дозирането между видовете, антимикробните средства и пътищата на постъпване/формулациите. Когато е възможно, принципите за определяне на *DDDvet* са хармонизирани с принципите за определяне на *DDD* в хуманната медицина. Подобно на *DDD*, установена за лекарствени продукти за хуманна употреба, *DDDvet* е техническа единица за измерване, предназначена единствено за изследвания на консумацията на ВМП и не следва непременно да се приема, че резултатите отразяват препоръчаните или предписаните дневни дози.

Следва да се подчертае, че оценките за продажбите на ВМП за свине и домашни птици по тази методология, са чисто технически направени оценки. Поради това изчислените количества *DDDvet*, използвани за килограм биомаса на продуктивните животни, за година и държава не следва да се считат за точната експозиция на свинете и домашните птици на антимикробни средства в участващите в *ESVAC* държави.

Данни за антимикробната резистентност при бактериални изолати от продуктивни животни

За целите на сравняването на данните за *AMC* и *AMP* е изчислен обобщаващ показател за микробиологичната резистентност (*SIMR*) на национално равнище като средноизчислена стойност на дела на *AMP* при бройлери, пуйки, свине и телета (едър рогат добитък под една година). Анализът включва данните от антимикробната резистентност, оценени през 2014г. и 2015г.; 2015 и 2016г.; 2016г., 2017г., 2017г. и 2018г. Като коефициенти са използвани *PCU* стойности от четирите (или две, когато се вземат предвид данните за *Campylobacter* spp.) категории продуктивни животни, в страните. Допълнителен *SIMR* при бактериални изолати от домашни птици също е включен, като се разглеждат данните за бройлерите и пуйките за 2016г. и 2018г. За държавите, които не са разполагали с данни за *AMP* при пуйки поради малкия размер на извадката за пуйки, *SIMR* при домашните птици е равен на случаите на *AMP*, оценени при бройлерите. *SIMR* са сравнени със съответните данни за *AMC* при продуктивни животни.

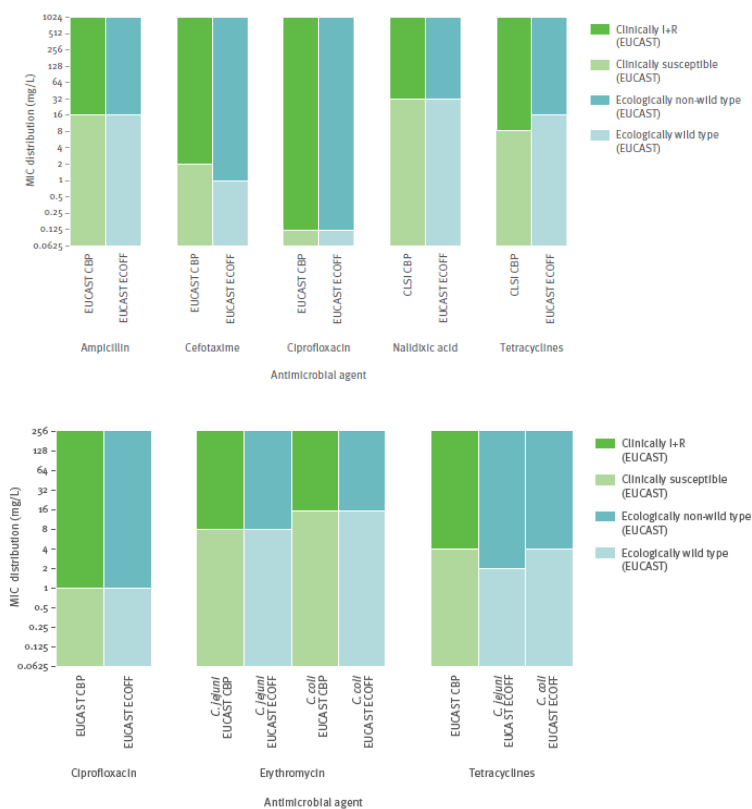
За продуктивни животни, докладването на данни за *AMP* на равнище отделен изолат позволява профилите на фенотипната резистентност да се характеризират съгласно хармонизираната група от изпитвани антимикробни вещества. Напълно възприемчивият индикаторен *E. coli* изолат е определен като неустойчив на всички антимикробни средства, включени в хармонизирания набор от изпитвани вещества. Ключовият показател за пълна чувствителност е използван за изследване на връзките между поява на пълна чувствителност и обща *AMC* при продуктивни животни.

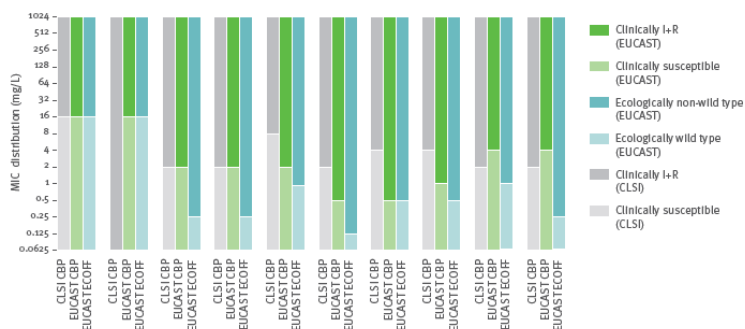
Данни за антимикробната резистентност при бактериални изолати *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. от хора

Методът за изследване за антимикробна възприемчивост и изборът на изолати, които да бъдат изследвани, се различават в отделните държави. Методите и критериите за тълкуване, използвани за *AST* на изолати на *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. от хора, могат да бъдат намерени в съответните доклади на *ESFA-ECDC*. Количествените данни са взаимосвързани въз основа на стойностите на *ECOFF* на Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (*EUCAST*). Където не съществуват *ECOFF* стойности, са приложени клиничните гранични стойности на *EUCAST* или на Института за клинични и лабораторни стандарти (*CLSI*). *EUCAST* промени дефинициите за изпитване на чувствителност на категории *S*, *I* и *R*, считано от 2019г., но тъй като данните за този доклад са събрани преди тази промяна, се използват старите определения за *S* – възприемчиви, *I* – междинни и *R* – устойчиви. За качествените данни от *SIR* резултатите от *I* и *R* са обединени в една категория. Привеждането на категорията възприемчиви към категорията „див тип“, въз основа на *ECOFF* и на категорията *I+R* с категорията „недив тип“ на *ECOFF* осигурява по-добра съпоставимост и по-ясно тълкуване на данните за резистентността за повечето включени антимикробни агенти.

Инвазивна *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*

Данните от 2016, 2017 и 2018г. са извлечени от базата данни *TESSy*, и от базата данни на *ECDC* за антимикробна резистентност на инфекциозни агенти (*ARHAI*) през ноември 2019г. Данните за *S. aureus* са използвани само за първичните ключови показатели. Антимикробните съединения, включени в групата за първоначално определяне на чувствителността при инвазивни *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* изолати, варират в отделните държави. За да е възможно сравнение, резултатите са представени на ниво клас антимикробни средства, като се обобщават резултатите от няколко антимикробни агенти и се дава приоритет на това средство с най-висок процент резистентност. Групата от комбинации микроорганизми и антимикробни средства е показана в **таблица 4**.





Фигури 3,4,5: Сравнение на клиничните гранични стойности за резистентност (комбинирани междинни и резистентни категории) и епидемиологични гранични стойности, използвани за интерпретиране на данните за минималната инхибиторна концентрация (MIC), съобщени за *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia Coli*, изолати от хора и продуктивни животни, за 2017г.

Резултатите от чувствителността са интерпретирани в съответствие с клиничните насоки, дадени от микробиологичните лаборатории. През периода 2016-2018г. по-голяма част от лабораториите са използвали клинични гранични стойности на *EUCAST*, докато няколко лаборатории все още са използвали клинични гранични стойности на Института за клинични и лабораторни стандарти (*CLSI*). През 2017г. приблизително 89% от участващите лаборатории са използвали *EUCAST* или свързани с *EUCAST* клинични гранични стойности, което представлява подобрение спрямо предходните години и увеличава съпоставимостта на данните.

С цел да се даде възможност за сравнение между клиничните изолати на инвазивни *E. coli* от хора и коменсални *E. coli* от продуктивни животни, терминът „резистентност“ в данните за хора се отнася до изолати, изследвани както като *I*-междинен, така и като *R*-резистентен. Този подход не е осигурил толкова добро съответствие с категориите, основани на *ECOFF*, при *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. В резултат на това има разлика между нечувствителните клинични изолати и недивия тип (микробиологично резистентен) въз основа на *ECOFF*.

Източници на данни и методология за основните ключови показатели

Основните ключови показатели за *AMC* при хората и продуктивните животни за периода 2014-2018 г. са включени в настоящия доклад.

За хората общата консумация на антимикробни средства за системна употреба, изразена като *DDD* на 1000 души население и на ден на национално равнище и като изчислена спрямо населението средна стойност в ЕС/ЕИП, е извлечена от доклада на *ESAC-Net*. За продуктивни животни общите продажби, изразени в *mg/PCU* на национално равнище и като общи продажби за 25 държави от ЕС/ЕИП, са извлечени от доклада на *ESVAC*.

Основните ключови показатели за *AMP* при хора включват дела на метицилин резистентни *S. aureus* (*MRSA*) и трето поколение цефалоспорин резистентни *E. coli*. От доклада на *EARS-Net* са извлечени средно изчислените проценти на национално и европейско/ЕИП ниво за периода 2014-2018 г.

По отношение на основния ключов показател за *AMP* при продуктивни животни, който е делът на изолати *E. coli* от бройлери, пуйки за угояване, свине за угояване и телета, изчислен според *PCU*, напълно чувствителни на предварително определена група антимикробни средства, данните са извлечени от докладите на ЕОБХ/*ECDC*. Две последователни години са разгледани заедно, тъй като мониторингът на *AMP* в

животинските популации се извършва на всеки две години (2014-2015 г., 2015-2016 г., 2016-2017 г., 2017-2018 г.).

Статистически методи

Тест на Спийрман за корелация (*Spearman's rank correlation test*)

За да се прецени дали съществува връзка между АМС (изразена в mg на kg очаквана биомаса) при продуктивни животни и при хора на равнище ЕС, е използван тест за корелация на Спийрман. Корелационният коефициент на Спийрман е непараметричен метод, използван за оценка на степента на статистическа връзка между две променливи и тестът не зависи от никакви предположения за разпределението на данните. Корелационният коефициент на Спийрман⁴ се определя от $\rho(p)$ и варира от -1 (перфектна отрицателна корелация) до 1 (перфектна положителна корелация).

Логистична регресия

Логистичните регресионни модели са използвани за оценка на значимите връзки между 1) консумацията на антимикробни средства при хората и появата на резистентност при бактериалните човешки изолати, 2) консумацията на антимикробни средства при продуктивни животни и появата на резистентност при бактериалните изолати от хора, (3) появата на резистентност при бактериалните изолати от продуктивни животни и появата на резистентност при бактериалните изолати от хората и 4) консумацията на антимикробни средства при продуктивни животни и появата на резистентност при бактериалните изолати от продуктивни животни.

Antimicrobial agent/antimicrobial class	Test and antimicrobial agents included in panels for testing
Carbapenems	Meropenem, imipenem
Third-generation cephalosporins	Cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone
Aminopenicillins	Ampicillin, amoxicillin
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin
Meticillin	Cefoxitin, oxacillin or molecular MRSA confirmation tests

Таблица 4: Антимикробни агенти и тестове за потвърждение, включени в антимикробните групи, EARS-Net 2016-2018

Разгледани са три различни модела на логистична регресия:

Модел 1: логистичен модел, при който връзката между предиктора (x) и log вероятността за резултата от интерес е линейна

$$\log\left\{\frac{P(y=1)}{P(y=0)}\right\} = \beta_0 + \beta_1 x$$

Модел 2: логистичен модел, при който предиктора се преобразува логаритмично

$$\log\left\{\frac{P(y=1)}{P(y=0)}\right\} = \beta_0 + \beta_1 \log_2(x + 0.001)$$

Модел 3: логистичен модел, при който предиктора се преобразува квадратично

$$\log\left\{\frac{P(y=1)}{P(y=0)}\right\} = \beta_0 + \beta_1 x^2$$

⁴ <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/spearmans-rank-order-correlation-using-spss-statistics.php>

Възможно е да се разгледат и други по-сложни модели, но се очаква горепосочените три кандидат модели, всеки от които моделира различен вид зависимост, да паснат достатъчно добре на всички набори от данни, анализирани в настоящия доклад. Освен това и за трите модела силата на връзката между предиктора (x) и \log вероятността за резултата от интерес се представя от един параметър, параметърът β_1 или $OR = \exp(\beta_1)$. Ако 95% доверителен интервал (CI) за OR съдържа стойността 1, няма статистически доказателства от наличните данни, че предикторът е свързан с резултата (нулевата хипотеза за липса на връзка не може да бъде отхвърлена на нивото на значимост 0,05). CI с долна граница, надвишаваща стойността 1, предполага значима положителна статистическа връзка (увеличението на стойността на предиктора е свързано с увеличаване на коефициентите на резултата). CI с горна граница под стойност 1 предполага значима отрицателна статистическа връзка (увеличението на стойността на предиктора е свързано с намаляване на коефициентите на резултата).

Трите модела обаче се различават по тълкуването на $OR = \exp(\beta_1)$:

- Модел 1: ефектът на предиктора (x) е "хомогенен": стойността на $OR = \exp(\beta_1)$ съответства на 1 - единично увеличение на предиктора (x). Например $OR = 1,09$ представлява увеличение с 9% на коефициента на резултата с увеличение от 1 единица с x (напр. от $x = 1$ до 2 или $x = 10$ до 11).
- Модели 2 и 3: ефектът на предиктора (x) е "хетерогенен": стойността на OR вече не съответства на 1-единично увеличение на предиктора (x):
 - Модел 2: ефектът от нивата на x за увеличаване на x , така че $OR = \exp(\beta_1)$ съответства на увеличение по-голямо от увеличение от 1 единица за по-големи стойности на x ; тя съответства (приблизително) на удвояване на предиктора x . Например, $OR = 1,09$ представлява увеличение с 9% на коефициентите на резултата чрез приблизително увеличение от $x = 1$ до 2 или $x = 10$ до 20 и т.н.
 - Модел 3: ефектът от x се повишава с увеличаване на x , така че $OR = \exp(\beta_1)$ съответства на увеличение, по-малко от увеличение от 1 единица за по-големи стойности на x ; по-точно, тя съответства на увеличение на предиктора x до $\sqrt{x^2+1}$. Например, $OR = 1,09$ представлява увеличение с 9% на изходните коефициенти с увеличение от $x = 1$ до $\sqrt{2} = 1.414$, или $x = 10$ до $\sqrt{101} = 10,050$.

И трите логистични модела са приспособени за данните от дадена комбинация: антимикробно средство/бактериален патоген и моделът с най-ниския информационен критерий (AIC) на *Akaike* е избран за окончателен модел. Ако са налични данни от няколко години или периоди (комбинация от години) за тази комбинация антимикробно средство/бактериален патоген, подборът на модела се основава на агрегирани данни (*collapsed data*)⁵ и след това окончателният модел се изчислява поотделно за всички години/периоди. Параметрите и стандартните грешки на крайния логистичен модел се смятат с помощта на метода на Уилямс, като се отчита така наречената свръхдисперсия.

Логистичните регресионни модели са приложими само когато пет или повече държави са докладвали информация както за резултата, така и за предиктора, и когато общият брой на изследваните изолати във всяка държава е равен на 10 или повече.

Изходни данни (*outputs*)

⁵ *collapsed data* – агрегирани данни - означава използване на една или няколко групиращи променливи за намиране на обобщена статистика - средна стойност, медиана и т.н. - за различни категории данни.

Резултатите от окончателно избраните модели са обобщени в таблици. Таблиците показват държавите, които са били включени в анализа до избрания модел, както и оценките за точките и интервалите.

Таблиците и графиките визуализират данните заедно с крива на окончателния модел, избрана за всяко/всеки антиминокробно средство/патоген. Такива графики се включват само ако корелацията е статистически значима (на ниво на значимост 0,05) или в матрица за няколко години/периоди, ако е поне за една година/период. Съответните графики за гранични значими резултати (напр. р-стойност между 0,055 и 0,10) са налични в приложение А1.2 на настоящия доклад. Размерът на «балончетата», показани на графиките, отразява броя на включените тестове, като по-голям размер показва по-голям брой изпитвания. Използването на такива «балончета», а не на точки с един и същ размер, визуализира с един поглед разликите в стойностите на предиктора и резултата, представляващ интерес. Той също така показва разликите в основния брой на изпитванията между отделните държави, а оттам и разликите в техния принос към окончателната крива.

Данните, които се отклоняват от медианата са изследвани допълнително чрез проверка на графиките и пропуснатите отклоняващи се стойности (*outliers*) са включени в последващ анализ на чувствителността, когато това се счита за целесъобразно.

