Кратко описание на системите за наблюдение, предоставящи данни за този доклад; Методологични съображения и включени данни; Потребление на антимикробни средства при хора и продуктивни животни

3. Кратко описание на системите за наблюдение, предоставящи данни за този доклад

Европейският орган за превенция и надзор върху заболяванията (ECDC) има мандат да събира и анализира данни и информация за възникващите заплахи в областта на общественото здравеопазване и начините за справяне с тях, с цел защита на общественото здраве в Европейския съюз, съгласно Регламент 851/2004/ЕО. Данните, включени в този доклад относно възникването на резистентност при хора, са получени от две мрежи за наблюдение - Европейската мрежа за наблюдение на антимикробната резистентност (EARS-Net) и мрежата за докладване на хранителни и водни заболявания и зоонози (FWD-Net). Данните относно потреблението на антимикробни средства при хора са получени от Европейската мрежа, която следи за това (ESAC-Net).

Въз основа на член 33 от Регламент (ЕО) №178/2002, Европейският орган за безопасност на храните (EFSA) отговаря за проучването на данни за зоонозите, антимикробната резистентност (AMR) и хранителните взривове, събирани от държавите членки, в съответствие с Директива 2003/99/ЕО и за изготвяне на обобщен доклад с резултатите за ЕС. Що се отнася до данните за AMR, в сътрудничество с ECDC ежегодно се изготвя специален обобщен доклад на ЕС относно AMR. Докладът включва данни, свързани с възникването на AMR, както в изолати от животни, така и в храни, събрани в рамките на Директива 2003/99/ЕО и в изолати от хора, получени по мрежата FWD-Net, координирана от ECDC.

Основната отговорност на Европейската агенция за лекарствата (EMA) е защитата и насърчаването на общественото здраве и здравето на животните, чрез оценка и надзор на лекарствените продукти за хуманна и ветеринарна употреба. Проектът ESVAC бе стартиран от агенцията през септември 2009 г., след искане от страна на ЕК за разработване на хармонизиран подход за събиране и докладване на данни за консумацията на антимикробни агенти при животни от държавите членки. Докладите на ESVAC съдържат данни за употребата на ветеринарни антимикробни агенти от държавите членки на ЕС и страните от Европейското икономическо пространство (ЕИП), предоставени по стандартизиран протокол и образец.

3.1. Наблюдение на потреблението на антимикробни средства при хора

3.1.1 Описание на събраните данни

ESAC-Net е продължение на предишния проект ESAC и представлява европейска мрежа от национални системи за наблюдение, координирани от ECDC, предоставящи

независими референтни данни за АМС във всички държави членки на ЕС, както и в страните от от ЕИП, Исландия и Норвегия. Той събира и анализира данните от АМС в общността (от първичната помощ и от болниците).

Антимикробните препарати се групират според тяхната анатомична, терапевтична и химична (АТС) класификация. Трите основни категории антимикробни средства, разглеждани в ESAC-Net, са антибактериалните средства за системна употреба (АТС група J01), антимикотичните и антифунгиалните (J02 и D01BA), както и антивирусните средства (J05). В настоящия доклад са включени само антимикробни средства, които са "антибактериални за системна употреба" (АТС J01).

Има две възможности за докладване на данни от ESAC-Net към ECDC:

- предпочитаната стандартна опция, т.е. отчитане на националните АМС данни на ниво лекарствени продукти, изразена като брой продадени или изплатени от здравната каса опаковки. За тази цел е необходим валиден национален регистър на наличните антимикробни средства (данни от националния регистър);
- "лека" версия, когато например данните от националния регистър не са налични, отчитане на обобщени количества за ДДД (определени дневни дози) на 1000 жители и на ден от националните данни за АМС на ниво активна субстанция АТС

Освен това ESAC-Net насърчава участниците да отчитат данни по възрастова група, пол и лицето което е изписало лекарствата, както и да докладват ежегодно данните за АМС, разпределени по тримесечие, вместо по години. Повечето държави отчитат данни за продажбите, една трета от държавите отчитат данни за възстановяване на разходите и няколко съобщават, както данните за продажбите, така и данните за възстановяването на разходите за закупуването им.

Данните се качват в базата данни на Системата за епидемиологично наблюдение (TESSy) и се използват за докладване след процес на валидиране и окончателно одобрение от националните контактни точки на ECDC, определени от докладващите страни. Докладващите страни могат по всяко време да качват или коригират данни в системата (TESSy). За текущия отчет използваните данни са тези, качени в TESSy на 1 февруари 2017 г.

ECDC изготвя годишен анализ на тенденциите в цялостната АМС и от различните АТС групи и прави сравнения между страните. Общественият достъп до информация за АМС в Европа се предоставя чрез интерактивна база данни ESAC-Net и обобщен доклад на ЕС за АМС.

3.1.2 Силни страни на системата

ESAC-Net събира данни от 30 държави членки на ЕС и ЕИП. За повечето от тези държави беше отчетено цялостното национално потребление. Качеството на данните от АМС също зависи от вида на наличните за дадения сектор данни. За повечето от

тези държави, мрежата ESAC-Net може да прави разлика между АМС данните за обществено потребление (първичната помощ) и тези от болниците.

Данните, получени чрез стандартната опция на протокола за отчитане, са много ценни. Първо, степента на детайлност на тези данни (пълен регистър на продуктите), позволява по-качествена проверка на предоставените данни за потреблението. Второ, дава възможност за извършване на проучвания за броя на използваните опаковки, за да се оцени броят на предписанията или подробните анализи (като например анализ на наличността на продукти или промени в съдържанието на продуктите).