Частично моделиране *PLS-PM*

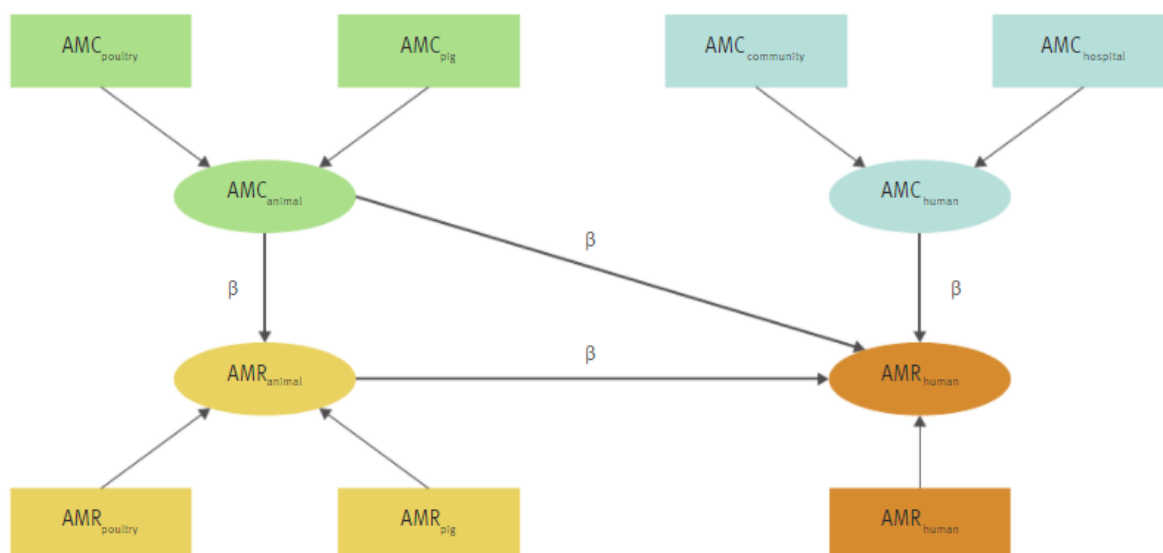
За да се направи допълнителна оценка на потенциалните връзки между резистентността към антиминокробни средства на бактериалните изолати от хора и АМС при хората (в общността и в болничните звена), АМС при продуктивни животни (свине и домашни птици), и резистентност при бактериалните изолати от продуктивни животни (свине и домашни птици), са извършени **многовариантни анализи** с използване на частично моделиране (*PLS-PM*). *PLS-PM* е избран като удобен инструмент за изследване в множеството взаимовръзки между блокове от променливи (представени чрез латентни променливи като средна стойност), без да се изискват допускания за разпределението на данните.

Многовариантните анализи се основават на данни, докладвани за 2017г. и 2018г. Данни за АМС в изолати от свине и домашни птици са регистрирани съответно през 2017г. и 2018г. Данните за АМС в изолати от хора са изчислени чрез обединяване на съответните данни, събрани през 2017г. и 2018г., а АМС при хората е изчислена като средна стойност за 2017г. и 2018г. За държавите, които не са докладвали данни за потреблението в болниците, това потребление е оценено, като се използва разпределението на потреблението в други държави между болничното потребление и потреблението в общността. Всички данни са стандартизирани (т.е. средно = 0 и дисперсия = 1) преди включването им в модела.

Резултатите от *PLS-PM* са представени в **таблица 5** и са илюстрирани на **фигура 7**:

Outcomes	Characteristics
R ²	Indicates the amount of variance in the dependent variable explained by the independent latent variables. Its value is usually considered high when it is greater than 0.50 or 0.60, depending on the authors.
Path coefficients (β)	Usually placed next to the corresponding arrow, they are coefficients of the paths between latent variables, which vary between -1 and +1, and are standardised. The closer to 1 the coefficient, the stronger the path.
Effects Direct effects Indirect effects	Corresponds to the effect of one latent variable on another one. It corresponds to the path coefficient when the effect is direct, but is termed an indirect effect when a latent variable mediates this effect indirectly, such as the indirect effect of АМС by food-producing animals on resistance in human isolates, mediated by resistance in food-producing animals.

Таблица 5 Резултати от моделите *PLS-PM*, използвани в многовариантните анализи



Фигура 7: Диаграма, показваща първоначалния модел, разглеждан за оценка на потенциалните връзки между резистентността при бактериалните изолати от хора (AMR_{human}) и антимикробната консумация при хората (AMC_{human}), антимикробната консумация при продуктивни животни (AMC_{animal}) (независимо дали е пряк или непряк фактор на влияние), и резистентността при бактериалните изолати от продуктивни животни (AMR_{animal})

Пълен първоначален модел

Изчисленият пълен първоначален модел е представен със съответните резултати (фигура 7), в съответствие с PLS-PM. Индикаторите, наричани още „манифестни/явни променливи“, са представени в зелени правоъгълници; те съответстват на измерените данни за АМР и АМС. Променливите, показани в сини овали, са „латентни променливи,, които са получени от „явни/манифестните променливи“. Моделите са формираци, тъй като латентните променливи са формирани от техните показатели, както е показано от стрелките, преминаващи от правоъгълници към овали на фигура 7.

Моделите са изчислени с помощта на *R PLS PM* пакет. Незначителните взаимовръзки ($p > 0,05$) не са включени в модела.

Консумация на антимикробни средства при хора и продуктивни животни

Общо тонове активно вещество и очаквана биомаса

В този раздел са избрани данни за 2017г. за анализ. Обобщените данни за 2016г. и 2018г. са поместени в приложение А1.1.

През 2017г. 4122 и 6558 тона активни антимикробни вещества са продадени съответно за консумация от хора и за продуктивни животни, в 29-те държави от ЕС/ЕИП, които са предоставили данни за потреблението както при хора, така и при продуктивни животни (таблица 6). През 2016г. и 2018г. има съответно 28 и 29 държави, които са предоставили данни и за двата сектора (приложение А1.1).

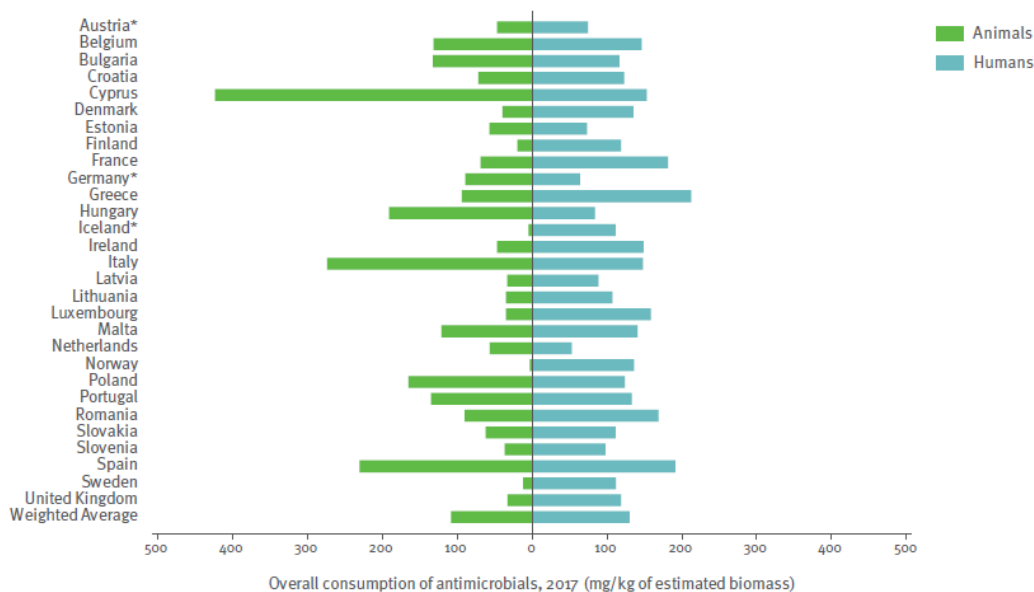
Изчислената биомаса, обхваната от надзора през 2017г., изразена в 1000 тона, е съответно 31649 за хората и 60532 за продуктивни животни. Делът на общата биомаса (сумата на биомасата на продуктивните животни и на хората), представлявана от популацията от продуктивни животни варира между отделните държави (от 34% до

88%). Тази разлика, както и различната численост на населението в държавите от ЕС/ЕИП подчертават необходимостта от отчитане на разликите в числеността на населението между сектор животновъдство в рамките на дадена държава и между държавите, когато се сравнява консумацията на хора и продуктивни животни.

Country	Hospital consumption data available		Amount of active antimicrobial substance		Estimate of biomass (kg/100 tons)		Antimicrobial consumption (mg/kg active biomass)		
	Yes	No	Humans ^a	Food-producing animals ^b	Humans	Food-producing animals	Humans	Food-producing animals	
Austria		No	41	45	85	954	1502	74.4	46.8
Belgium	Yes	Yes	104	221	325	1683	2399	146.3	131.3
Bulgaria	Yes	Yes	52	50	101	395	819	116.7	132.3
Croatia	Yes	Yes	33	21	54	296	555	122.8	71.5
Cyprus	Yes	Yes	8	45	54	107	118	153.1	423.1
Denmark	Yes	Yes	49	94	143	2398	2757	136.3	35.4
Estonia	Yes	Yes	6	6	12	82	193	73.2	56.7
Finland	Yes	Yes	41	30	51	344	507	118.8	19.3
France	Yes	Yes	762	483	1244	4075	7039	188.6	68.6
Germany ^c	No	No	339	767	1106	5158	13766	60.8	89.0
Greece	Yes	Yes	143	107	250	673	1916	212.6	95.9
Hungary	Yes	Yes	51	147	199	612	771	84.0	191.0
Iceland	No	No	2	1	3	2	146	111.4	4.6
Ireland	Yes	Yes	44	98	143	299	214	148.8	46.6
Italy	Yes	Yes	560	1058	1618	3787	3864	147.9	273.8
Latvia	Yes	Yes	11	6	17	122	298	88.6	33.3
Lithuania	Yes	Yes	19	12	31	178	333	107.3	34.8
Luxembourg ^d	Yes	Yes	6	2	8	37	92	188.4	35.0
Malta	Yes	Yes	4	2	6	29	48	140.6	121.0
Netherlands ^e	Yes	Yes	58	388	246	1068	4408	52.8	56.3
Norway	Yes	Yes	45	6	50	1861	2790	136.0	3.1
Poland	Yes	Yes	294	750	1044	2373	6912	123.9	165.2
Portugal	Yes	Yes	78	136	213	644	1646	133.3	134.8
Romania	Yes	Yes	207	263	470	1228	2916	168.8	96.1
Slovakia	Yes	Yes	38	14	52	340	225	111.6	61.9
Slovenia	Yes	Yes	13	7	19	129	318	97.8	36.5
Spain	Yes	Yes	556	1770	2326	2908	7684	191.1	230.3
Sweden	Yes	Yes	70	9	79	625	1429	112.1	11.8
United Kingdom	Yes	Yes	488	234	722	4115	11317	118.6	32.5
29 EU/EEA countries			4122	6588	10480	31649	60532	130.0^f	108.3^f

(a) - Calculated from the exact figures (not from the rounded figures).
 (b) - ATC J04 antimicrobials for systemic use.
 (c) - ATC J04 on AA, OA on AB, OG on AA, OG on AE, OG on BA, OG on BE, OG on SA, OG on SA, QJ on J, QJ51, QP5 on AG.
 (d) - For countries reporting less than 95% data coverage for consumption in humans (Germany 8.5%, the Netherlands 92% and Luxembourg 90.5%) the consumption in terms of active substance is extrapolated to 100%.
 (e) - Population weighted mean.

Таблица 6: Количество антимикробно активно вещество (а), прогнозна консумация (съобразно биомасата) на антимикробни средства при хора и продуктивни животни (а), 29 държави от ЕС / ЕИП, за които са налични данни както за хора, така и за животни, 2017 г.



Фигура 8: Сравнение на коригираната съгласно биомасата консумация на антимикробни средства (милиграми на килограм прогнозна биомаса) при хора (а) и продуктивни животни (б) по държави, в 29 държави от ЕС / ЕИП, за които са налични данни както за хора, така и за животни, 2017

Биомаса на населението – коригирано потребление

Общо потребление

Сравнението на средноизчислената консумация на антимикробни средства в ЕС/ЕИП при хора и продуктивни животни (изразено в mg на kg прогнозна биомаса) е показано на фигура 8 и таблица 6. При сравнение на общото потребление на антимикробни средства в секторите животновъдство през 2017 г. средноизчислената консумация в ЕС/ЕИП (изразена в милиграми на килограм прогнозирана биомаса) е 130,0 mg/kg при хората (диапазон 52,8-212,6 mg/kg; медиана 122,8 mg/kg) и 108,3 mg/kg (диапазон 3,1-423,1 mg/kg; медиана съответно 61,9 mg/kg) при продуктивни животни.

Средноизчисленият дял на населението в ЕС/ЕИП от общия процент на АМС в болничния сектор е 10%. Три ДЧ не са докладвали данни за болничния сектор и АМС за 2017г. При интерполирането на тези данни медианата на ЕС/ЕИП и коригираната спрямо населението средна стойност (изразена в mg на kg биомаса) са се увеличили с по-малко от 3%.

В 20 от 29 държави потреблението, коригирано спрямо биомасата, е по-ниско или много по-ниско при продуктивни животни отколкото при хората, а в една държава потреблението е сходно (с разлика от 2%) в двете групи, а в останалите осем държави потреблението е по-високо или много по-високо при животните отколкото при хората. Няма връзка между потреблението при хора и продуктивни животни в рамките на страната (коефициент на корелация на Spearman, rho= 0,32).

Потребление по класове антимикробни средства

Консумацията на избрани антимикробни класове е показана за 29 държави от ЕС/ЕИП, за които има налични данни както за хората, така и за животните.

Пеницилините, първо и второ поколение цефалоспорините и макролидите са най-продаваните класове антибиотици в хуманната медицина, изразени в

милиграми на килограм оценена биомаса. За продуктивните животни тетрациклините и пеницилините са най-продаваните класове през 2017г., като са представлявали съответно 30% и 27% от общите продажби, изразени в милиграми на килограм прогнозна биомаса. Следва да се отбележи, че на ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи монобактами и карбапенем, не е определена максимална допустима стойност на остатъчните вещества и следователно те са забранени за употреба при продуктивни животни в държавите от ЕС/ЕИП. Поради това при продуктивните животни не се допуска консумация на такива антимикробни средства. По същия начин плевромутилините не са разрешени за системна употреба при хора и поради това не се съобщава за такава консумация при хора.

Общата популационна консумация на пеницилини, цефалоспорини (всички поколения) и флуорохинолони и други хинолони при хора, изразена в mg на kg оценена биомаса, е по-висока от консумацията на тези класове при продуктивни животни. За другите разгледани антимикробни класове случаят е обратен.

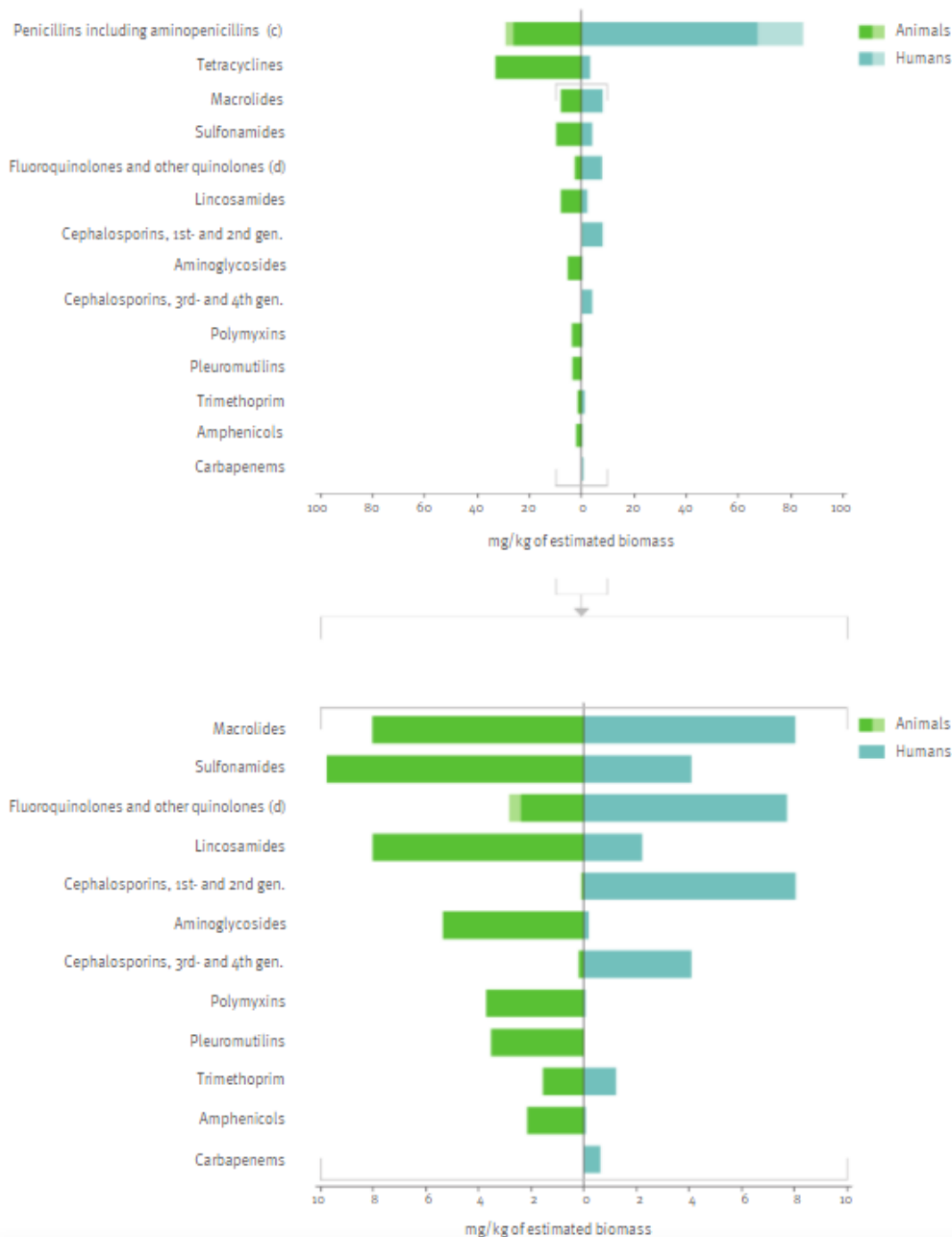
Диапазонът, медианата и средната стойност на консумацията на избраните класове при хора и продуктивни животни, изразена в mg на kg приблизително телесно тегло, са обобщени в **таблица 7**.

Времеви тенденции

Изчислената спрямо населението на ЕС/ЕИП средна консумация на антимикробни средства при хората, изразена в mg/kg естествена биомаса, остава стабилна в периода 2014-2018 г. за 27-те държави, включени в анализа ($p = 0,12$, линейна регресия) (фигура 9).

Antimicrobial class	Antimicrobial consumption (mg/kg estimated biomass)						Correlation coefficient ^(a) (p-value)
	Humans			Food-producing animals			
	Range	Median	Mean ^(a)	Range	Median	Mean	
Third- and fourth-generation cephalosporins	0.1-11.4	2.8	4.0	<0.01-0.8	0.2	0.2	0.32 (0.087)
Fluoroquinolones and other quinolones	2.2-24.0	6.4	7.7	<0.01-15.3	1.1	2.8	0.72 (<0.001)
Polymyxins	0-0.2	0.03	0.06	0-14.9	1.7	3.7	0.36 (0.056)
Aminopenicillins ^(b)	7.3-128.8	50.0	66.3	0.1-78.3	11.2	26.1	0.54 (0.003)
Macrolides	1.2-18.0	6.4	7.9	0-22.0	5.7	8.0	0.46 (0.013)
Tetracyclines	0.2-11.7	1.4	3.1	0.05-173.5	22.3	33.0	-0.32 (0.095)
Total consumption ^(d,e)	52.8-212.6	122.8	130.0	3.1-423.1	61.9	108.3	0.33 (0.082)

Таблица 7: Диапазон, медиана и изчислена спрямо населението средна консумация на антимикробни средства като цяло и за класовете, избрани за анализ при хора и продуктивни животни и корелационен анализ на консумацията на антимикробни средства при хора и продуктивни животни, 29 държави от ЕС/ЕИП, за които са налични данни както за хората, така и за продуктивните животни, 2017 г.

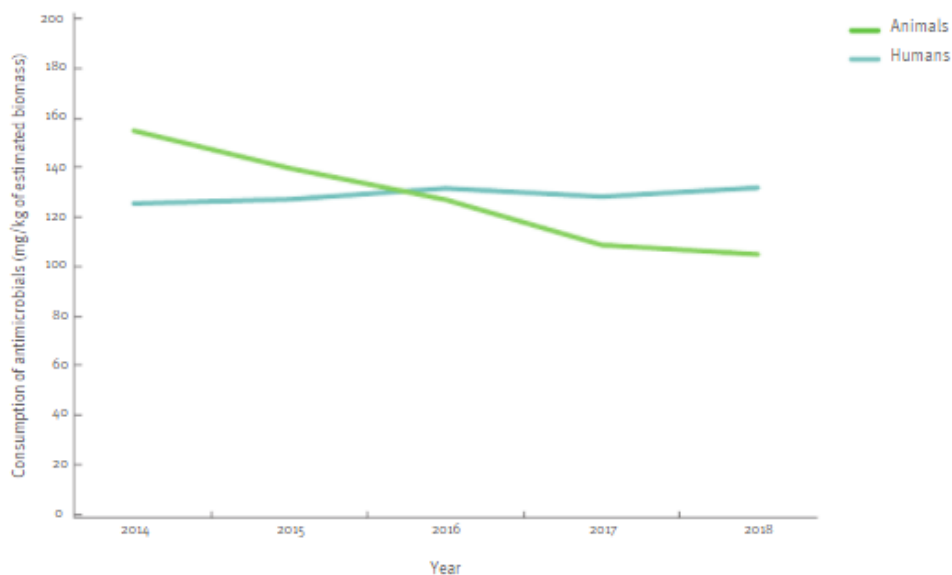


Фигура 10: Сравнение на консумацията на антимикробни класове при хора а) и продуктивни животни, (б), в 29 държави от ЕС/ЕИП, за които има налични данни, както за хора, така и за продуктивни животни, 2017 г.

За изчислената спрямо населението на ЕС/ЕИП средна консумация на антимикробни средства при продуктивни животни, изразена в mg/kg оценена биомаса, е налице значително различие за 27-те държави, включени в анализа ($p = 0,002$, линейна регресия). Между 2014г. и 2018г. се наблюдава спад от 32% (фигура 8). Това се дължи главно на намаляването на потреблението на двата класа с най-високи продажби – т.е. тетрациклини (-39%) и пеницилини (-19%). Намаляването на консумацията на тетрациклини се наблюдава главно при веществата с най- висока доза (- 51%), докато при тетрациклините с най-ниска доза (доксициклин) се наблюдава 12% намаление. Това показва, че не е имало съществено преминаване от високодозови към нискодозови тетрациклини. През периода 2014-2018г. намаляването на продажбите на пеницилини

при продуктивни животни се дължи почти единствено на аминокпеницилини без ензимни инхибитори; по този начин няма промяна в дозирането на пеницилините.

По отношение на инжекционните разтвори средната консумация на антимикробни средства, претеглена спрямо населението на ЕС/ЕИП при продуктивни животни, е била стабилна (+ 1%) между 2014г. и 2018г. За този период се наблюдава спад от 34% в общата изчислена спрямо населението средна консумация на ветеринарномедицински продукти за лечение. Това намаление се дължи главно на премиксите (- 56%), докато за пероралния прах плюс перорален разтвор спадът е 18%.



Фигура 11: Изчислена спрямо населението средна стойност на общата консумация на антимикробни средства при хора а) и продуктивни животни, б) в 27 държави от ЕС/ЕИП, за които са налични данни както за хората, така и за продуктивните животни, за периода 2014-2018 г.

Основни ключови показатели за консумацията и резистентността към антимикробни средства

Тенденции в ключовите показатели

Първичните ключови показатели на АМС и АМР, нивата им, както и времевите тенденции са налични в **Таблица 8** в текста (таблица 71 от доклада). По-подробна информация за данните, използвани за показателите, заедно със статистическите анализи на тенденциите за отделните страни, може да се намери в докладите за активен мониторинг. Средноизмерената спрямо населението на ЕС / ЕИП АМС от общата АМС при хората в 30 държави от ЕС/ЕИП показва статистически значима тенденция към намаляване, изразена като DDD от 21,1 на 1000 жители на ден през 2014г. АМС с коригирана биомаса на населението в ЕС/ЕИП при продуктивни животни е намалял от 155,9 mg/PCU през 2014г. на 105,6 mg/PCU през 2018г. Въпреки тенденцията за намаляване, наблюдавана на европейско равнище, все още се наблюдава увеличаване на антимикробната консумация в някои европейски страни както за продуктивни животни, така и за хора. Средноизчисленият процент спрямо населението в ЕС/ЕИП за *MRSA* е намалял значително от 19,6% през 2014г. до 16,4% през 2018г. На национално ниво подобни намаления в процентът на *MRSA* е отбелязан за повечето страни. Средноизчисленият процент спрямо населението в ЕС/ЕИП за *E. coli*, устойчив на

цефалоспорини от трето поколение, се е увеличил значително, от 14,2% през 2014г. до 15,1% през 2018г. На национално ниво повече от половината от страните отчитат увеличение на процента на *E. coli*, устойчиви на цефалоспорини от трето поколение (Таблица 8). Вариации в нивата на пълна възприемчивост на *E. coli* от продуктивни животни, се наблюдават сред страните, включени в анализите. Пълната възприемчивост на *E. coli* от продуктивни животни, варира между 94,7% в една държава до много ниски нива > 5% в редица други. В повечето (19) страни делът на напълно възприемчивите *E. coli* има тенденция да се увеличава (> 1 процентна единица), докато само в три държави се наблюдава спад с повече от 1 процент на възрастова единица.

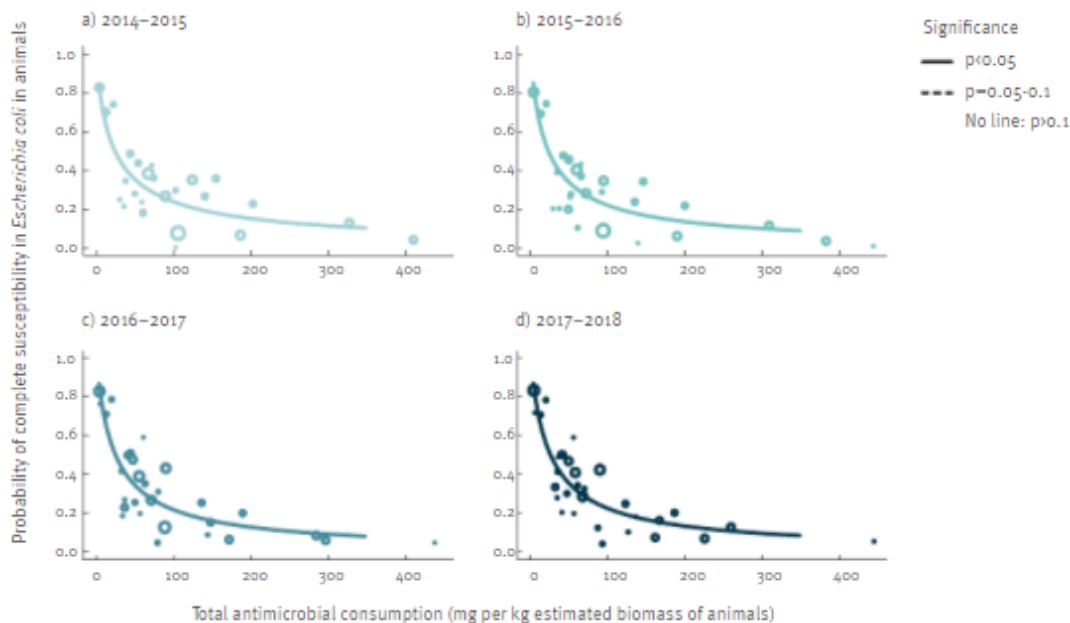
Антимикробна консумация и дял от пълната чувствителност при *Escherichia coli* от продуктивни животни

Пълната чувствителност (CS), в контекста на този доклад и извършения анализ, се отнася до чувствителността към всяко от веществата в стандартния панел от тествани антимикробни средства. Анализът е възможен за индикаторен *E. coli* от продуктивни животни, но не и за *E. coli* от хора, при които не е съгласуван стандартен панел за чувствителност. За да се изследва възможната връзка между общата АМС и пълната чувствителност на коменсалните бактерии при продуктивни животни, появата на пълна чувствителност към общия набор от антимикробни средства, тествани за коменсални индикаторни *E. coli* изолати от продуктивни животни, е сравнена с общия АМС при продуктивни животни (изразено в mg на kg прогнозна биомаса) за 2014–2015, 2015–2016, 2016–2017 и 2017–2018 на национално ниво. Тъй като задължителният мониторинг на АМП предвижда тестване на популациите животни на всеки две години, две последователни години са разгледани заедно във всички анализи. Категорията „продуктивни животни“ включва бройлери, пуйки, прасета и телета при клане за всички периоди. И двете групи данни за пълната чувствителност и цялостната АМС са налице заедно за съответно 26, 28, 29 и 28 държави. Има забележими вариации в нивата на пълна чувствителност и общата АМС сред страните. **Пълната чувствителност варира между 80% в някои страни и много ниски нива или нула. Общата АМС варира от няколко mg на kg прогнозна биомаса до съответно 300 или 400 mg на kg прогнозна биомаса през четирите интервала от време.** За всички интервали се наблюдават значителни отрицателни връзки със същата величина между вероятността за пълна чувствителност и общата консумация на антимикробни средства при продуктивни животни (Таблица 9 в текста и таблица 72 от доклада).

Year	Countries	Model	Odds ratio	p-value	95% CI
2014–2015	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=26)	2	0.57	<0.001	0.47–0.69
2015–2016	AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=28)	2	0.55	<0.001	0.46–0.67
2016–2017	AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=29)	2	0.53	<0.001	0.45–0.64
2017–2018	AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=31)	2	0.54	<0.001	0.46–0.63

Таблица 9: Взаимовръзка между общата АМС при продуктивни животни, (изразени в mg на kg очаквана биомаса) и пълна чувствителност към хармонизирания набор от вещества, изпитвани в индикаторни *Escherichia coli* изолати от продуктивни животни (логистична регресия)

CI: доверителен интервал. Коефициентът варира от 0 до безкрайност. Когато коефициентът е равен на 1 или CI включва 1, корелацията не се счита за статистически значима. Продуктивните животни, включени в анализа са бройлери, пуйки, свине и телета за всички разглеждани периоди.



Фигура 12: Обща консумация на антимикробни средства (mg на kg очаквана биомаса от животни)

Фигурата показва резултатите от логистичните регресионни анализи. Точките представляват държавите, включени в анализа. Размерът на точките показва размера на наличните данни за съпротива по държави. Категорията „животни, отглеждани за производство на храни“ включва бройлери, пуйки, свине и телета за трите периода от време.

Карбапенеми

Карбапенемите не са разрешени за употреба при продуктивни животни в ЕС и поради това в настоящия доклад е анализирана само консумацията на карбапенем при хора.

Установена е статистически значима положителна корелация между консумацията на карбапенеми при хора и резистентността към карбапенеми в инвазивните изолати на *Escherichia coli* от хора за всички години (2016-2018г.).

Цефалоспорини от трето и четвърто поколение

Изчислената спрямо населението консумация от ЕС/ЕИП на цефалоспорини от трето и четвърто поколение през 2017 г. е значително по-висока при хората, отколкото при продуктивните животни.

Статистически значими положителни взаимовръзки са установени за всички години (2016 - 2018 г.) между резистентността към цефалоспорини от трето поколение в инвазивни изолати на *E. coli* от хора и консумацията на цефалоспорини от трето и четвърто поколение, както при хора, така и при продуктивни животни (използвани индикаторни *E. coli* от здрави животни при клане). Въпреки това, единствената значителна връзка, запазена в мултивариантния моделен анализ на резистентност при изолати *E. coli* от хора, е консумацията на цефалоспорини от трето и четвърто поколение при хора ($R^2 = 0,99$, 95 % доверителен интервал: 0,41-0,92).

Отделен анализ на данните за продуктивни животни за периодите 2015-2016г., 2016-2017г. и 2017-2018г. показва статистически значима връзка между

разпространението на разширен спектър бета-лактамаза продуциращи (ESBL) и AmpC бета-лактамаза продуциращи *E. coli* и консумацията на цефалоспорини от трето и четвърто поколение.

Флуорохинолони

През 2017г. изчислената спрямо населението на ЕС/ЕИП консумация на флуорохинолони и други хинолони е **по-висока при хората**, отколкото при продуктивните животни, при повечето анализи, но относителната разлика в консумацията между хората и продуктивните животни е по-малка от тази, наблюдавана при цефалоспорини от трето и четвърто поколение. Статистически значима положителна връзка между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при хората и консумацията на тези антимикробни средства при продуктивни животни, е наблюдавана през всички години (2016-2018 г.), т.е. държавите с висока консумация при хората също имат висока консумация при продуктивни животни, и обратно (фигура 2).

Установена е статистически значима положителна корелация между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при хора и резистентността към флуорохинолони при инвазивни *E. Coli*, изолати от хора за всички години (2016-2018 г.). Същото се наблюдава и за консумацията на флуорохинолони и други хинолони при продуктивни животни, и за резистентността към флуорохинолони в индикаторни *E. coli* от продуктивни животни, за всички години (2014-2018г.). И двете корелации са наблюдавани и в многовариантните анализи ($R^2=0,44$, 95% доверителен интервал: 0,47-0,83 и $R^2=0,83$, съответно 95% доверителен интервал 0,47-0,82).

Статистически значима положителна връзка е установена и между резистентността към флуорохинолони на инвазивните изолати *E. coli* от хора и консумацията на флуорохинолони и други хинолони при продуктивни животни, и резистентността към флуорохинолони в индикаторни *E. coli* изолати от различни видове животни (бройлери, пуйки, свине и телета) за всички години (2016-2018 г.). Тези взаимовръзки обаче не са потвърдени в многовариантните анализи.

За *Salmonella* spp. е установена статистически значима положителна връзка само между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при домашни птици и резистентността към флуорохинолони при *Salmonella* spp. от домашни птици. В многовариантния анализ е установен и пряк ефект от консумацията на флуорохинолони и други хинолони при продуктивни животни върху появата на резистентност при *Salmonella* spp. от продуктивни животни ($R^2=0,46$, 95% доверителен интервал 0,24-0,97).