Стандартизираният протокол за докладване е от съществено значение за осигуряване на съпоставимост с данните, получени от други мултинационални мрежи за наблюдение. Регионалното бюро на СЗО за Европа, създаде АМС мрежа, която обхваща 18 южно и източноевропейски страни. Централата на СЗО наскоро разработи опростен протокол за наблюдение на АМС в рамките на Глобалния план за действие на СЗО за AMR (WHO, 2016). Протоколите за надзор са приведени в съответствие с протокола ESAC-Net и могат също да помогнат за генерирането на сравними данни за АМС извън ЕС в бъдеще.

3.1.3 Пречки за сравняване на данните

За ESAC-Net страните предоставят данни за продажбите на медикаменти и /или възстановяване на пари за закупени лекарствени средства, които имат своите ограничения. Основното ограничение за възстановяването на данните е, че те не включват антимикробни средства, отпускани без рецепта, както и невъзстановени предписани антимикробни средства (например антимикробни средства, предписани от частни здравни системи).

Страните в две различни години могат да предоставят различни видове данни или отчети от различни източници на данни, което би могло да доведе и до отклонение в отчетените равнища на потребление. Сравнително малък е броя на страните, които всяка година променят доставчика на данни и /или видовете данни.

ESAC-Net отчита потреблението поотделно за общността и за болничния сектор, но някои страни, които не са в състояние да разделят данните според сектора на здравеопазването, съобщават общите стойности от двата сектора заедно (като общо потребление). Тъй като цялостното потребление в общността е показало, че представлява около 90% от общото потребление (изразено в ДДД на 1000 жители и на ден и докладвано за групата ATC J01), ESAC-Net отчита общото потребление в общността за тези държави, които не са в състояние да разделят данните. За тези страни данните за общността са надценени и антимикробните средства, които обикновено се използват в болниците, ще бъдат докладвани в сектора на обществото; По този начин моделът на потребление ще бъде малко по-различен от този, който се наблюдава в страните, предоставящи отделни данни за общността и болниците.

Въпреки че всички страни са в състояние да докладват данни за АМС (за общественото потребление) през периода 2013-2015 г., се оказа, че пет държави не могат да отчитат

данните за болничния сектор, тъй като не разполагат със система за наблюдение за събиране на данни от този сектор.

В края на краищата, ESAC-Net отчита потреблението в болниците, използвайки цялото население, като знаменател, а не болничната активност за показател, като например броя на приетите за лечение или пациенти за легло, които може да са напълно несъпоставими по отношение на тенденциите.

3.1.4 Действия за подобряване на системата

За да се подобри отчитането на АМС в болниците, ESAC-Net разработва болнично наблюдение на АМС. Това наблюдение ще позволи на страните, които понастоящем не отчитат данни за болничния сектор, да направят това в бъдеще. Освен това, данните за потреблението ще бъдат събрани по вид на болницата, както и по показател за болничната активност, за да се свърже потреблението с действителната болнична дейност.

ESAC-Net цели да се съобрази с дългосрочната стратегия за наблюдение на ECDC за периода 2014-2020 г., която има за цел подобряване на рутинните резултати от наблюдението. То включва възможност за повторно онлайн използване на съдържанието на базата данни от ESAC-Net (публичен Атлас на инфекциозните болести на ECDC), което може да замени големи части от дългите доклади за наблюдение. Тези доклади от своя страна ще бъдат по-кратки и ще се съсредоточат повече върху тълкуването на данните, имащо отношение към общественото здраве.

3.2. Надзор на потреблението на антимикробни препарати при животните, отглеждани за производство на храни

3.2.1. Описание на събраните данни

Проектът ESVAC, координиран от EMA, събира хармонизирани данни за общите продажби на антимикробни ветеринарни лекарствени продукти (VMPs) на ниво опаковки от повечето държави членки на ЕС, а също и от Исландия, Норвегия и Швейцария. Данните за продажбите се събират от различни национални източници (търговци на едро, титуляри на разрешение за пускане на пазара, фуражни заводи и аптеки) и данните, представени от антимикробния клас или подклас, съгласно класификационната система за анатомични, терапевтични, химически показатели и видове животни (ATCvet).

Данните се качват в базата данни на ESVAC, подлежат на стандартизиран процес на валидиране и окончателно одобрение от основните национални точки за контакт на ESVAC. Докладващите страни могат по всяко време да качват или повторно да качват данни в базата данни на ESVAC, например за корекция. За настоящия доклад данните, използвани за изчисляване на прогнозираното потребление по видове, представляват данните, които са налице в базата данни на ESVAC на 1 февруари 2017 г. Данните,

описващи общото потребление, представляват наборът от данни, качени в базата данни на ESVAC, до 1 декември 2016 г.

При анализа на данните продуктите, заготвени като таблетки, които се използват почти изцяло за домашни любимци, се отчитат отделно. Останалите продукти се използват основно за животни, отглеждани за производство на храни, а данните за тези продукти се използват за анализите, представени в настоящия доклад.