Консумацията на флуорохинолони и други хинолони както при продуктивни животни, така и при хора, се свързва значително с флуорохинолоновата резистентност на изолати *Campylobacter jejuni* от хора. Резистентността на флуорохинолони на *C. jejuni* изолати от пуйки и бройлери е значително свързана с флуорохинолоновата резистентност на *C. jejuni* изолати от хора. При домашните птици консумацията на флуорохинолони и други хинолони е асоциирана с флуорохинолонова резистентност при *C. jejuni*. Многовариантният анализ показва директен ефект както на консумацията на флуорохинолони, така и на други хинолони при домашни птици ($R^2=0,40$, 95% доверителен интервал 0,18-0,67) и резистентност при *C. jejuni* от домашни птици върху появата на резистентност към флуорохинолони при *C. jejuni* от хора ($R^2=0,79$, 95 % доверителен интервал 0,43-0,94).

Полимиксини

Полимиксините (колистин) са основно използвани при продуктивни животни, като **средната консумация на полимиксини в ЕС/ЕИП при продуктивни животни значително надвишава консумацията при хората** през 2017 г. Тази констатация е направена въпреки факта, че продажбите на полимиксини при животните са намалели с близо 70% между 2011 г. и 2018 г. През 2017 г. са наблюдавани големи различия между държавите и няколко държави не са докладвали за наличие на полимиксини при продуктивни животни.

Консумацията на полимиксини при продуктивни животни, по-специално при домашни птици и свине, корелира значително с резистентността към полимиксините на *E. coli* изолати от продуктивни животни, за всички години.

Не е извършен многовариантен анализ, тъй като няма данни за резистентността към полимиксини в бактериални изолати от хора.

Аминопеницилини

През 2017г. анализираната спрямо населението **консумация на аминопеницилини в ЕС/ЕИП е по-ниска при продуктивни животни отколкото при хора**, с изключение на две държави, в които потреблението е сходно и в двата сектора. Наблюдавана е статистически значима положителна корелация между консумацията на аминопеницилини при хора и при продуктивни животни за всички години (2016-2018 г.).

При продуктивни животни, статистически значими положителни корелации са установени между консумацията на аминопеницилини и резистентността към ампицилин за всички години (2016 и 2018г.) в индикаторни *E. coli* и за 2016г. - при *Salmonella* spp., изолати от домашни птици. По подобен начин, през всички години (2016-2018 г.) и между *Salmonella* spp. изолати от пуйки и хора, през 2018г., е наблюдавана значителна взаимовръзка между резистентността на ампицилин в индикаторни *E. coli* от продуктивни животни (пуйки, бройлери, прасета и телета) и резистентността към ампицилин при инвазивни *E. coli* изолати от хора (2016-2018 г.) и между *Salmonella* spp. изолати от пуйки и от хора. Статистически значими положителни взаимовръзки са наблюдавани и в едновариантните анализи на консумацията на аминопеницилини при продуктивни животни и резистентността към аминопеницилини на инвазивни *E. coli* и *Salmonella* spp. (особено *S. Typhimurium*), респективно от хора. Както при многовариантния анализ за *E. coli*, така и за *Salmonella* spp., аминопеницилиновата резистентност в бактериални изолати от хора се корелира значително с резистентността в бактериални изолати от продуктивни животни ($R^2= 0,50$, 9 % доверителен интервал 0,23-0,77 и $R^2=0,36$, 95% доверителен интервал 0,02-0,81), което от своя страна, е значително свързано с консумацията на аминопеницилини при продуктивни животни ($R^2= 0,59$, 95% доверителен интервал 45-78 и $R^2 =0,41$, 95% доверителен интервал 0,24-0,88, съответно).

Макролиди

През 2017г. изчислената спрямо населението **консумация на макролиди в ЕС/ЕИП е сходна при продуктивните животни и при хората**. През 2016г. и 2017г. е наблюдавана статистически значима положителна зависимост между консумацията на макролиди при хора и продуктивни животни.

При продуктивни животни са наблюдавани статистически значими положителни взаимовръзки между сбора на консумацията на макролиди при домашните птици и резистентността към макролиди на *C. jejuni* от домашни птици и за двете години (2016

и 2018г.). Резистентността към макролиди на *C. jejuni* от пуйки през 2016г. е свързана с резистентността към макролиди на *C. jejuni* от хора само за една от двете години (2016г.).

В многовариантния анализ макролидната резистентност на *C. jejuni* от хора е свързана с макролидната резистентност на *C. jejuni* от птици, но те съставляват само около една четвърт от макролидната резистентност при *C. jejuni* от хора ($R^2=0.23$, 95% доверителен интервал 0,01-0,68).

Тетрациклини

През 2017г. измерената спрямо населението **консумация на тетрациклини в ЕС/ЕИП** е значително **по-висока при продуктивните животни отколкото при хората**, с големи различия в консумацията сред видовете продуктивни животни и между отделните държави.

При хора през 2017 г. е наблюдавана статистически значима корелация между приема на тетрациклини и появата на тетрациклинова резистентност на *S. Enteritidis*. При продуктивни животни е наблюдавана силна взаимовръзка между консумацията на тетрациклини и резистентността към тетрациклин на индикаторни *E. coli*, както и между резистентността към тетрациклин на *C. jejuni* и *Salmonella* spp. от домашни птици.

Установена е статистически значима взаимовръзка между резистентността на тетрациклин на *C. jejuni* от пуйки (2016г. и 2018г.) и от бройлери (2016г.) и резистентността към тетрациклин на *C. jejuni* изолати от хора.

Статистически значими корелации са наблюдавани между консумацията на тетрациклин при продуктивни животни и резистентността на тетрациклин при *Salmonella* spp. и *C. jejuni* от хора за всички години (2016-2018г.) и за *S. Typhimurium* за 2016 и 2018г.

В многовариантния анализ за *C. jejuni*, тетрациклиновата резистентност на *C. jejuni* от хора е свързана с резистентността на тетрациклин на *C. jejuni* от домашни птици ($R^2=0.62$, 95% доверителен интервал 0,38-0,87).

- През 2017г. **общото потребление на антимикробни средства** в 29 държави от ЕС/ЕИП, изразено в тонове активно вещество, е **с една трета по-високо при продуктивни животни отколкото при хора**, докато изчислената биомаса на продуктивните животни е два пъти по-висока от тази на биомасата, използвана за изчисляване на консумацията от човека.
- През 2017г. изчислената спрямо населението средна стойност на ниво ЕС/ЕИП, както и средната консумация в тези 29 държави от ЕС/ЕИП, изразена в милиграми на килограм прогнозна биомаса, е значително по-висока при хората, отколкото при продуктивните животни.
- В повечето от тези 29 държави **консумацията**, коригирана спрямо биомасата, **при животните е по-ниска или много по-ниска, отколкото при хората**.
- Изчислената спрямо населението на ЕС/ЕИП **средна консумация на цефалоспорици и хинолони от трето и четвърто поколение** (флуорохинолони и други хинолони), употребата на които *AMEG* препоръчва ограничаване при животните, е **значително по-ниска при животните**, отколкото при хората в 29-те държави от ЕС/ЕИП през 2017г.
- Изразено в милиграми на килограм оценена биомаса, **общата средна консумация на антимикробни средства при продуктивни животни**, в 27 държави от ЕС/ЕИП е **намалела** между 2014г. и 2018г., докато **средноизчислената консумация при хора** в ЕС/ЕИП в тези 27 държави е останала **относително стабилна** през този период. От 2016г. нататък е наблюдавана промяна и потреблението е на сходно равнище и в двата сектора. За следващите години (2017-2018г.) общата средна консумация на антимикробни средства е по-висока при хората, отколкото при животните.

Наблюдаваното намаление на общата средна консумация на антимикробни средства при продуктивни животни за 27-те държави от ЕС/ЕИП в периода 2014-2018г. е силно повлияно от значителното намаляване на потреблението сред държавите, които първоначално са имали по-висока сумарна стойност.

Намаляването между 2014 г. и 2018 г. на общата средна стойност на *АМС* при продуктивните животни в 27-те държави от ЕС/ЕИП може да се обясни в по-голямата си част с намалената употреба на тетрациклини и пеницилини. Редукцията в консумацията на тетрациклини не е причинена от преминаване от високодозови към нискодозови тетрациклини. Що се отнася до пеницилините, намаляването на консумацията може да се обясни почти изключително с намаляване на употребата на аминопеницилини без ензимни инхибитори през този период. Дозирането на премиксите обикновено е много по-високо, отколкото при другите фармацевтични форми – т.е. перорален прах и перорален разтвор. За премиксите общата средна консумация на антимикробни средства при продуктивни животни, в 27-те държави от ЕС/ЕИП е намалела значително през периода 2014-2018г., докато при пероралния прах и перорален разтвор се наблюдава умерен спад (групирани заедно). Поради това не е имало преминаване от употреба на премикси към по-ниско дозови фармацевтични форми.

Като цяло в много от 27-те държави от ЕС/ЕИП се прилагат различни **мерки**, за които се предполага, че са довели до **намаляване на потреблението на антимикробни средства за продуктивни животни**. Те включват по-силен акцент върху профилактиката на бактериалните заболявания; прилагане на национални планове за действие за намаляване на появата на резистентност; кампании за насърчаване на разумната употреба на антимикробни средства; ограничения за употребата на някои антимикробни средства при продуктивни животни; мерки за

контрол на предварителните етикети, повишаване на осведомеността относно заплахата от антимикробна резистентност и управление на антибиотиците и/или определяне на цели за намаляване на продажбите.

Изчислената спрямо населението средна стойност на общата консумация на антимикробни средства при хората, изразена в милиграми на килограм очаквана биомаса, в 27-те държави от ЕС/ЕИП за периода 2014-2018г. остава стабилна, като аминопеницилините представляват повече от половината от общото потребление. Въпреки че изчислената спрямо населението средна консумация в 27-те държави от ЕС/ЕИП няма значителна промяна, все по-голям брой държави отбелязват низходящи тенденции в потреблението на антимикробни средства. Както е докладвано в *ESAC-Net*, стабилни или намаляващи тенденции в претеглената спрямо населението на ЕС/ЕИП **средна стойност на АМС при хора** са наблюдавани при тетрациклини, макролиди, цефалоспоринови от трето поколение, карбапенеми и хинолони, докато **тенденция на нарастване се наблюдава само при гликопептидите**. Наблюдаваните тенденции могат да отразяват дейностите по управление на антимикробни средства в ЕС/ЕИП, включително кампании за повишаване на осведомеността, свързани с Европейския ден за повишаване на осведомеността относно антибиотиците след въвеждането му през 2008 г.

Карбапенеми

Основни констатации

- Установени са значителни взаимовръзки между употребата на карбапенеми и резистентността към карбапенем при инвазивни *E. coli* човешки изолати.
- При продуктивни животни, резистентността към карбапенем е изключително рядка.

При хората карбапенемите се използват почти изключително в болниците и за лечение на инфекции, причинени от мултирезистентни Грам-отрицателни бактерии. Последните данни на *ECDC* показват, че средноизчислената консумация на карбапенем в ЕС/ЕИП не показва статистически значима промяна между 2009г. и 2018г. В същия доклад се констатира, че в шест държави се наблюдава значително увеличение на употребата на карбапенем, а само две са отбелязали значителен спад. Въпреки че консумацията на карбапенем все още е сравнително ниска в сравнение с общата консумация на антимикробни средства за системна употреба в болничния сектор, нарастващите проценти в някои държави, съчетани с появата и разпространението на резистентни на карбапенем бактерии (включително *Acinetobacter* spp., *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa*), предизвикват безпокойство. Глобалният недостиг на пиперацилин-тазобактам през 2016г. и 2017г. би могъл да окаже въздействие върху употребата на други антимикробни средства, като карбапенемите. Въпреки това, когато се оценява въз основа на средноизчислената стойност за населението на ЕС/ЕИП на консумацията на карбапенем, няма доказателства за това, поне на равнище ЕС/ЕИП.

Резистентността на карбапенем при *E. coli* изолати от хора остава **ниска**, като в периода 2016-2018г. средният процент за населението на ЕС/ЕИП е 0,1%. В сравнение с предишни доклади на *JIACRA* обаче за първи път (2016-2018г.) се наблюдава статистически значима положителна връзка между нивото на консумация на карбапенем и резистентността към карбапенем на *E. coli* в държавите от ЕС/ЕИП. *E. coli* е често срещана причина за инфекция както в общността, така и в здравния сектор. Резистентността на карбапенем в *E. coli* се медира главно от редица карбапенемазни гени, които често се намират на плазмиди и могат да бъдат обменени между други

ентеробактерии и други Грам-отрицателни бактерии. Следователно потенциалното **разпространение на резистентността на карбапенем** към други бактерии или в общността **чрез *E. coli* е повод за безпокойство.**

Между 2006г. и 2012г. делът на населението на ЕС/ЕИП на резистентни на карбапенем *K. pneumoniae* се е увеличил бързо между 2006г. и 2012г., въпреки че оттогава положението изглежда стабилно. Въпреки това резистентността към карбапенем на *K. pneumoniae* продължава да бъде голямо предизвикателство за общественото здраве, като през 2018 г. процентите на ЕС/ЕИП са седем пъти по-високи (7,5%) в сравнение с 2006г. (0,96 %) и се наблюдава голяма вариабилност между държавите от ЕС/ЕИП (0% до 63,9 % през 2018 г.). Противно на предишния доклад на ИАСРА, където може да се установи статистически значима връзка между консумацията на карбапенем при човека и резистентността на карбапенем в *K. pneumoniae* за всички години между 2013г. и 2015 г., резултатите от това проучване са по-малко убедителни и показват гранични линии или незначителни взаимовръзки за периода 2016-2018 г.

Това проучване не включва други рискови фактори за разпространението на карбапенем-резистентен *K. pneumoniae*, тъй като оценката на ролята на практиките за профилактика и контрол на инфекциите и клоналното разпространение е извън обхвата на това проучване. *K. pneumoniae* може да бъде резистентен към карбапенем в резултат на различни механизми, но най-често чрез производството на карбапенемазни ензими. *K. pneumoniae* карбапенемазата (КРС) все още играе важна роля сред карбапенемаза продуциращите *K. pneumoniae*, и неотдавнашните огнища на карбапенемаза (*NDM-1* и *OXA-48*) продуциращи *K. pneumoniae*, показват едновременното повишаване на вирулентността, трансмисивността и антимикробната резистентност сред някои щамове на *K. pneumoniae*. Тези щамове представляват значително по-висок риск за човешкото здраве, отколкото преди това при по-широката популация на *K. pneumoniae*. Вариантите за действие за справяне с тази заплаха включват навременна и подходяща диагностика, високи стандарти за профилактика и контрол на инфекциите и добро управление на антимикробните средства.

Карбапенемите не са разрешени за употреба при животни в ЕС. Поради това в категоризацията на АМЕГ карбапенемите принадлежат към категория А с показанието: „Избягване“ употребата им във ветеринарната медицина в ЕС. При продуктивни животни е установен само ограничен брой от произвеждащите карбапенемази енттеробактерии (*CPE*). От 2012 г. насам, когато карбапенемаза продуциращите *E. coli* и *Salmonella* spp. за първи път са изолирани от стада свине и бройлери в Германия, тези бактерии са били открити само и предимно в свине и свинско месо. Съгласно Решение за изпълнение 2013/652/ЕС на Комисията мониторингът в целия ЕС е на доброволна основа, но той стана задължителен, считано от 1 януари 2021г., в съответствие с Решение за изпълнение (ЕС) 2020/1729 на Комисията. Поради това е вероятно всяко повишаване на резистентността към карбапенем да бъде бързо открито. До 2019г. съгласно тази рамка за мониторинг са идентифицирани 12 изолати, а многократно откриване в стопанствата е изключение. Въпреки че първите открити изолати са *VIM-1* карбапенемаза продуциращи, по-новите находки включват и други карбапенемази, което води до предположението, че те могат да са с човешки произход. Докладвано е и спорадично откриване на *CPE* при домашни любимци.

Цефалоспорини от трето и четвърто поколение

Основни констатации

- **Общата консумация на цефалоспорици** от трета и четвърта генерация при **продуктивни животни е много по-ниска от наблюдаваната при хората**. Не е наблюдавана статистически значима връзка между консумацията при хора и при продуктивни животни, на национално равнище.
- Обща **АМС** на трето и четвърто поколение цефалоспорици при хора (общност и болнична среда) се свързва значително и положително с резистентността към цефалоспорици от трето поколение при инвазивни *E. coli* човешки изолати. При *Salmonella* през 2018 г. е наблюдавана положителна връзка само за *Salmonella* spp. и *S. Enteritidis*.
- Не е наблюдавана връзка между консумацията на цефалоспорици от трето и четвърто поколение при продуктивни животни и резистентността към цефалоспорици от трето поколение при *E. coli* животински изолати. Въпреки това, когато се вземат предвид програмите за мониторинг на продуциращи *ESBL/AmpC E. coli* от продуктивни животни е установена значителна положителна връзка между консумацията на цефалоспорици при продуктивни животни и ключовия показател за дела на пробите, положителни за продуциращи *ESBL/AmpC E. coli*, (разпространение на произвеждащи *ESBL/AmpC E. coli*) при продуктивни животни.
- Не е наблюдавана статистически значима връзка между резистентността към цефалоспорици от трето поколение при *E. coli* от продуктивни животни и хора. През 2018г. обаче е установена значителна положителна връзка между резистентността на *Salmonella* spp. от пуйки и резистентността на *Salmonella* spp. при хора.
- Консумацията на цефалоспорици от трето и четвърто поколение при продуктивни животни е в силна зависимост с резистентността към цефалоспорици от трето поколение на инвазивни *E. coli* от хора. Не е наблюдавана такава връзка с резистентност към цефалоспорици от трето поколение при *Salmonella* spp. от хора.
- Мултивариантният анализ показва, че единствената значителна взаимовръзка, запазена в окончателния модел на резистентност към цефалоспорици от трето поколение при инвазивни *E. coli* от хора, е силното пряко въздействие на консумацията на тези класове антимикробни средства при хората.