За да се нормализират данните за продажбите за животинската популация, която може да бъде подложена на лечение с антимикробни агенти, се използва единица за коригиране на популацията (PCU), като заместител на размера на животинската популация, изложена на риск от лечението. Тази единица (PCU) е чисто техническа и се използва само за измерване и оценка на продажбите, коригирани спрямо животинската популация в отделните страни (1 PCU = 1 кг от различни категории животни и заклани животни). Използваните източници на данни и методологията за изчисляване на PCU са подробно описани в допълнение 2 към доклада на EMA "Тенденции в продажбите на ветеринарни антимикробни агенти в девет европейски държави: 2005-2009 г. (EMA / ESVAC, 2011 г.).

Основният показател, приложен в настоящия доклад, за изразяване на общите продажби и по клас/подклас на ветеринарномедицинските антимикробни средства (ВМП) е mg активна съставка, нормализирана чрез единицата за корекция на популацията (mg/PCU): количество продадено в тонове x 10^9, разделено на PCU в kg.

Тъй като ВМП обикновено се предлагат на пазара за повече от един вид животни, данните за продажбите като такива не предоставят информация за продажбите по животински видове. Поради това за целите на настоящия доклад са изчислени техническите извлечени прогнози за свине и птици (вж. Точка 4.4).

3.2.2. Силни страни на системата

Данните за продажбите на ESVAC обхващат 26 държави членки на ЕС и две държави от ЕИП за 2013 г., а за 2014 г. и 2015 г. тази цифра нараства до 29, включително и Швейцария, като обхваща данни и от лечебниците за животни. Стандартизираният протокол за докладване на ESVAC и шаблонът за събиране на данни са от съществено значение, за да се гарантира, че хармонизираните данни се събират от участващите държави. Уеб базираната доставка на данните в базата данни за продажбите на ESVAC гарантира, че те са стандартизирани и ESVAC-Business Intelligence (BI) гарантира, че данните се изчисляват по стандартизиран начин от броя на опаковките до теглото на активното вещество в съответствие с ESVAC Протокол за продажби. За да подкрепят валидирането на данните от EMA, както и от държавите членки, стандартните доклади, предназначени за валидиране, се изготвят от ESVAC-BI.

3.2.3. Пречки за сравняване на данните

Данните за националното потребление на антимикробни агенти (числител) обхващат всички животински видове, отглеждани за производство на храни, включително коне. Това означава, че животинската популация "изложена на риск" от лечението с

антимикробни средства (знаменател), включва всички видове, от които се произвеждат храни. Консумацията на антимикробни средства от различните животински видове варира значително. Например, употребата на антимикробни средства при екстензивно отглежданите овце и кози е обикновено е ниска, докато при интензивно отглеждани телета може да бъде значителна. Следователно, тълкуването на тези данни следва да отчита разпределението на стойността на PCU между видовете в различните страни. Трябва да се подчертае отново, че PCU представлява само техническа единица за измерване, а не реална стойност за животинската популация, която потенциално би могла да бъде лекувана с антимикробни средства.

3.2.4 Действия за подобряване на системата

Дискусиите с държавите участнички в ESVAC за подобряване на качеството на данните се осъществяват непрекъснато, главно чрез процеса на валидиране, както е описано в раздел 3.2.2, но и по време на годишните срещи на мрежата. Допълнителни подробности за развитието на дейността на ESVAC са предоставени в документа ESVAC: Визия, стратегия и цели 2016-2020 (EMA / 326299/2015) (EMA / ESVAC, 2016a).

3. Надзор върху антимикробната резистентност при хората

3.3.1 Надзор върху антимикробната резистентност при бактерии от хора чрез FWD-Net

3.3.1.1. Описание на събраните данни

FWD-Net понастоящем обхваща наблюдението върху 18 заболявания, които възникват при хората, чрез консумацията на храна или вода или контакт с животни: антракс, ботулизъм, бруцелоза, кампилобактериоза, холера, криптоспоридиоза, ехинококоза, гирдиаза, хепатит А, лептоспироза, салмонелоза, шигелоза, токсоплазмоза, трихинелоза, тифоидна/ паратифоидна треска, инфекция, причинена от вероцитотоксин продуцираща *Escherichia coli* (VTEC) и Shiga токсин продуцираща *Escherichia coli* (STEC), и инфекция с йерсиниоза. Данните за антимикробната резистентност се събират, като част от базата данни, базирана на казуси за салмонелоза и кампилобактериоза, а от 2013 г. насам, като част от молекулярното наблюдение на изолати от *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp*. Комплектът от данни, основани на конкретни случаи, съдържа данни от клинично лечение на пациенти и следователно резултатите се интерпретират по подразбиране, като се използват клинични гранични стойности за оценка на възможностите за лечение. Данните на базата на изолат се представят от националните референтни лаборатории за обществено здраве (NPHRLs), които извършват референтно изследване на изолатите и могат да отчитат действителните резултати от теста за антимикробна чувствителност (AST), като минимална инхибираща концентрация (MIC) или като диаметър на зоната на инхибиране.

Наблюдението се извършва в съответствие с Решение № 1082/2013/ЕС, относно сериозните трансгранични заплахи за здравето, което през октомври 2013 г. отмени Решение №2119/98/ЕО. Събраните данни от ECDC се публикуват ежегодно в "Обобщен доклад на ЕС (EFSA/ECDC,2014) относно AMR в зоонозните и коменсалните бактерии, изолирани от хора, животни и храни от тях", който се изготвя в сътрудничество между ECDC и EFSA.

3.3.1.2. Силни страни на системата

От 2012 г. насам са направени значителни подобрения по отношение на наблюдението на AMR *при Salmonella spp.* и *Campylobacter spp*. За да имат съпоставими данни за AMR върху зоонозните патогени изолирани от хора, между държавите членки на ЕС/ЕИП и за да има данни, събрани от животни и храни, които да са сравними с тях, през юни 2016 г. ECDC публикува "протокол на ЕС за хармонизирано наблюдение на AMR в човешките изолати на *Salmonella и Campylobacter*" (ECDC, 2016a). Протоколът е насочен към националните референтни лаборатории (NPHRLs) и включва целите на надзора в ЕС, антимикробните панели, които трябва да се изследват, методите за изследване и начините за докладване.

Оттогава качеството на данните за AMR се е подобрило значително. Сега се препоръчва само резултати от AST, извършени в NPHRLs, да бъдат докладвани на ECDC и всички лаборатории да участват в изпитването на проби на ECDC по отношение на AST за изолати на *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp*. NPHRLs могат да докладват резултатите, като измерени стойности (MIC или диаметър на зоната в mm), което означава, че събраните критерии за интерпретация могат да се прилагат към събраните данни, съгласно предвидените методи, докато по-рано бяха използвани различни национални и международни клинични критерии. Данните могат също да бъдат категоризирани според епидемиологичните гранични стойности (ECOFF), което улеснява сравнението с данните, събрани от животни и храни. Броят на държавите, които отчитат данни по този начин се увеличава всяка година от въвеждането му през 2013 г. За 2015 г. приблизително 60% от държавите вече отчитат количествени резултати.

През 2013-2015 г. данните за AMR са предоставени от докладващите страни за 16-19% от всички лабораторни случаи на не-тифоидна салмонелоза и 12-18% от лабораторно потвърдените случаи на кампилобактериоза. Като се има предвид, че около 95 000 случая на салмонелоза и 230 000 случая на кампилобактериоза са съобщени на ECDC през 2015 г., данните от AMR предоставят един добър преглед на ситуацията за антимикробната резистентност на равнище ЕС. Броят на държавите членки на ЕС/ЕИП, които докладват данни за AMR за периода 2013-2015 г., е 22-24 за *Salmonella spp*. и 15-19 за *Campylobacter spp.*

3.3.1.3. Пречки за сравняване на данните

Много от нещата, които са били проблематични по отношение сравнението на данните между държавите и секторите в първия доклад на JIACRA, са решени чрез споразуменията, направени в протокола на ЕС и чрез усилията за хармонизиране на

EUCAST. Не всички страни са успели да се придържат към протокола. Няколко страни имат достъп само на национално ниво до клиничното тълкуване на резултатите от теста, докладвани като клинично чувствителни, междинни или резистентни. Чрез комбиниране на клинично междинните и резистентните категории, получената точка на прекъсване в повечето случаи е добре съобразена с ECOFF. По отношение на тествания и докладван антимикробен панел, в някои случаи той отразява по-скоро клиничната практика, отколкото да е скрининг за целите на мониторинга, който може да покаже, че бактериите са резистентни към често използваните антимикробни средства. Представителността на данните, докладвани от NPHRLs, също варира в различните страни, в зависимост от основната причина за отнасяне на изолати към NPHRLs (напр. главно в случай на хранителен взрив, съсредоточаване върху специфични серотипове, само при вътрешно появили се случаи, когато изолатите са трудни за типизиране и т.н.), въпреки че няколко държави изпращат всичките си изолирани видове *Salmonella spp*. към NPHRLs.

3.3.1.4 Действия за подобряване на системата

ECDC планира да обсъди и да постигне съгласие с участниците в програмата FWD-Net, че резултатите от AST трябва да бъдат докладвани за изолати от представителна подгрупа от всички случаи на салмонелоза и кампилобактериоза, открити от националните системи за наблюдение.

3.3.2 Надзор върху антимикробната резистентност в бактериите от хора чрез EARS-Net

3.3.2.1. Описание на събраните данни

Наблюдението на AMR в изолатите от хора бе проведено от държавите-членки в съответствие с Решение № 2119/98/ЕО, за създаване на мрежа за епидемиологично наблюдение и контрол на заразните болести в Общността. За клинични изолати на бактерии от инфекции на кръвообращението и менингит при хората това се извършва от EARS-Net, която е най-голямата обществено финансирана система за наблюдение на AMR в Европа. EARS-Net се основава на мрежа от представители на държавите, съобщаващи рутинни клинични данни AST от националните инициативи за наблюдение на AMR. Данните се отчитат ежегодно на ECDC и произхождат от приблизително 900 лаборатории, обслужващи над 1300 болници в Европа. Данните се докладват от държавите членки на ЕС/ЕИП за следните осем патогенни видове, които се считат за важни за общественото здраве: *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa,Acinetobacter spp., Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium.* Само **инвазивни изолати** [1] (т.е. от кръв и

[1] Инвазивни изолати - в случая това са щамове, които са проникнали в организма и са изолирани от кръв и цереброспинална течност.

цереброспинална течност) са включени в EARS-Net. Антимикробното вещество и патогенните комбинации, които трябва да се докладват, са определени в протокола за докладване на EARS-Net. Данните се отчитат като категоризирани резултати от AST (чувствителни, междинни, резистентни) на базата на отделен (единичен) изолат. Редица страни предоставят количествени резултати.