Повишена употреба на цефалоспорици от трето и четвърто поколение при хора вече е наблюдавана в предишни доклади на *JIACRA*. В хуманната медицина около половината от цефалоспориците от трето и четвърто поколение се използват в болниците. В трите страни, в които има налични данни за потреблението на общността, консумацията на цефалоспорици от трето и четвърто поколение е значително по-ниска. Консумацията на цефалоспорици от трето и четвърто поколение при продуктивни животни като цяло е ниска. Никакви продукти, съдържащи тези лекарства, не са лицензирани за птици и не се предлагат продукти, съдържащи тези антимикробни класове като фуражни добавки. Това ограничава потенциалните третирания на животни. Освен това бе препоръчано употребата им да бъде ограничена при животни, и в някои държави употребата им значително е намаляла през последните години.

Установено е, че резистентността към цефалоспорици от трето поколение в инвазивни *E. coli* от хора е свързана предимно с консумацията от човека на цефалоспорици от трето и четвърто поколение. Това е в съответствие с очакваното по-голямо въздействие на пряката експозиция на антимикробни средства в рамките на популацията в сравнение с експозицията на резистентни бактерии от други изложени на риск популации. Това засилва необходимостта от **разумно използване на цефалоспорици от трето и четвърто поколение не само във ветеринарната, но и в хуманната медицина**. Същата взаимовръзка и констатация е наблюдавана за *Salmonella* spp. и *S. Enteritidis* през 2018г., за разлика от останалите години. Подобна корелация е

открита за *S. Enteritidis* и *S. Infantis* в *JIACRA II*. Тъй като повечето инфекции със салмонела са от хранителен източник, а салмонела не е постоянен колонизатор на червата, тази връзка е неочаквана.

При животните не е установена връзка между консумацията и резистентността към цефалоспорици от трето поколение нито на индикаторни *E. coli*, нито на *Salmonella* spp. Такава закономерност не е наблюдавана, когато са разгледани и четирите основни вида продуктивни животни или когато през 2017 г. са разгледани само свине, тъй като цефалоспорици от трето и четвърто поколение не са лицензирани за употреба при домашни птици. За говеда няма конкретни данни за АМС. Въпреки това, когато и четирите животински вида, са разгледани, аналитичната чувствителност показва, че са засегнати някои връзки между консумацията на цефалоспорици от трето и четвърто поколение и резистентността на индикаторен *E. coli*, тъй като те са станали значително положителни. Освен това е установена взаимовръзка между консумацията на цефалоспорици от трето и четвърто поколение и ключовия показател за разпространението на продуциращи *ESBL/AmpC E. coli*, изолати от продуктивни животни. Това показва, че подходът на селективна изолация може да бъде почувствителен за откриване на въздействието на консумацията на цефалоспорици върху резистентността към цефалоспорици, обяснявайки наблюдаваната връзка.

Гените, кодиращи *ESBL/AmpC*, също осигуряват резистентност специално към аминопеницилините, което предполага, че аминопеницилини се употребяват и за бактерии, които съдържат такива гени. Освен това гените, кодиращи производството на *ESBL/APMC*, обикновено се намират върху мобилни генетични елементи, които също могат да съдържат гени, кодиращи АМР към други антимикробни средства. Допълнителни анализи на взаимовръзката между консумацията на аминопеницилини и на антимикробни средства, които не са бета-лактами, биха били от интерес за по-добро разбиране на факторите, влияещи върху разпространението на гените, кодиращи *ESBL/AmpC*.

Употребата на цефалоспорици при животни се осъществява и при млечно направление крави, за лечение на мастит или метрит или респираторни заболявания. Доказано е, че ентеробактериите, изолирани от млади телета (на възраст 1-2 месеца), които са изложени на въздействието на цефалоспорици чрез млякото, имат много високи нива на резистентност към цефалоспорици от трето поколение. Тези животни обаче не навлизат в хранителната верига на тази възраст и тяхната микрофлора се променя с увеличаването на възрастта им. Мляко, което може също да съдържа *E. coli*, устойчиви на цефалоспорици от трето поколение, обикновено се подлага на топлинна обработка, преди да бъде пуснато на пазара за консумация. Поради това подробното проучване на данните за АМС и АМР по животински видове, възраст и производствен вид би било оптимално. В някои държави обаче съществуват и по-комплицирани фактори. Например при лечението на домашни любимци, особено котки, се използват и цефалоспорици от трето и четвърто поколение, като в този случай факторите, които допълнително се добавят са разликите между третиранията животинска популация и популацията, в която се наблюдава АМР. Употребата на тези лекарства при животински популации, които не са включени в докладването на данните за АМР, може да е допринесла за наблюдаваната липса на връзка между АМС и АМР при животните. В идеалния случай употребата на цефалоспорици от трето и четвърто поколение следва да продължи да бъде ниска в животинския сектор, за да се избегне увеличаване на АМР, подобно на регистрираното в човешкия сектор.

Непоследователността в липсата на връзка между резистентността на цефалоспорици от трето поколение при животните и хората и значителната връзка на АМС при животни и АМР при хора не може да бъде обяснена с наличните данни, тъй

като не е имало взаимовръзка в употребата при животни и употребата при хора. Съществуват и разлики при потребителите по отношение на степента на излагане на резистентни бактерии, получени в различните възрастови групи, класове и видове продуктивни животни. Освен това излагането на резистентни бактерии по хранителната верига зависи и от стандартните процедури за хигиена на храните, например кланици или пастъоризация на мляко и млечни продукти.

Флуорохинолони и други хинолони

Основни констатации

- **Консумацията на флуорохинолони и други хинолони е по-висока при хората, отколкото при животните** като цяло, и във всички отделни страни, с изключение на две. Съществува значителна връзка между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при хората и при животните на национално равнище.
- Консумацията на флуорохинолони и други хинолони при хора е в значителна взаимовръзка с резистентността към флуорохинолони на инвазивни *E. coli* и *C. jejuni*, изолати от хора.
- Налице е значителна положителна корелация между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при животните и резистентността при *E. coli* от продуктивни животни (*SIMR*). При домашните птици е наблюдавана значима взаимовръзка между консумацията и резистентността и при трите разглеждани бактерии (*E. coli*, *Salmonella*, *C. jejuni*) при свине.
- При *E. coli* (данни за всички животни) и *C. jejuni* (само данни от домашни птици) е наблюдавана значителна положителна връзка между резистентността към флуорохинолони в изолати от животни и от хора.
- Налице е значителна положителна връзка между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при животни и резистентността на инвазивни *E. coli* и *C. jejuni* изолати от хора.
- В многовариантния анализ на *E. coli* корелацията между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при животните и резистентността при коменсални *E. coli* изолати от животни е много значима. По подобен начин, връзката между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при хората и резистентността при инвазивни *E. coli* изолати от хора е много значима.
- За *Salmonella* единствената значима корелационна връзка в модела е тази между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при животните и резистентността при животните.
- В многовариантния анализ за *Campylobacter* е наблюдавана значителна връзка между резистентността при животните и резистентността при хората. Резистентността при животните е значително свързана с консумацията на антимикуробни средства при животните, но R^2 е ниска (0,40).

Флуорохинолоните са най-важните антимикуробни средства с най-висок приоритет и употребата им следва да бъде ограничена при животни. В съответствие с това консумацията на флуорохинолони е по-висока при хората, отколкото при животни във всички страни с изключение на две. Другите хинолони не са често използвани и когато се използват, това е главно при животни. Значителната връзка, наблюдавана между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при хората и при животните, означава, че една страна с висока консумация в единия сектор има тенденция да има висока консумация в другия, и обратно. Това трябва да се вземе предвид при анализа на

резултатите от свързването на потреблението с резистентността, тъй като може да се прикрият съществуващи взаимовръзки или да се предизвикат статистически взаимовръзки без биологична корелация.

Консумацията на флуорохинолони и други хинолони при хора се свързва значително с резистентността към флуорохинолони при инвазивни *E. coli*, както може да се очаква и е установено в предишни проучвания и предишния доклад на *JIACRA*. По-голямата част от консумацията на флуорохинолони се дължи на хората в обществото. Връзката между консумацията на флуорохинолони и други хинолони и резистентността на инвазивните *E. coli* може да се обясни с високия дял на инфекциите, свързани с общността, докладвани за този микроорганизъм. За разлика от това, при нетифоидна *Salmonella* не е наблюдавана такава зависимост нито при едновариантния, нито в многовариантния модел. Тъй като повечето инфекции, причинени от *Salmonella* се пренасят чрез храна, бактериите обикновено не са изложени на антимикубни средства, които се прилагат при хора, освен по време на инфекцията. Повечето инфекции, причинени от *Salmonella* при хората няма да бъдат лекувани с антимикубни средства. Същото важи и за *C. jejuni*. Повечето инфекции на *Campylobacter* при хората се дължат на животински източници, особено на месо от бройлери, а насоките не подкрепят рутинното лечение на такива инфекции с антимикубни средства. В съответствие с хранителния произход на инфекциите е установена значителна корелация между флуорохинолоновата резистентност при животни и хора (както в предишни доклади на *JIACRA*). Въпреки това, за *C. jejuni* значителна връзка е установена и между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при хората и резистентността към флуорохинолони на *C. jejuni* изолати от хора. Това не е наблюдавано в предишни доклади на *JIACRA* и не е тествано с многовариантния модел. От данните не става ясно дали това явление може да бъде артефакт, причинен от взаимовръзката между консумацията при хората и животните. Алтернативните обяснения включват адаптирана към човешката микрофлора *C. jejuni*, която противостои на колонизацията на човешките черва с патогенен *Campylobacter*. Необходими са допълнителни проучвания, за да се потвърди наблюдаваната взаимовръзка.

Налице е значителна положителна корелация между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при животните и резистентността на *E. coli* изолатите от всички животински видове, взети заедно (*SIMR*), и при домашни птици и свине, когато се разглеждат поотделно. Силните корелационни връзки между консумацията на флуорохинолони и други хинолони и резистентността на *E. coli* са описани по-рано в национални и международни проучвания и са в съответствие с констатациите от този доклад. Следва да се отбележи, че нивото на резистентност се различава съществено между домашните птици, от една страна, и свинете и телетата, от друга страна, като при домашните птици се наблюдава много по-висока устойчивост на флуорохинолони. Това е в съответствие с очакванията, основани на консумацията на флуорохинолони, която е значително по-висока при домашните птици, отколкото при свинете и телетата (например в Германия и Франция. Корелацията е потвърдена в многовариантния анализ.

При домашните птици тази корелация е наблюдавана също така с резистентността на *Salmonella* и *C. jejuni*, отново в съответствие с предишните резултати. При свинете положителната връзка със *Salmonella* не е значима. В анализа са включени само шест държави и трябва да се вземе под внимание броят на изолатите и разнообразието на сероварите на *Salmonella*. Връзката с резистентността на *C. jejuni* при свине не може да бъде проучена, тъй като *C. jejuni* рядко е изолиран от свине.

При *E. coli* (изолати от всички животни) се наблюдава значима положителна взаимовръзка между резистентността към флуорохинолони в изолати от животни и

инвазивна *E. coli* от хора. Тъй като инвазивните *E. coli* не са предимно с хранителен произход, тази корелация трудно може да се обясни. Едно от обясненията се позовава отново на връзката, установена между консумацията при хората и консумацията при животните. И двете са свързани и с резистентността на *E. coli* в съответните популации, което затруднява разделянето на различните ефекти въз основа на данните, които са на разположение за анализа. Алтернативното обяснение е, че ролята на *E. coli* изолатите от животни при човешките инвазивни инфекции досега е силно подценена. Това обаче не изглежда съвсем вероятно, тъй като многобройни проучвания показват, че изолатите от човешките инфекции и тези от инфекциите при животни се различават.

В съответствие с описаните по-горе корелации е налице и значителна положителна връзка между консумацията на флуорохинолони и други хинолони при животните и резистентността при *E. coli* и *C. jejuni* изолати от хора. Не е установена такава закономерност за *Salmonella* човешки изолати. Това е валидно за *C. jejuni* поради хранителния характер на инфекциите и е породено от силната корелация на резистентността при животните и резистентността при хората. Причините за взаимовръзките по отношение на *E. coli* не са съвсем изяснени и отново не може да се изключи артефакт, причинен от взаимовръзката между консумацията на антимикробни средства при животни и хора. Ефектът от резистентността на *E. coli* изолати от животни също е наблюдаван при мултивариантния модел. Липсата на доказване на взаимовръзки за *Salmonella* може да бъде свързана с ограничения брой изолати, съчетана с хетерогенността на сероварите.

Полимиксини

Основни констатации

- В целия ЕС **АМС на полимиксини** (колистин) през 2017г. е **много по-висока при продуктивни животни отколкото при хората** (съответно 3,2 mg/kg биомаса спрямо 0,06 mg/kg биомаса). Анализът не показва връзка в рамките на страната между консумацията на полимиксини при хората и консумацията при животните.
- Установени са статистически значими положителни връзки между резистентността на колистин при индикаторен *E. coli* и консумацията на полимиксин при животните за всички периоди от време, изследвани от 2014 г. до 2018 г. След извършването на регресионни анализи при свине и домашни птици все още съществуват значителни корелации поотделно.
- Връзките между консумацията на полимиксини и резистентността при животните и резистентността при хората не са проучени, тъй като наличието на данни за чувствителността на полимиксини при изолати от хора е ограничено.

Консумацията на колистин в хуманната медицина е много ниска в сравнение с общата консумация на други антимикробни класове (<1 %). Между 2009г. и 2018г. обаче изчисленото спрямо населението на ЕС/ЕИП **средно потребление в болничния сектор се е увеличило значително** от 0,04 на 0,007 DDD на 1000 жители на ден, със статистически значимо увеличение в девет държави. Колистинът отново се явява като последна възможност за лечение на Грам-отрицателни бактерии (*MDR*), причиняващи труднолечими инфекции. Употребата е най-висока в страните от Южна Европа, където инфекциите, дължащи се на карбапенем-резистентен щам ентеробактерии (*CRE*) са се превърнали в сериозен проблем в здравеопазването и са свързани с продължителна хоспитализация и повишен риск от смъртност. Резистентността към колистин сред изолати *CRE* може бързо да се развие и разпространи с повишеното използване на

колистин в болниците и в здравните заведения в ЕС, като все по-често са докладвани огнища на резистентни към колистин *CRE* (*CCRE*). Възможностите за лечение на *CRE* инфекции са изключително ограничени.

В животинския сектор колистинът се използва в продължение на няколко десетилетия, най-вече като групово лечение за ентероинфекции като колибактериоза при свине и домашни птици. Продажбите за употреба при продуктивни животни през 2017г. са варирали рязко между докладващите държави. Тази разлика не може да бъде пряко свързана с преобладаването на конкретни животински видове или системи за отглеждане в различни държави. Колистинът е категоризиран от СЗО като критичен антимикробен препарат с най-висок приоритет, като се признава употребата му като крайна мярка за сериозни инфекции при човека, ето защо използването му при животни е под въпрос. След откриването на нов механизъм на резистентност (*MCR-1*) през 2015г., ЕМА предложи цели за намаляване на употребата на колистин до 5 mg/PCU за държави с високо и умерено потребление и 1 mg/PCU за други държави, които да бъдат постигнати до 2020г. ESVAC докладва, че между 2011г. и 2018г. продажбите на полимиксини са намалели с 69,8 % в 25-те държави, предоставили данни за периода, като по-голямата част от намалението се наблюдава от 2014 г. нататък. През 2018г. полимиксините съставляват 3,3% от общите продажби на антимикробни средства за употреба при продуктивни животни, в 31-те държави, които предоставят данни на ESVAC.

Резистентността към колистин отдавна е доказана сред животинските изолати (ЕМА 2016). След идентификацията на плазмид-медиацията на ген *mcr-1* през 2015г. са докладвани други *mcr* гени (*mcr-2* до *mcr-10*) в *Enterobacterales*, а ретроспективният анализ на колекциите от щамове показва, че *mcr* гените циркулират сред животинските щамове *E. coli* от няколко години. *MCR* гени са открити в подобни плаزمиди при същите бактериални видове, изолирани от продуктивни животни, храна, хора и от околната среда, което показва възможността за прескачане на междувидовата бариера. Въпреки това, поради липсата на данни от хуманната медицина, потенциалната връзка между резистентността на животинските изолати и изолатите от хора все още не може да бъде оценена.