3.3.2.2 Силни страни на системата

Основна сила на наблюдението на EARS-Net е използването на ясна дефиниция на случаите за инвазивните изолати. Данните от EARS-Net се основават изключително на инвазивни изолати от кръв или цереброспинална течност. Това ограничение предотвратява някои от несъответствията, които иначе възникват от националните различия в дефинициите на клинични случаи, различните рамки за вземане на проби или хетерогенните здравни грижи. Всички 28 държави членки на ЕС, Норвегия и Исландия участват в EARS-Net. По-голямата част от участващите държави имат добър национален обхват и много от участващите лаборатории са докладвали данни за няколко последователни години, което позволява точни анализи на тенденциите.

3.3.2.3. Пречки за сравняване на данните

Тълкуването на резултатите от сравненията между отделните държави следва да се извършва с повишено внимание. Редица фактори могат да доведат до пристрастия, което води до надценяване или до подценяване на процентите на резистентност. Някои от най-важните потенциални източници на пристрастия са разликите в обхвата на населението, методите за вземане на проби, лабораторните практики и капацитета. Освен това, установяването на случаи на пациенти с BSIs е силно свързано с диагностичните навици и процедури и с честотата на вземане на кръвни култури. EARS-Net насърчава използването на клинични точки на прекъсвания на EUCAST. Резултатите, основани на други критерии за интерпретация, използвани от отчетните държави, се приемат за анализ. Някои държави отчитат данни от големи национални системи за наблюдение с високо национално покритие, докато други държави отчитат данни от по-малка група от местни лаборатории и болници. В някои държави наблюдаваното население не е постоянно и може да се промени през годините.

3.3.2.4 Действия за подобряване на системата

Качеството на тестовете за антимикробна чуствителност и процедурите използвани от лабораториите, се измерват непрекъснато, чрез участието им в годишни междулабораторни тестове за външна оценка на качеството (EQA). Участието на лабораториите в тях е важен елемент от системата за наблюдение, целящо поддържане и развитие на способността на лабораториите правилно да определят чувствителността на бактериалните изолати и по този начин да установят сравнимостта на данните, съобщени на ECDC. Друга текуща дейност от голямо значение за качеството на системата за надзор е постепенното прилагане на насоките на EUCAST в страните: в момента само 64% от участващите лаборатории се придържат към насоките на EUCAST. В допълнение, протоколът за докладване на EARS-Net се актуализира

ежегодно, за да се отчетат идентифицираните нужди и непрекъснато да се подобрява качеството на данните.

3.4. Проследяване на антимикробната резистентност при бактерии изолирани от продуктивни животни и от храни

Директива 2003/99/ЕО, относно мониторинга на зоонозите и заразните агенти, причиняващи зоонози, определя общите изисквания за мониторинг и докладване на AMR в изолатите на зоонозните видове *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.,* както и в избрани други бактерии (доколкото те представляват заплаха за общественото здраве), от продуктивни животни и от храни в държавите членки на ЕС. В рамките на мониторинга на AMR в продуктивните животни и храните, появата на AMR обикновено се дефинира като съотношение на бактериалните изолати, тествани с определено антимикробно средство и установеното понижаване на чувствителността им спрямо него, т.е. да се покаже "микробиологична резистентност". ECOFFs се използват като тълкувателни критерии за микробиологична устойчивост.

3.4.1. Описание на събраните данни

3.4.1.1. Данни събрани преди 2014г.

В съответствие с общите изисквания на Директива 2003/99/ЕО, EFSA предостави конкретни насоки за мониторинга и докладването на AMR при *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* (EFSA, 2007) и при индикаторните *E. coli* и ентерококи (EFSA, 2008). Мониторингът на AMR при животните, отглеждани за производство на храна, покрива зоонозните агенти, като задължителни за изследване са *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.,* а на доброволни начала са изследванията на индикаторните, коменсални микроорганизми от нормалната микрофлора, като E. *coli, Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*. Мониторингът на AMR в зоонозните микроорганизми се фокусира върху животинските популации, на които потребителят най-вероятно е изложен чрез храната, получена от тях, като домашни птици (предимно бройлери), свине и едър рогат добитък. Препоръчваните от EFSA антимикробни средства за включване в хармонизирания мониторинг се състои от кратък набор от субстанции, подбрани според тяхната приложимост за терапевтична употреба при хора (например, критично важни антимикробни средства (CIAs), с най-висок приоритет за хуманната медицина) и/или от епидемиологично значение. Този набор от субстанции е използван за периода 2007-2013 г. (Таблица 1).

3.4.1.2. Данни събрани след 2014г.

Наблюдението на AMR върху животни за производство на храни и върху храни, е преразгледано с Решение 2013/652/ЕС за прилагане на Директива 2003/99/ЕО, в което се определят приоритетите за мониторинг от гледна точка на общественото здравеопазване и описват тези комбинации от бактериални видове, антимикробни вещества, животински популации, отлеждани за производство на храни и хранителни продукти, които следва да бъдат наблюдавани от 2014 г. нататък, включително

честотата, с която трябва да се извършва мониторинга. След влизане в сила на решението на Комисията, мониторингът на AMR при зоонозните видове *Salmonella spp.* и *Campylobacter jejuni*, както и при индикаторните *E. coli* от основните животински популации, отглеждани за производството на храна, стана задължителен (Таблица 2). Изолатите от индикаторните *E. coli* и *Campylobacter spp.* са получени от програми за активен мониторинг, на базата на представителни средностатистически проби, взети на случаен принцип от цекума на трупове от здрави животни, постъпили в кланицата. За *Salmonella spp.* от бройлери, кокошки носачки и пуйки за угояване са включени изолати, произхождащи от националните планове за контрол на салмонелозата, както и изолати от кланични трупове на бройлери и пуйки за угояване, взети като част от пробите за доказване на съответствие с критериите за хигиена на процеса.[2] За *Salmonella spp.* от свине за угояване и едър рогат добитък на възраст под 1 година, са включени изолати, произхождащи от трупове на тези животни, взети като проби за съответствие с критериите за хигиена на процеса. Целевият брой на микрорганизмите от всеки вид бактерии, които трябва да бъдат изследвани е 170 от всеки тип домашни животни (намаление има до 85 микроорганизма за домашни птици и свине, ако производството е по-малко от 100 000 тона годишно). От 2014 г. нататък, през 2014 г., 2016 г., 2018 г. ще бъдат наблюдавани птичето месо и домашните птици, през 2016 и 2018 г. свинете и говедата на възраст под една година, а свинското и говеждото месо през 2015 г., 2017 г. и 2019 г. В рамките на всяка държава членка, различните животински видове и месото от добито от тези животни трябва да бъдат наблюдавани, когато производството надвишава 10 000 тона, заклани годишно.

Антимикробните вещества, включени в мониторинга от 2014 г. насам, се различават от тези, включени в предишни години и са показани в таблица 1. Тестовият панел с антимикробни вещества включва такива, които са от особена важност за общественото здраве и са от епидемиологично значение. ECOFFs се използват като тълкувателни критерии за резистентност (Kahlmeter et al., 2003). Използваният хармонизиран панел от антимикробни средства, по-специално за *Salmonella spp.* и *за E. coli*, се разширява с включването на вещества, като колистин и цефтазидим, които са важни за човешкото здраве или дават по-ясна представа за вероятните механизми на резистентност към цефалоспорините с широк спектър на действие.

Решение за изпълнение 2013/652/ЕС постановява да се направи култура, използваща селективна среда за резистентни на цефалоспорин *E. coli*. Цекумни проби от бройлери, пуйки за угояване, свине за угояване и едър рогат добитък на възраст под 1 година, както и от месо от бройлери и пуйки, свинско и говеждо месо, от продажбите на дребно, трябва да бъдат изследвани за резистентни към цефотаксим *E. Coli*, чрез селективна среда, съдържаща 3-то поколение цефалоспорин цефотаксим. Тази среда е селективна за щамовете *E. coli*, които са резистентни на цефалоспорините от трето поколение и се очаква да позволи растежа на бактериите, продуциращи ензимите бета-

[2] Съгласно Регламент (ЕО) № 2073/2005 на Комисията от 15 ноември 2005 година за микробиологични критерии за храните (ОВ L 338, 22.12.2005 г., стр. 1)

лактамаза (ESBL с удължен спектър), AmpC или carbapenemase, които са резистентни на цефотаксим при микробиологичния праг. Триста цекумни проби трябва да бъдат изследвани от всеки вид домашни животни. Всички предполагаеми ESBL или AmpC или карбапенемаза-продуциращи изолати на *E. coli*, идентифицирани чрез селективното посяване, както и всички тези произволно избрани изолати от *Salmonella spp.* и *E. coli*, оцеляли след култивирането им върху неселективната среда, които са резистентни на цефотаксим или цефтазидим или меропенем, се тестват допълнително с втори панел от антимикробни вещества. Панелът включва цефотаксим и цефтазидим със и без клавуланова киселина (за да се изследва дали се наблюдава взаимодействие с клавуланат), както и антимикробни средства цефокситин, цефепим, темоцилин, ертапенем, имипенем и меропенем. Вторият панел от антимикробни средства е предназначен да даде възможност за фенотипна характеристика на ESBL, AmpC и карбапенемовата резистентност.

Substances	*Salmonella* spp.		*C. coli*/*C. jejuni*		Indicator *E. coli*		Enterococci	
	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014
Ampicillin	•	•			•	•	•	•
Azithromycin		•				•		
Cefotaxime	•	•			•	•		
Ceftazidime		•				•		
Chloramphenicol	•	•			•	•	•	•
Ciprofloxacin	•	•	•	•	•	•		•
Colistin		•				•		
Daptomycin								•
Erythromycin			•	•			•	•
Gentamicin	•	•	•	•	•	•	•	•
Linezolid							•	•
Meropenem		•				•		
Nalidixic acid	•	•	•	•	•	•		
Quinupristin/dalfopristin							•	•
Streptomycin				•			•	
Sulfonamides	•	•			•	•		
Teicoplanin								•
Tetracyclines	•	•	•	•	•	•	•	•
Tigecycline		•				•		•
Trimethoprim	•	•			•	•		
Vancomycin							•	•

Таблица1: *Хармонизиран набор от антимикробни субстанции, използвани за мониторинг на устойчивостта при зоонозни видове Salmonella spp. и Campylobacter spp. и индикаторни E. coli и ентерококови изолати от животни, отглеждани за производство на храни и изолати от храни през периода 2007-2013 г.* [а)] *и след 2014 г.* [б)]

Animal population	*Salmonella* spp.	*C. jejuni*	*C. coli*	*E. coli*	*E. faecalis/faecium*
Broilers	M, NCP, PHC	M, CSS	V	M, CSS	V
Laying hens	M, NCP	–	–	–	–
Fattening turkeys	M, NCP, PHC	M, CSS	V	M, CSS	V
Bovines < 1 year	M, PHC	–	–	M, CSS	V
Fattening pigs	M, PHC	–	–	M, CSS	V

Таблица 2: *Микроорганизми, включени в надзора върху AMR през 2014 г. и следващите години, както е посочено в Решение за изпълнение 2013/652 / ЕС на Комисията*

CSS: проби от цекума на здрави животни при клане; **M**: задължителен мониторинг; **NCP**: национални планове за контрол на Salmonella; **PHC**: критерии за хигиена на процеса; **V**: доброволен мониторинг.