Нивата на резистентност в индикаторните *E. coli* изолати от свине и телета остават много ниски. Нивата на резистентност при *E. coli* от бройлери и пуйки също са останали ниски като цяло, и са показали незначителни колебания, когато в някои държави са отчетени по-високи нива на резистентност.

Въпреки ниските нива на резистентност в изолати от продуктивни животни, в този анализ е установена значителна положителна връзка между консумацията на колистин при животните и резистентността към колистин при *E. coli* изолати от продуктивни животни. Този анализ и проучване предполага, че има потенциал за допълнително намаляване на нивата на резистентност чрез мерки за намаляване на консумацията на колистин.

Доказано е едновременното наличие на *ESBL* гени (включително *blaCTX-M-15*, по-често свързани с човешки щамове *E. coli*) с *mcr-1* в плазмиди в изолатите *E. coli* от животни, а при *in vitro* проучвания *mcr* гените могат да бъдат ко-селектирани от цефалоспорини от трето поколение. Наскоро са докладвани обнадеждаващи констатации след ограничаването употребата на колистин като стимулатор на растежа, от Китай през 2017г. Епидемиологичните проучвания показват, че значителното намаляване на продажбите на колистин за употреба при животните бързо е последвано от значително намаляване на разпространението на *mcr-1* както в секторите на животновъдството, така и в сектора на човешкото здраве.

Задължителният мониторинг в ЕС съгласно Решение за изпълнение 2013/652/ЕС на Комисията се основава на фенотипната чувствителност и не прави разлика между различните механизми за устойчивост на колистин. Необходимо е молекулярно изпитване, за да се потвърдят основните механизми на резистентност и да се постигне по-добро разбиране на епидемиологията на *E. coli*, носещи гена *mcr* при изолати от животни, включително потенциалното им предаване на хора. Няколко проучвания показват, че като цяло *mcr* гените допринасят значително за нивото на фенотипна резистентност към колистин при *E. coli* изолати от животни.

Данните за резистентността към полимиксини в човешки изолати не са включени в настоящия доклад. Поради липсата на рутинни тестове за чувствителност към колистин в много държави и непоследователното използване на препоръчителните методи на *EUCAST*, данните от *EARS-Net* все още не се считат за подходящи за наблюдение на чувствителността към полимиксин. Необходими са усилия, за да се преодолее този дефицит и да се даде възможност за по-добро разбиране на потенциалната връзка на полимиксиновата резистентност в изолати от хора и животни. В отговор на необходимостта от засилено наблюдение на резистентни на карбапенем и/или колистин човешки патогенни ентеробактерии (*CCRE*), е създаден проект като част от *EURGen-Net*. В бъдеще този проект ще определи механизмите за устойчивост на патогенните бактериални изолати чрез геномни методологии и *omics* технологиите.

Аминопеницилини

Основни констатации

- **Консумацията на аминопеницилини без бета-лактамни инхибитори е по-висока при хора, отколкото при продуктивни животни.** Аминопеницилините с бета-лактамни инхибитори се използват главно в човешкия сектор. Съществува значителна връзка между консумацията на аминопеницилини при хората и при животните на национално равнище.
- При хората статистически значима положителна корелация между консумацията на аминопеницилини и резистентността към аминопеницилини е установена само за една година (2017г.) за *S. Typhimurium*.
- При продуктивни животни през периодите на изследване са установени статистически значими положителни взаимовръзки между консумацията на аминопеницилини и резистентността към аминопеницилини на *E. coli* (*SIMR*). При свинете и при домашните птици са установени значителни положителни корелации между прогнозната консумация на аминопеницилини и резистентността към аминопеницилини в индикаторни *E. coli* за всички години и за *Salmonella* spp. за 2016г.
- При сравняване на резистентността към аминопеницилини на *E. coli* при хора и при индикаторни *E. coli* от продуктивни животни, са наблюдавани статистически значими положителни взаимовръзки. През 2018г. е установена статистически значима положителна връзка между резистентността на аминопеницилини на *Salmonella* spp. при хора и пуйки.
- Установени са статистически значими положителни връзки между консумацията на аминопеницилини при продуктивни животни и резистентността към аминопеницилини на инвазивни *E. coli* изолати от хора през всичките три години и за *Salmonella* spp. и *S. Typhimurium*, включително монофазен вариант, за 2016 и 2018г.
- В многовариантния анализ на *E. coli* резистентността към аминопеницилин при бактериални изолати от хора е значително свързана с резистентността при

бактериите от продуктивни животни, което от своя страна е свързано значително с консумацията на аминопеницилини при такива животни.

- Многовариантният анализ на *Salmonella* spp. достига до същото заключение, както при *E. coli*, въпреки че моделът не предоставя толкова добра възможност за обяснение на дисперсията в резистентността, наблюдавана при *Salmonella* изолати от хора.

За първи път са представени данни за употребата на аминопеницилини (J01CA01, J01CA04) и беталактамни инхибитори (J01CR02) при хора в сравнение с тяхната консумация при животни. Консумацията на аминопеницилини при хора е по-висока, отколкото при животни, изразени в mg/kg оценена биомаса. В повечето програми за управление на антимикробните средства аминопеницилините са предпочитани (например при лечение на инфекции на горните дихателни пътища) пред други антимикробни агенти с по-широк антимикробен спектър, като цефалоспорини или флуорохинолони, което допринася за високата употреба в хуманната медицина.

Обяснението за значителната връзка, наблюдавана между приема на аминопеницилини при хора и при животни, може да бъде подобно на това при флуорохинолоните и други хинолони. Държава с високо потребление на аминопеницилин в един сектор обикновено има високо потребление на аминопеницилин в другия сектор и обратно. Необходими са повече изследвания за да се разбере тази взаимовръзка.

За всички държави от ЕС/ЕИП е документирано високо ниво на резистентност към аминопеницилини в изолати *E. coli* от хора, като това е така от години. По-специално, повече от половината от изолатите *E. coli*, докладвани за 2018г. (*EARS-Net*), са резистентни към поне една от антимикробните групи при редовно наблюдение, а резистентността към аминопеницилин е налице в над 90% от единичните или мултирезистентни фенотипове. В едновариантния анализ е установена гранична връзка между появата на резистентност към аминопеницилин на инвазивни *E. coli* изолати от хора през 2016г. и 2017г. и консумацията на аминопеницилини при хората в различните държави. Въпреки това, в мултивариантния анализ, резистентността на аминопеницилин при *E. coli* от хора няма пряка връзка с аминопеницилиновата консумация в хуманната медицина. Това може да се обясни с няколко фактора, включително високото ниво на резистентност към аминопеницилин във всички държави от ЕС/ЕИП с малки различия между отделните държави, въпреки че в потреблението на аминопеницилин е имало сериозно разминаване. Друго обяснение би могло да бъде успешното прилагане на антимикробните мерки в различните държави. Освен това ко-селективността на резистентността би могла също така да обясни тези констатации, тъй като резистентността към аминопеницилин на *E. coli* често се свързва с резистентност към други антимикробни класове. Например, резистентността към беталактами се медира главно от бета-лактамази и използването на други беталактами, като например цефалоспорини, може да е увеличило селективния натиск.

Нивото на резистентност към аминопеницилин при *Salmonella* изолати от хора не е свързано с употребата на аминопеницилин при хора. За *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*, включително монофазният вариант, връзката между употребата на аминопеницилин при хора и аминопеницилиновата резистентност на тези бактериални изолати от хора е съответно средно значима или значима само за определен период (една година). Тези констатации са в съответствие с използването на други антимикробни класове при хората и резистентността на *Salmonella* и могат да бъдат обяснени с факта, че *Salmonella* се пренасят чрез храната и не са постоянен колонизатор на червата на човека.

Резистентността към аминопеницилини е много често срещана и в индикаторни *E. coli* и някои серовари на *Salmonella* изолати от продуктивни животни. В този доклад е установена значителна взаимовръзка между употребата на аминопеницилини и резистентността към аминопеницилини, главно в индикаторни *E. coli* от животни, а понякога и в *Salmonella* изолати. Това е в съответствие с констатациите от предходно проучване, проведено върху малък набор от данни от седем държави от ЕС. В това проучване нивото на употреба на аминопеницилин е силно свързано с нивото на резистентност към аминопеницилин в коменсалните изолати *E. coli* при свине, домашни птици и говеда на национално равнище и с намаляване на аминопеницилиновата резистентност в държавите, в които употребата на антимикробни средства при животните е намаляла през последните години.

Амоксицилинът, комбиниран с клавуланова киселина, се използва в много по-малка степен от аминопеницилините без ензимен инхибитор при продуктивни животни и има ограничени данни за това как това може да допринесе за селекцията на резистентността при животните. Това обаче може да не е така при хората. В ретроспективно проучване, проведено в 18 болнични отделения, консумацията на амоксицилин с клавуланова киселина значително корелира с резистентността на *E. coli* изолати към амоксицилин с клавуланова киселина. За разлика от това, консумацията на амоксицилин самостоятелно не е свързана с резистентност към амоксицилин в изолатите *E. coli*.

Както в едновариантните, така и в многовариантните анализи, резистентността на аминопеницилин на изолати *E. coli* и *Salmonella* от хора е свързана с аминопеницилиновата резистентност при индикаторни *E. coli* и *Salmonella* от животни, както и потреблението на аминопеницилини при животни. Това е в съответствие с настоящите доказателства, че хората и животните могат да имат еднакви ентеробактериални изолати, произвеждащи бета-лактамаза, което предполага прескачане на междувидовата бариера. В неотдавнашно проучване, съобразно подхода „Едно здраве“ и геномни техники за охарактеризиране на изолати *E. coli* от хора и продуктивни животни в източната част на Англия, са установени само ограничени доказателства, че тежките човешки инфекции, причинени от *E. coli*, произхождат от животни от същия регион. Тези противоречиви констатации налагат по-нататъшни изследвания на източниците на резистентни към аминопеницилин *E. coli* и *Salmonella* spp. при хората.

Макролиди

Основни констатации

- **Общата** изчислена спрямо населението **средна консумация на макролиди** (изразена в mg на kg очаквана биомаса) е **сходна при продуктивните животни и хората** в 29-те държави от ЕС/ЕИП, които предоставят обобщени данни и за двата сектора за 2017г. Изчислената спрямо населението средна консумация в 29-те държави е малко по-висока при хората, отколкото при продуктивните животни. Анализът показва значителна връзка в рамките на държавите между консумацията на макролиди при хората и консумацията при продуктивни животни.
- Въпреки че не е установена статистически значима връзка между консумацията на макролиди при хора и появата на макролидна резистентност на *S. jejuni* при хората за периода 2016-2017 г., през 2018г. корелацията е на границата на значимото.
- Статистически значими положителни взаимовръзки са наблюдавани между консумацията на макролиди при продуктивни животни и резистентността към

макролиди на *C. jejuni* от продуктивни животни. Въпреки това, при продуктивни животни, резистентност към макролиди на *C. jejuni* е установена само в няколко държави и корелацията до голяма степен се дължи на една държава с висока употреба, висока степен на резистентност и много данни.

- Резистентността към макролиди на *C. jejuni* от пуйки през 2016г. е свързана с резистентност на изолати *C. jejuni* от хора, като са налични данни само от шест държави и не е установена такава взаимовръзка за 2018г.
- В многовариантните анализи макролидната резистентност на *C. jejuni* изолати от хора може да бъде свързана с резистентността при изолати от продуктивни животни, но само една четвърт от нейната дисперсия се обяснява с тази латентна променлива.

Очаква се липса на значителна връзка между консумацията на макролиди при хора през по-голямата част от годините и резистентността към макролиди при *C. jejuni* от хора. Това е така, защото *Campylobacter* колонизира човешките черва само спорадично и поради това рядко се случва съвместно с антиминобна консумация при хората. Освен това повечето инфекции от *Campylobacter* са свързани с храната и основни източници са бройлерите при човешките инфекции.

Гастроентеритът, причинен от *Campylobacter* spp., е предимно самоограничаващ се и обикновено не се изисква антиминобна терапия. Въпреки това, макролидите са една от малкото налични ефективни антиминобни средства за лечение на сериозни инфекции с *Campylobacter* при хора.

Тетрациклини

Основни констатации

- В повечето държави **количеството тетрациклини, което се използва при продуктивните животни е значително по-голямо от количеството, консумирано от хората.** Големи различия в консумацията на антиминобни средства при продуктивни животни са отбелязани сред държавите. Не е наблюдавана значителна връзка между консумацията на тетрациклини от хора и продуктивни животни.
- При продуктивни животни и по-специално при свине и домашни птици, са наблюдавани значими положителни връзки между прогнозната консумация на тетрациклини при животните и резистентността към тетрациклини на *E. coli* изолати от животни през разглеждания период. Същото се наблюдава и при прогнозната консумация на тетрациклини при домашни птици и резистентността към тетрациклин на *C. jejuni* от домашни птици. По отношение на *Salmonella* през 2018г. е установена значителна положителна връзка между консумацията при животните и резистентността само при домашни птици.
- Налице е значителна положителна връзка между резистентността към тетрациклин на *C. jejuni* от бройлери и пуйки и на *C. jejuni* от хора за 2016 и 2018г.
- Наблюдавани са значителни връзки между консумацията на тетрациклини при продуктивни животни и резистентността към тетрациклин на *C. jejuni* изолати от хора.
- В многовариантен анализ за *C. jejuni* е установена значителна връзка между резистентността към тетрациклин при домашни птици и резистентността към тетрациклин при хора.

Тетрациклините не се използват рутинно за лечение на инфекции, причинени от *Enterobacteriales* при хора. Поради това няма данни от наблюдението на резистентността към тетрациклин при инвазивни *E. coli* изолати от хора. За мониторинга на

резистентността на изолати *Salmonella* от хора тетрациклините се включват като епидемиологичен маркер за разделяне на щамовете и за оценка на евентуалната връзка с потенциален животински произход на резистентността. За *Campylobacter* spp. тетрациклините са възможност за лечение при хора.

Не са установени значими връзки между консумацията на тетрациклини при хората и резистентността към тетрациклини на *Salmonella* spp. или *C. jejuni* изолати от хора. Нито *Salmonella* spp., нито *C. jejuni* са постоянен колонизатор при хората. Следователно те са изложени на антиминобно лечение само по време на активно протичаща инфекция. За разлика от това, при продуктивните животни, *C. jejuni* и *E. coli* са постоянни колонизатори на червата и следователно са изложени на антиминобно лечение, което тези животни получават. Тук тетрациклините са най-продаваните и употребявани антиминобни средства, следователно може да се очаква статистически значима положителна връзка между консумацията на тетрациклини и резистентността към тетрациклини при *E. coli* и *C. jejuni* и такава се наблюдава при продуктивни животни.

S. Enteritidis и *S. Typhimurium* при домашни птици са под постоянен мониторинг в съответствие с Регламент (ЕО) № 2160/2003 и поради това са редки при бройлери и пуйки. При свинете не съществува европейска програма за контрол и *Salmonella* spp. преобладава в стопанствата в много държави. Въпреки това, за разлика от предишния доклад на *JACRA*, не се открива значителна връзка между резистентността на *Salmonella* сред свинете и консумацията на тетрациклини. Не е ясно дали това се дължи на разликите в дела на различните серовари в държавите. Недостатъчният брой налични изолати е честа причина за липсата на корелационни връзки за *Salmonella* spp. Такава взаимовръзка обаче е наблюдавана при домашните птици, но само през 2018г.

Връзката между резистентността на *C. jejuni* от бройлери и пуйки и резистентността при хората може да се обясни с доминиращата роля на тези птичи видове и тяхното месо като източници на инфекции от човешки *Campylobacter*.

Многовариантният анализ показва, че съществува значителна връзка между резистентността към тетрациклини, наблюдавана при *C. jejuni* от домашни птици и хора. Данните за резистентността на изолати от продуктивни животни, включени в тази аналитична матрица, са от домашни птици. Консумацията на месо от домашни птици и отглеждането на домашни птици и консумацията и обработката на месо от домашни птици са важни пътища за предаване на инфекцията с *Campylobacter* spp. при хората. Консумацията на тетрациклини е по-голям проблем при свинете, отколкото при домашните птици. За да се оцени въздействието на АМС на тетрациклини при свине върху резистентността на *Campylobacter*, ще са необходими повече данни за резистентността на *Campylobacter coli*, тъй като това е доминиращият *Campylobacter* spp. при свинете.

Основни ключови показатели за консумацията и резистентността към антиминобни средства

Основни констатации

- Има значителни различия в петте основни ключови показателя между държавите и между отчетните години, в държавите.
- В някои държави всички основни ключови показатели са високи, в други – ниски, но в повечето държави нивото на показателя е променливо в сравнение с други държави.
- Основните ключови показатели за АМС са намалели в повечето държави както при продуктивните животни, така и при хората.

- Основните ключови показатели на АМР при хората показват тенденции на намаляване. Докато делът на *MRSA* в повечето страни намалява, делът на *E. coli*, резистентни към цефалоспоринови от трето поколение, се увеличава.
- Основният ключов показател за АМР при продуктивните животни е обратен на този при хората, тъй като измерва дела на изолати *E. coli*, чувствителни на всички изпитвани вещества, вместо съотношението на резистентността. Този дял се е увеличил в по-голямата част от държавите и е намалял само в три.
- Статистически значима отрицателна връзка е наблюдавана и в четирите изследвани периода между по-високите стойности на АМС при продуктивни животни и появата на напълно възприемчиви индикаторни *E. coli* при продуктивни животни. Налице е ясно и последователно намаляване на вероятността индикаторни *E. coli* от продуктивни животни да бъдат напълно чувствителни, когато се консумират повече антимикробни средства.