3.4.2 Силни страни на системата

Надзорът на AMR при продуктивни животни, съгласно Решение за изпълнение 2013/652/ЕС, обхваща основните животински видове, отглеждани за производство на храни и където е целесъобразно, включва различни производствени сектори (например

бройлери и кокошки носачки). Средностатистическото, представително вземане на проби вече не се извършва на ниво на различните животински видове (например *Gallus gallus*, едър рогат добитък, свине), а по-скоро се извършва на равнището на основните категории животни за производство на храни, като бройлери, кокошки носачки, пуйки за угояване и едър рогат добитък под 1 година.

Ефектите от потреблението на антимикробни средства в дадена страна и животински видове за възникване на резистентност могат да бъдат изследвани по-лесно в индикаторните организми, отколкото в хранителните патогени като *Salmonella spp.,* тъй като всички продуктивни животни, обикновено носят тези индикаторни бактерии. Важна характеристика от гледна точка на втория доклад на JIACRA е, че мониторинга върху резистентността в индикаторните коменсални *E. coli* е станал задължителен и че вземането на проби от индикаторните бактерии трябва да бъде представително за изследваната родна произведена популация, в съответствие с разпоредбите на решението и подробните технически спецификации, издадени от EFSA (EFSA, 2012 г., 2014 г.). Изолатите, подложени на тестове за чувствителност, обикновено са получени от програми за активно наблюдение на здрави животни, като се гарантира представителността на данните касаеща устойчивостта, особено при индикаторните бактерии и *Campylobacter spp*., докато данните за AMR от теста за чувствителност на *Salmonella spp.* са останали по-зависими от разпространението и разпределението на серовара бактерии в различните животински популации.

Решението на Комисията 2013/652/ЕС също така гарантира, че всички докладващи страни предоставят данни за общ основен набор от антимикробни средства и бактерии, посочени в таблица 2. Данните за тези комбинации следва да бъдат изчерпателни. Събирането и отчитането на данни сега се извършва на ниво изолат, което дава възможност да се извършат задълбочени анализи, по-специално за наличието на резистентност към много лекарства. Анализът на резултатите на индивидуалното ниво на изолати също позволява проучване на възможните асоциации между появата на изолати, които са напълно възприемчиви към панела от тествани антимикробни вещества и приемът на антимикробни средства.

3.4.3 Пречки за сравняване на данните

По отношение на данните за AMR, получени преди 2014 г., EFSA предостави подробни спецификации относно минималните изисквания (EFSA,2007,2008) за хармонизираното наблюдение на AMR при продуктивните животни, така че да се получат сравними данни в държавите членки на ЕС/ЕИП и Швейцария. Независимо от това до 2013 г. мониторингът на резистентността на индикаторните *E. coli* и ентерококите се извършва на доброволна основа и редица държави членки докладват на EFSA ограничени данни.

3.4.4 Действия за подобряване на системата

В програмите за мониторинг на AMR е включена външна система за оценка и гарантиране на качеството, базирана на редовни обучения и годишни професионални тестове за надеждност. Те имат за цел да открият потенциалните различия между

лабораториите, извършващи тестове за чуствителност, свързани с методи или тълкувателни критерии, и ще бъдат координирани от националните референтни лаборатории за AMR, в рамките на всяка докладваща страна и референтната лаборатория на ЕС за антимикробна резистентност. Досега ЕК извърши одити на 14 държави членки, за да провери действителното изпълнение на програмите за мониторинг на AMR, определени от новото законодателство на ЕС. Поради това системата гарантира хармонизиране на мониторинга на устойчивостта при животните, отглеждани за производство на храни, и съпоставимостта на данните за AMR, регистрирани в съответните държави членки на ЕС.

4. Методологични съображения и включени данни

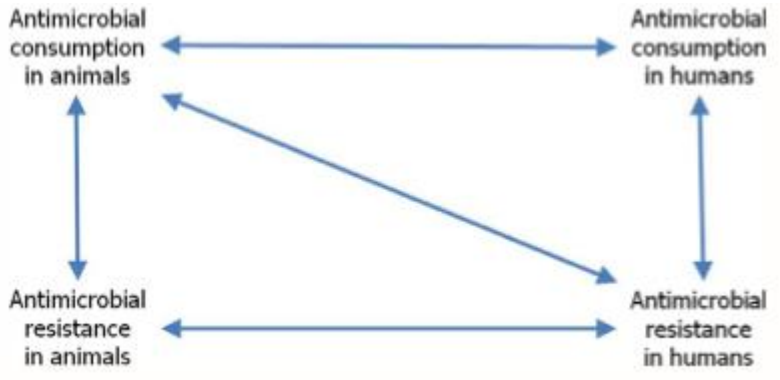
4.1 Аналитични подходи

Наличието и характеристиките на данните на европейско равнище относно AMC и AMR за избрани антимикробни средства както за хората, така и за продуктивните животни, и в храната, получена от тях, са обобщени в предишните раздели. Получени са и са налице четири групи данни, от системите за мониторинг в докладващите страни, съответстващи на установените от тях AMC и AMR в популациите от хора и животни. Тези четири групи данни и потенциалните връзки между тях са илюстрирани на Фигура 1.