През 2017г., за да се улеснят оценките на напредъка в намаляването на АМС и АМР, ЕОБХ, ЕМА и ЕСДС предложиха ключови показатели и за двете. Променливостта сред индикаторите между държавите предполага потенциална възможност за подобрене, а променливостта с течение на времето показва промени в АМС и АМР, които могат да помогнат при оценката на мерките за управление за тяхното намаляване. Въпреки че целта на показателите не е да сравняват държавите, те могат да спомогнат за определянето на ключови области за действие, като поставят националния показател в перспектива.

Наблюдаваното намаляване на първичните показатели за АМС за хора и продуктивни животни подчертава усилията, положени от държавите от ЕС/ЕИП за намаляване на консумацията на антимикробни средства и предотвратяване на разпространението на резистентни бактерии. Хетерогенните тенденции в АМС по отношение на първичните показатели за АМР за човека показват, че развитието на АМР не е непременно паралелно, ако са включени диференциални бактериални видове и механизми за резистентност. За по-нататъшен анализ на тези тенденции обаче са необходими по-подробни данни, които не са обхванати от показателите.

Промените с течение на времето в основните ключови показатели за АМС и АМР както за хората, така и за продуктивните животни могат да помогнат на държавите от ЕС/ЕИП да „персонализират“ действията и целите, като използват подхода „Едно здраве“. Тази обратна информация чрез основни ключови показатели може да помогне на всяка държава от ЕС/ЕИП да се съсредоточи върху проучването на потенциалните пречки в случай на увеличаване на АМС и АМР при хората или продуктивните животни, или да проучи посредниците в случай на намаляване на АМС и АМР.

Делът на изолати индикаторни *E. coli* от основните видове продуктивни животни (т.е. бройлери, пуйки за угояване, прасета за угояване и телета), които са напълно чувствителни на цялата хармонизирана група от антимикробни средства, е запазен като основен ключов показател при продуктивни животни. Хармонизираните данни за антимикробна резистентност в ЕС дава възможност за сравняване на тези данни въз основа на употребата на една и съща група от антимикробни средства и прилагането на хармонизирани критерии (*ECOFF*) за тълкуване на микробиологичната резистентност. Предложението за избор на този специфичен индикатор е, свързано с факта, че *E. coli* рядко ще бъде напълно чувствителен към определени класове антимикробни средства и поради това появата на пълна чувствителност може да се използва за оценка на развитието на АМР във връзка с общата употреба на антимикробни средства (общо АМС) при продуктивни животни.

В контекста на настоящия доклад и в анализа пълната чувствителност се отнася до чувствителността към всяко от веществата в стандартната група от изпитвани антимикробни средства. Поради това е възможен анализ за индикаторен *E. coli* от продуктивни животни, при който е изследвана стандартна група от антимикробни средства, но не и за *E. coli* от хора.

Широкият диапазон на наблюдаваните стойности, както за общия АМС при продуктивни животни, така и за появата на пълна чувствителност при индикаторен *E. coli*, наблюдавана при продуктивни животни, разделя различните държави вместо да ги групира в клъстери и осигурява набор от данни, изключително подходящи за анализ чрез логистична регресия.

Общият АМС при продуктивни животни и делът на напълно възприемчиви изолати *E. coli* от продуктивни животни варира значително между отделните държави. Статистически значима негативна връзка е установена последователно между общия АМС и появата на пълна чувствителност към всички антимикробни средства в хармонизираната група тествани антимикробни средства. Оценка на коефициента на вероятност, получени от моделите, са изключително последователни за всички разглеждани двугодишни периоди, което показва, че двукратното увеличение на общата АМС (изразена в mg на kg очаквана биомаса и годишно) е довело до спад с около 50% в пълната чувствителност на *E. coli*. Хармонизираните резултати и наличието на данни от голям брой държави предполагат, че взаимовръзката между пълната чувствителност и общата АМС е ключова област за анализ.

Способността на отделните антимикробни средства да повлияят появата на пълна чувствителност при индикаторен *E. coli* вероятно е различна. Тази способност може отчасти да зависи от фактори като наличието и молекулярното подреждане на гените на резистентност в чревната микробиота или среда, които могат да бъдат придобити (чрез трансферни гени) чрез индикаторни *E. coli*. Общата АМС при продуктивни животни е особено повлияна от тези антимикробни средства, които най-често се използват при животните. В това отношение тетрациклините, сулфонамидите и пеницилините (включително аминопеницилините) могат да бъдат особено важни както за въздействието върху придобиването на резистентни гени чрез индикаторен *E. coli*, така и за техния пропорционално голям принос към общия АМС.

Индикаторните *E. coli* са избрани за докладване микроорганизми вместо зоонозните организми, тъй като се очаква те да отразяват по-добре цялостната ситуация с АМР, включително резистентността, дължаща се на плазмид-медираните гени за АМР. Плазмидните АМР гени се считат отговорни за по-значима част от общата резистентност, която може да бъде прехвърлена от селскостопанския сектор към здравеопазването на човека, отколкото повечето резистентни към антимикробни средства зоонозни патогени.

Наличието през следващите години на по-подробни данни за АМС при животните на равнище вид или производство би могло да даде възможност за евентуално по-нататъшно проучване и по-подробни анализи.

Ограничения

Присъщи характеристики на анализиранияте данни

Анализираните в настоящия доклад данни са получени от редица инициативи и мрежи на ЕС. Тези данни са събрани за цели, различни от основната цел на настоящото проучване, а именно да се проучат потенциалните връзки между АМС и АМР. Степента на детайлност на наличните данни за анализ е ограничение, което може да окаже

въздействие върху получените резултати. С по-прецизни данни за целевата популация и употребата при различни животински видове и производство би могло да се направят по-прецизни анализи. Въпреки това, въпреки ограниченията, проведените анализи предоставят общ преглед и се считат за полезни за описване на цялостното въздействие на АМС върху изолатите от хора и животни и неговото въздействие върху АМР при тези бактериални патогени.

Неопределеност и неточност на изчисленията

Данни за потреблението на антимикробни средства

Въпреки най-добрите налични понастоящем данни за АМС в ЕС/ЕИП, изразена в mg на kg оценена биомаса и годишно, за хора и животни, който е първичен показател, е препоръчително да се тълкува предпазливо, тъй като не отчита разликите в дозировката между антимикробните вещества и фармацевтичните формулировки.

Понастоящем данните за АМС при продуктивни животни са налични само като общи продажби (т.е. за всички видове продуктивни животни). Общите данни за продажбите на антимикробни средства не позволяват да се оцени употребата на антимикробни средства от определени животински видове, тъй като много от антимикробните ветеринарномедицински продукти (ВМП) са разрешени с показания за употреба при повече от един животински вид – напр. свине, овце и кози. Поради това не е възможно да се определи от данните за продажбите колко антимикробно ВМП се използва за лечение на всяко животно по вид, за което и да е антимикробно средство. С цел да се даде възможност за анализ на появата на АМР при бактериите, изолати от свине и домашни птици, заедно с данни за потреблението, са използвани данни за продажбите, за да се получат технически точни оценки на консумацията на антимикробни средства при тези видове. Тази методика за оценка се основава на животинските видове, за които е разрешено използването на ВМП (т.е. делът на продажбите на ВМП за определени видове се изчислява чрез измерване на общите продажби с прогнозната биомаса на различните животински видове, за които антимикробното ВМП е разрешено). Ако обаче, например, продукт А е разрешен за говеда, свине, коне и домашни птици, но в реалната практика този продукт се използва почти единствено за прасета, оценките за продажбите на продукт А се подценяват за свинете и се надценяват за другите животни. Поради това при тълкуването на резултатите от анализите, включващи такива данни, трябва да се имат предвид ограниченията на техническите оценки на АМС за свине и домашни птици.

Показателят килограм биомаса, използван за АМС при хора, може да бъде надценен, тъй като данните за теглото на хората са фактор на несигурност и групите индивиди по възраст, изложени на риск чрез терапия с антимикробни средства (деца и възрастни хора) не са взети предвид. За АМС при животни показателят представлява сума от масата на различните животински видове и не отчита разликите в относителния състав на общите животински популации, тъй като АМС може да се различава значително между различните животински видове (т.е. производствените сектори) и възрастовата категория (възраст, изложена на риск) на даден животински вид. Въпреки това съществува добра корелация между АМС при хората, изразена като ДДД на 1000 жители и на ден, и в mg на kg очаквана биомаса и на година, както на всички нива, така и за всеки антимикробен клас.

Изчислено е, че във всички държави от ЕС/ЕИП като цяло АМС в общността представлява средно 90% от общата стойност (данни от общността и болничния сектор) при хората. В няколко държави, в които се докладва за АМС на общността при

хора, общата АМС (изразен като mg/kg биомаса) при хората е леко подценена. При интерполирането на липсващите данни за болничния сектор за тези държави обаче до средния дял от 10% от общото национално потребление, медианната стойност за ЕС/ЕИП и коригираната за населението средна стойност (изразена като mg на kg биомаса) са се увеличили незначително, с по-малко от 3%. Това означава, че липсващите данни не са имали значително влияние върху тоталната АМС на равнище ЕС/ЕИП.

Средният дял на потреблението в болничния сектор от общото национално потребление се различава, когато се вземат предвид специфични класове или подкласове антимикробни средства. Например в хуманната медицина карбапенемите се използват почти изключително в болничния сектор, докато по-голямата част от флуорохинолоните се консумират в общността. Съществуват значителни разлики в АМС между животните и хората за всеки антимикробен клас на равнище ЕС/ЕИП. Добавянето на интерполирани липсващи данни от болничния сектор за антимикробните класове към консумацията от човека не би променило значително съществуващите различия между АМС при животните и хората (изразени в mg/kg биомаса). Такъв би бил случаят например при сравнението на консумацията на полимиксини, при която по-голямата част от полимиксините се прилагат при продуктивни животни, или за консумация на цефалоспорини от трето и четвърто поколение, където по-голямата част от тях се консумират от хора.

Обхватът на данните за АМС на общността при хората не е 100% във всички държави. Държавите с по-малко от 95% от данните, обхващащи АМС, са Германия (85%), Нидерландия (92%) и Люксембург (90,5%). В тези страни потреблението в тонове активно вещество се екстраполира до 100%.

Данни за антимикробната резистентност

При продуктивни животни представителният характер на извършеното вземане на проби и приемането на методики за определяне на АСТ улесниха стандартизираното изследване на взаимовръзките между АМС и АМР в различните докладващи държави. Същевременно Решение за изпълнение 2013/652/ЕС на Комисията е насочено само към основните популации от продуктивни животни и някои комбинации бактерии/животински популации се изследват и докладват на доброволна основа. В много случаи това означава, че данните са достъпни само за някои държави и поради това не може да се установи смислена корелация с изчисления за настоящия доклад подход. Освен това за *Salmonella* spp. ограниченото разпространение в животинската популация води до липса на изолати за изследване за резистентност. Това ограничава броя на държавите, в които има достатъчно данни (т.е. броят на двойките данни, налични за анализа на корелацията).

Някои популации, като домашни любимци, овце и млекодайки крави, не са обхванати от нормативно установения мониторинг на АМР при животните. Домашните любимци могат да обменят бактерии с членове на семейството и други, тъй като те са в тесен контакт с хората. Освен това правната рамка относно употребата, която изключва използването на антимикробни средства, която не съдържа максимално допустими граници на остатъчни вещества при продуктивни животни позволява използването на антибиотици „извън предписанието в етикета“ при домашни любимци, като се използва каскадният подход. Продуктивните животни, които не са обхванати от мониторинга на резистентността, все още са включени в данните за АМС (продажбите), които могат да окажат въздействие върху взаимовръзката, изследвана между АМС и АМР при животните. В някои случаи този ефект не трябва да се подценява – например по

отношение на употребата на цефалоспоринови от трето и четвърто поколение, които са често срещани при млекодайно направление крави в много страни.

Взаимовръзката с гените, кодиращи АМР и въпросът за придобиване на комбинирана резистентност към някои или всички антимикробни средства в рамките на даден антимикробен клас са фактори, които увеличават сложността на този вид анализ. Следователно анализът не се опитва да оцени АМС и АМР при продуктивни животни и хора за всички налични комбинации от антимикробни средства и бактериални микроорганизми, а се съсредоточава върху определени комбинации, представляващи интерес, за които има достатъчно данни.

Наличните данни за АМР при бактериалните изолати от месо от продуктивни животни не са взети предвид в контекста на настоящия доклад. Мониторинга на месото е задължителен само за някои бактериални патогени. Поради това данните са сметени за недостатъчни за извършване на пълен анализ. За разлика от бактериалните изолати, взети от чревната флора на здравите животни преди клане, бактериалните патогени в месото, могат допълнително да бъдат повлияни от производствените процеси (може да бъде повлияна бактериалната жизнеспособност и бактериалното натоварване в храните). Освен това сред източниците на бактериални патогени в месото са не само животните, но и операторите в производството, както и средата, в която месото е разфасовано или съхранявано. Може да има и кръстосано замърсяване между месата с произход от различни източници. Месото може да е местна продукция и/или вносно месо или внос от трети страни. Поради това е от съществено значение да се направи разграничение между тези източници за по-добър и по-информативен анализ на АМР при бактериите в месото във връзка с АМС при животните, тъй като между държавите може да има разлики в експозицията на антимикробни средства.

Сравненията между АМР при съответните бактериални изолати от продуктивни животни и хора могат да бъдат проверени чрез разликата при пробовземането за двата сектора. Данните за АМР при човешки изолати се основават на изследване на клинични изолати. Тези изолати се тестват предимно за насочване на лечението и изборът на изолати е силно повлиян от диагностичната стратегия. Минималните инхибиторни концентрации се оценяват въз основа на клиничните крайни точки. За настоящия доклад това е приложимо за инвазивните изолати *E. coli* от хора. За *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. резултатите от *AST* се тълкуват с помощта на *ECOFF* или се съгласуват тясно с *ECOFF*. При продуктивни животни се прилага единна хармонизирана схема за вземане на проби въз основа на законодателството на ЕС и тълкуването на резистентността чрез използване на *ECOFF*. Пробите и изолатите не произхождат от клинични случаи, а от произволно избрани, вероятно здрави животни и популации.

Данните от АМР за *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. като цяло са пряко съпоставими между двата сектора, тъй като критериите за оценка са сходни. За разлика от това, констатациите за *E. coli* са по-малко, с разлика от едно до четири разреждания, в зависимост от антимикробните средства, между *ECOFF* и клиничните гранични стойности, използвани в секторите.

Данни за АМР на инвазивни изолати *E. coli* от човешки инфекции са сравнени с АМР при първични непатогенни индикаторни коменсални изолати *E. coli* от здрави продуктивни животни. Наблюдавани са разлики в АМР от клинични и неклинични изолати *E. coli* от животни (домашни птици и говеда). Тези разлики обаче не са систематични – т.е. за някои животински/антимикробни субстанции/бактериални комбинации резистентността е по-висока при неклиничните изолати, докато при други, взети от същите популации, се наблюдава обратното. Без характеризирани на бактериите от двете популации, включващи както класически методи (напр. определяне на

серотипа), така и молекулярно характеризиране на гените на резистентността, всяка очевидна връзка между двете популации във връзка с АМР е трудна за оценка.

Около две трети от данните за човешки изолати *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. са от националните референтни лаборатории за обществено здраве (NPHRL). Тези данни невинаги представляват представителен подбор за *Salmonella* и *Campylobacter* инфекции в страните, тъй като само няколко държави предоставят всички изолати за изследване в централна референтна лаборатория. Няколко държави също така съсредоточават изследванията си върху серотиповете на *Salmonella* с особено тревожни модели на резистентност (напр. високо ниво на флуорохинолонова резистентност). Поради тази причина, както и за да се отчетат разликите в моделите на резистентност при *Salmonella* сероварите, са извършени отделни анализи за двата основни серовара на *Salmonella* - *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*, включително неговия монофазен вариант, когато това е възможно. Броят на съответните животински изолати обаче често е ограничен поради ефективните програми за контрол на *Salmonella*, особено при домашните птици.

При сравняване на резултатите от настоящия доклад с тези на *JACRA I* и *II* трябва да се вземат предвид промените в събирането на данни. Що се отнася до данните за животните, промените са направени основно между 2013г. и 2014г., когато влезе в сила Решение за изпълнение 2013/652/ЕС на Комисията. От 2014г. насам в базата данни за животните не е настъпила значителна промяна.

И в заключение, за да се включат възможно най-много данни, по-специално за *Salmonella* spp. и съответните сероари, са определени най-малко десет изолати, изследвани за този вид бактерии и заедно с комбинация от антимикуробни средства за държава и година. Такава ниска граница е чувствителна към случайни вариации, което може да е довело до големи вариации в пропорцията на нечувствителните изолати.

Екологични данни и екологичен анализ

Настоящият доклад предоставя интегрирано многовариантно екологично проучване на наличните данни за АМС и АМР при бактериалните изолати от хора и продуктивни животни, предоставено от общеевропейските програми за наблюдение/мониторинг. В доклада е проучено въздействието на консумацията на антимикуробни средства в секторите както на хората, така и на животните върху появата на АМР в избрани патогенни и непатогенни бактерии през 2016, 2017 и 2018г. В същото време данните са използвани за изследване на АМР при хората във връзка с АМС при животните. Както АМС, така и появата на АМР са разгледани на равнище популация, независимо дали са животни или хора, във всяка държава и след това са сравнени между отделните държави.

Потенциалните преки връзки между АМС при хората и АМР при животните не са разгледани в настоящия доклад. Изследването на тази връзка в идеалния случай би изисквало данни, свързани с конкретен бактериален организъм, срещаш се при хора, където бактерията е изложена на АМС, с допълнителното условие, че тази бактерия е сравнително често придобивана от животни. Тъй като данните, свързани с такива ситуации, понастоящем не са налични, този анализ не е извършен.

Въпреки че екологичните проучвания са особено полезни за генерирането на хипотези, те не могат да установят причинно-следствената връзка, независимо колко силни са взаимовръзките и корелацията между изследваните параметри, тъй като критериите не са изпълнени.

Статистическите параметри на екологичните анализи са вариабилни – т.е. данни по държави, които се характеризират с изключително високи или ниски стойности на

АМС или АМР. Те могат да окажат значително въздействие върху резултатите, тъй като логистичната регресия може да бъде чувствителна към такива флуктуации. Когато се счете за целесъобразно, са извършени анализи на чувствителността. Разпределението на страните в графиките на потреблението спрямо резистентността не предоставя подробности за епидемиологията или основните причини за наблюдаваните разлики, но те представляват отправна точка, която може да бъде полезна като инструмент за стимулиране на съответните изследвания.

Присъщи характеристики на използваните статистически методи

Частично моделиране PLS-PM

Наборите от данни, анализирани в едновариантния и мултивариантния анализ, не са абсолютно еднакви. Мултивариантният анализ включва данни за АМР при бактериалните изолати от животни за 2017г. и 2018г. и съответните сборни данни или данни за АМР при бактериалните изолати от хора. За разлика от резултатите от едновариантните анализи, тези за многовариантните модели не могат да бъдат изразени като коефициенти, тъй като PLS-PM се основава на линейна оценка на връзката между латентните променливи.

Pls-PM е избран да извършва многовариантни анализи, тъй като позволява представяне и отчитане на биологичните познания за сложните връзки между данните от АМС и АМР, както е показано на фигура 1. По отношение на АМР в бактериални изолати от хора, АМС при животни може да се разглежда като пряка или индиректна независима променлива – във втория случай – чрез въздействие върху АМР при бактериалните изолати от продуктивни животни, които евентуално впоследствие се предават на хората. *Pls-PM* също е особено подходящ, когато има мултиколинеарност между независими променливи и малко наблюдения във връзка с броя независими променливи. В рамките на настоящия доклад, предвид силата на взаимовръзките, малкия брой независими променливи и ниската сложност на мрежата от връзки, някои други модели също са включени в анализа. В такива случаи не е включена оценка на доверителните интервали. При тълкуването на резултатите от многовариантния анализ следва да се има предвид ограниченият брой наблюдения.

Многовариантният анализ следва да се разглежда както като структурно представяне, така и като оценка на взаимовръзките, които могат да бъдат проучени между всички налични данни чрез латентни променливи. Многовариантните модели определят както значимостта, така и степента на взаимовръзките между АМР при бактериите, човешки изолати и i) АМС при хората (като комбинация от данни за консумация в общността и в болниците) и ii) АМР в бактериални изолати от продуктивни животни (като комбинация от данни за АМР при прасета и домашни птици), като същевременно се отчита въздействието на АМС върху животните (като комбинация от данни за АМС при прасета и др.). Не всички потенциални взаимовръзки са разгледани самостоятелно.

Моделите на *PLS-PM* оценяват връзките между АМР при бактериалните изолати от хора и съответните АМС и АМР при бактериални изолати само от свине и домашни птици (и АМР при бактерии от домашни птици само за *C. jejuni*). Тъй като АМС и АМР при други животински видове, както и АМР в други резервоари, също могат да играят роля, резултатите от моделите на *PLS-PM* са опит да се оцени относителното влияние на параметрите, разгледани в анализа. Поради това те не следва да се тълкуват като разбираем преглед на детерминантите на АМР при бактериите от хората.

Други фактори, влияещи върху интерпретацията на резултатите

Консумация на антимикробни средства

Значителната употреба на антимикробни средства при хора и животни се различава (приложение А1.1). На ниво общност, пероралните лекарствени форми са най-често срещаните. При продуктивни животни най-често използваната лекарствена форма е перорална суспензия, като лекарствените форми се дават на групи животни. Такива групи могат да бъдат малка част от популацията, или големи групи, включващи всички животни от вид в едно стопанство. Трябва да се вземе предвид и факта, че продължителността на живота на животните, отглеждани за клане, е кратка.

Анализите, извършени в настоящия доклад, използват наличните данни от държавите от ЕС/ЕИП и други докладващи държави. Корелациите, открити за *E. coli*, както и за *S. jejuni* и свързаните с тях антимикробни средства при домашните птици, обикновено са много по-силни, отколкото за *Salmonella* spp., където статистически значимите взаимовръзки са рядко откривани. Разпространението на *Salmonella* spp. и специфични серовари варира значително между изпитваните популации. В повечето страни разпространението на *Salmonella* spp. не е повсеместно, за разлика от *E. Coli*, която е често изолиран патоген, и *S. Jejuni*, която пък е изключително често срещана при видовете домашни птици. По този начин може да има държави с висока или ниска степен на АМС в даден сектор от животновъдството, но липса на обща експозиция на прицелните бактерии поради ограничената им поява. Първият доклад на *JACRA* засяга подробно тези аспекти, и по-специално ролята на клоналното разпространение на резистентни бактерии, което често е значимо при *Salmonella* spp. Проучването на взаимовръзките между АМС и АМР за *Salmonella* spp., вероятно трябва да бъде разгледано по-подробно.

Клонално разпространение

Глобалното разпространение на специфични клонинги с антимикробно резистентни гени е описано при *E. coli*, отговорни за чревни и други инфекции, както при хората, така и при животните. *Escherichia coli* мултилокусен секвенционен тип ST131 (MLST) е най-често срещаният патогенен клонинг, който се изолира при хора (инфекции, придобити от общността и вътреболнични инфекции), домашни любимци, домашни птици и понякога при други продуктивни животни. Една от характеристиките на този клонален щам е придобиването на антимикробна резистентност, главно към разширения спектър цефалоспорини, обикновено чрез производството на СТХ-М бета лактамази и често към флуорохинолоните. Наскоро също е установена резистентност на карбапенем и колистин в *E. coli* ST131. Други клонални комплекси на *E. coli* включват STc12, STc14, ST410 с различен процент на антимикробна резистентност.

При *Salmonella* клоналното разпространение е често срещано и приложението на антимикробни средства в животновъдството, а вероятно и при хора, изглежда улеснява разпространението на частично резистентни клонинги. Някои примери за клонални линии с модели на АМР, пораждащи безпокойство, са монофазният *S. Typhimurium* DT193, силно резистентен на ципрофлоксацин и мултирезистентен *S. Kentucky* ST198 и произвеждащ *ESBL S. Infantis*. Докато първият клонинг е свързан предимно със свине, вторите два са свързани с домашни птици, като и трите са сред най-честите серовари при човешки инфекции в ЕС/ЕИП.

За *Campylobacter* клоналното разпространение преди това не се е считало за проблем, но това по-скоро може да отразява липсата на методи за изпитване, способни да разграничават видовете бактерии *Campylobacter*. С въвеждането на пълен геномен секвентен анализ като изключително мощен молекулярен инструмент е установено голямо генетично разнообразие в *Campylobacter*, въпреки че е установено, че някои секвенции или клонални комплекси също са по-често срещани както при хората, така и при животни (предимно домашни птици) или в околната среда. Все още обаче трябва да се проучи трансграничното разпространение на такива видове.

Клоналното разпространение на резистентни бактерии може да повлияе на анализа на взаимовръзката между употребата на антимикробни средства и резистентността в екологичните проучвания.

Заклучения

Това е първият път, когато **средноизчислената стойност на АМС за населението на ЕС/ЕИП при хората като цяло надвишава АМС при продуктивните животни**, когато се измерва в mg/kg биомаса. **АМС при продуктивни животни е намаляла** в много държави, което води до **по-ниска обща стойност**. Това показва, че **предприетите на национално равнище мерки за намаляване на АМС при продуктивни животни са оказали положително въздействие**. Наблюдава се общо намаление на изчислените спрямо населението на ЕС/ЕИП АМС и при хората за същия период от време, когато се измерва в ДДД на 1000 души на ден, включително всички 30 държави от ЕС/ЕИП.

Много от наблюдаваните корелации между АМС и АМР в рамките на секторите или между тях отговарят добре на настоящите познания за епидемиологията на АМР и инфекциите, свързани с изследваните бактериални патогенни видове. Въпреки това описаните ограничения следва да се вземат предвид при тълкуването на констатациите.

В екологичните анализи, като например представените в настоящия доклад, констатациите следва да се разглеждат като хипотези за последващо изпитване чрез целенасочени изследвания или усъвършенстване на данни, които биха могли да дадат по-добри обяснения в някои случаи. За *E. coli* е наблюдавана **положителна корелационна връзка между АМС и АМР** в почти **всички класове антимикробни средства**, като данните са докладвани и за двата сектора. **Положителните връзки между АМС и АМР често се срещат и при *C. jejuni*, особено в животинския сектор**, но не и при *Salmonella*. Това отчасти се обяснява с обикновено по-големия набор от данни, налични за *E. coli* и *C. jejuni* в сравнение със *Salmonella*. Освен това фактори, различни от АМС, влияят на появата на резистентност. За някои серовари на *Salmonella* разпространението на устойчиви мултирезистентни клонинги е важно в епидемиологията и това оказва въздействие върху оценката на взаимовръзките между АМС и АМР. **По-добро разбиране на относителната важност на разпространението на резистентни клонинги и/или влиянието на АМС могат да се направят, ако данните за генотипната резистентност и молекулярното типизиране на щамовете са налични** за анализ. Това също така като цяло ще допълни анализите на взаимовръзките между АМР при продуктивните животни и при хората. За типичните за храните бактериални видове, *Salmonella* и *Campylobacter* пътуването и търговията с храни също могат да повлияят на резултатите от анализите.

Най-последователната **положителна връзка между АМР при бактериалните изолати от продуктивни животни и АМР при бактериални изолати от хора** е установена за *Campylobacter spp.* Това вероятно е следствие от факта, че *Campylobacter spp.* се среща при продуктивни животни и причинява инфекции, пренасяни чрез храна

при хората. Липсата на последователност в резултатите за *Salmonella spp.*, друга бактерия, която се пренася чрез храната, най-вероятно се дължи на разликите в моделите на резистентност на сероварите на *Salmonella* и клоналното разпространение на някои щамове в цяла Европа.

Налице е разлика между изследваните антимикробни класове по отношение на значимите връзки, наблюдавани между АМС и АМР. Например, има много значими наблюдения за флуорохинолоните и по-малко за цефалоспорици от трето и четвърто поколение. Това може да отразява разликите в начина, по който се използват съответните класове, или разликите в епидемиологията на факторите, определящи резистентността, или и двете.

Както и в предишни доклади на *JACRA*, пълната чувствителност към стандартизирана група от антимикробни класове показва статистически значима отрицателна връзка с общата АМС при продуктивни животни. И двата параметъра (пълна чувствителност и обща АМС) показват големи различия между държавите. Това предполага, че мерките за насърчаване на разумната употреба следва да обхващат всички използвани класове антимикробни средства, за да се вземе предвид потенциалното въздействие на ко-селективността на АМР. В настоящия доклад няма подобен анализ за данните от хора, тъй като липсват подходящи данни. В бъдещи доклади анализът, при който се използва хармонизиран списък на веществата за животни и хора, би могъл да улесни анализите относно въздействието на общата употреба на антимикробни средства при хората и продуктивните животни върху АМР при хората.

Многовариантният анализ се оказва полезен подход за оценка на статистическата значимост и относителната здравина на взаимовръзките между появата на АМР при бактериалните изолати от хора и АМР при бактериалните изолати от продуктивни животни, и АМС както при животните, така и при хората. За разлика от втория доклад на *JACRA*, този трети доклад включва многовариантен анализ за допълнителни антимикробни класове и в много случаи включва и данни от по-голям брой държави. Това затруднява прякото сравнение с резултатите от втория и третия доклад на *JACRA*, но когато е приложимо, резултатите като цяло са последователни.

Понякога многовариантният анализ е неосъществим или нерелевантен поради липса на данни или липса на АМС (напр. данни от АМР за колистин или тетрациклин за *E. coli* при хора, липса на АМС на карбапенеми при животни). Анализът показва, че относителната сила на взаимовръзките между консумацията и резистентността в рамките на човешкия сектор и между консумацията при продуктивни животни и резистентността при бактериалните изолати от човека може да се различават значително. Тълкуването на резултатите и анализите понякога се усложнява от наблюдаваната корелация между АМС при продуктивни животни и хора (флуорохинолони и аминопеницилини), тъй като това затруднява разграничаването между ефекта от АМС при продуктивните животни върху АМР при хората и директния ефект на АМС при хората върху АМР при хората.

Други фактори, които могат да бъдат взети предвид при многовариантният анализ, са резистентността към други антимикробни средства (ко-резистентност) и потенциалните ефекти от селективния натиск върху ко-резистентността чрез използването на други антимикробни средства. Допълнителни фактори, ако има такива, биха могли да бъдат: информация за пътничкопотока на хора, прехвърляне на пациенти между хосписи, внос и търговия с храни, храни от неживотински произход, търговия с живи животни както между държавите, така и на месно ниво, както и излагане на животни или хора на резистентни бактерии чрез околната среда.

За първи път петте основни ключови показателя, определени от ECDC, ЕОБХ и ЕМА, са представени за всяка държава съобразно подхода „Едно здраве“. Тези показатели са ключови параметри за наблюдение на тенденциите в цялостната АМС и АМР както при хората, така и при продуктивните животни.

Наличието на по-подробни и изчерпателни данни за АМС би позволило по-прецизни анализи във връзка с данните за АМР и би направило съответните резултати по-надеждни. За предпочитане е данните за АМС да се събират, така че да е възможен анализ за съответните подгрупи (например АМС в болничния сектор спрямо общността за всички държави от ЕС/ЕИП), или АМС в категориите животни, за които има вероятност да бъдат изложени на антибиотична терапия (свине майки и бозаещи телета, прасета за клане, телета, кокошки носачки, бройлери и пуйки). Въвеждането на задължителен мониторинг на АМР при животните също ще осигури още по-надеждни данни за анализ.

В предишните доклади на JIACRA са отбелязани значителни подобрения на съществуващите системи за мониторинг и някои от тези препоръки остават в сила. Системите, от които се извличат данните, са проектирани за други основни цели и липсата на данни в един сектор очевидно ограничава възможностите за анализ от гледна точка на подхода „Едно здраве“. Въпреки че различните системи за наблюдение и мониторинг на АМС и АМР служат за различни първични цели, агенциите продължават да работят за по-нататъшно хармонизиране и интегриране на надзора в различните сектори, за да се разбере по-добре връзката между потреблението и резистентността. Мониторингът на АМР може да включва също така животински патогени, коменсална флора както от здрави хора, така и от хора с инфекция, както и информация за произхода на животните, особено когато вносът може да повлияе на появата на АМР.

Като цяло констатациите сочат, че по-нататъшните действия за намаляване и подобряване на АМС ще окажат благоприятно въздействие върху появата на АМР. Това подчертава необходимостта от насърчаване на разумната употреба на antimicrobials средства и контрола върху инфекциите и превенцията както при хората, така и при продуктивните животни. Все още високите нива на АМС и АМР, докладвани както при продуктивни животни така и при хората от няколко държави, показват, че следва да се засилят мерките и действията за справяне със ситуацията.

Използвана литература:

- *Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA JIACRA III 2016-2018 - European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA) - <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6712>*
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/fwd-net>
- https://ec.europa.eu/food/animals/traces_en#:~:text=TRACES%20is%20the%20European%20Commission's,animals%20and%20certain%20animal%20products.
- https://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/en/apro_anip_esms.htm
- *Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries - https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/trends-sales-veterinary-antimicrobial-agents-nine-european-countries_en.pdf*
- *ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing*

animals - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc/efsa/ema-first-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial>

- ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32625542/>
- <https://www.elsevier.es/en-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-how-measure-monitor-antimicrobial-consumption-S0213005X13701289>
- <https://www.who.int/bulletin/volumes/97/1/18-227348.pdf?ua=1>
- Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans – FeiyangMaa, ShixinXub, ZhaoxinTanga, Zekun Lic Lu Zhang
- Monitoring and surveillance of antimicrobial resistance in bacteria from healthy food animals intended for consumption – FAO - <http://www.fao.org/3/ca6897en/CA6897EN.pdf>

Изготвил:

Красимира Захариева,

Главен експерт в дирекция ОРХВ