Аналитичният подход, следван в настоящия доклад, се отнася основно до връзката между консумацията и резистентността в популациите от хора и животни - както е посочено от вертикалните стрелки на фигура 1. Подходът разглежда също потенциални допълнителни връзки между еквивалентни данни от двете популации: AMR при хората - спрямо AMR при животните и AMC при хора спрямо AMC при животни - както е илюстрирано с хоризонталните стрелки на фигура 1. Всъщност, всяка положителна връзка между данните за резистентността при хора и животни може да се отрази върху прехвърлянето на резистентни бактерии между човешки и животински популации и/или върху някои сходства в употребата на антимикробни средства сред хората и животните. Оценяването на съществуването на тези хоризонтални връзки ще предостави необходимата информация за оценка на потенциалната връзка между AMC при животните и AMR при хората - както е илюстрирано от диагоналната стрелка на Фигура 1. Съществуването на тези потенциални взаимоотношения е изследвано чрез серия от едновариантни анализи, избрани на базата на комбинации от интересуващите ни антимикробни класове и бактериални щамове. В настоящия доклад отношението между AMC при хора и AMR при продуктивни животни не е разгледано.

Второ, аналитичният подход, следван в този доклад, включва многовариантни анализи, насочени към избраните комбинации от антимикробни класове/бактериални микроорганизми, които представляват интерес за нас, за да се оценят едновременно взаимовръзките между AMR в бактериите от хора и AMC в човешки и в животински популации, както и AMR в бактериите изолирани от животни, като все още се отчитат характеристиките на анализираните данни, по-специално относително малкият брой

наблюдения (брой страни - участващи в екологичния анализ и мултиколинеарността на зависимите променливи).



Фигура 1: *Набори от данни, свързани с AMC и AMR при хора и животни (отглеждани за производство на храни), в докладващите страни и възможните взаимоотношения, изследвани в настоящия доклад*

4.2 Обосновка за избор на комбинации в зависимост от антимикробните препарати и микроорганизмите

В анализите на настоящия доклад са използвани само данни за AMR, получени от домашни животни, тъй като наличните данни за AMR в бактериите, изолирани от месо (месо от домашни птици, свинско месо и говеждо месо), както и свързаната с тях информация за произхода на месото – родно производство, произведени или внесени отвън - са счетени за недостатъчни (т.е. предоставени са твърде малко доклади на държавите членки), за разумно изследване на връзките между потреблението на антимикробни средства при животните и появата на AMR в някои бактерии, присъстващи в месото. Прилагайки подобен принцип, представените анализи не се опитват да оценят AMC и AMR за всички налични комбинации от антимикробни препарати и бактериални микроорганизми, а точно обратното, те се извършват само за избрани антимикробни класове и микроорганизми, които се считат за особено важни.

Списъкът на СЗО за критично важни антимикробни средства (СЗО, 2017) и списъкът на експертната група на ЕС по антимикробната резистентност (AMEG) (EMA/AMEG, 2014, 2016), са взети под внимание при избора на комбинации от антимикробни средства и бактериални микроорганизми за подробен анализ. По-специално флуорохинолоните/квинолони/, полимиксините и цефалоспорините от трето или четвърто поколение се считат за три от класовете антимикробни агенти, които най-спешно изискват управление на рисковете от AMR. Трето и четвърто поколение цефалоспорини и флуорохинолони са много по-скоро въведени във ветеринарната медицина от старите съединения, каквито са например тетрациклините. Затова, в повечето от докладващите страни, устойчивостта към тетрациклини е относително обичайна при много бактерии от животни за разлика от ситуацията с флуорохинолоните и цефалоспорините от трето и четвърто поколение.

За да може една бактерия, чийто резервоар са животните, да причини инфекция при хора след консумация на месни продукти, бактерията трябва да оцелее в производствената верига на месото и да бъде инфекциозна за хората. *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* са добре познати причинители на хранителни зоонози и въпреки че инфекциите при хората могат да възникнат от внесена храна или да са свързани с пътуване, се счита за важно тези бактерии да се включат в докладите. Салмонелите (*Salmonella spp.),* могат да се окажат силно резистентни и да компрометират възможностите за лечение както при хора, така и при животни, когато се налага такова.

В случая с *E. Coli*, някои от видовете, които могат да инфектират хора, по-специално патогенните видове VTEC, такива като *E. coli O157:H7*, имат като основен резервоар животните, отглеждани за производство на храна. Освен това, няколко проучвания признават, че част от щамовете *E.coli*, участващи в инфекции при хора, може да произхождат от продуктивни животни, включително някои AMR изолати (Lazarus et al., 2014, Manges and Johnson, 2012). Делът на инфекциите с *E. coli* при хора, различни от VTEC, със зоонозен произход не е известен, поради което са необходими допълнителни проучвания за количествено определяне на пренасянето на такива микроорганизми от животни, отглеждани за производство на храни, върху хора. Повечето анализи на резистентни *E. coli* от случаи на инфекция при хора, са извършени върху изолати от BSIs. Такива изолати вероятно притежават различни гени и механизми на вирулентност, които не се срещат в коменсалните *E. coli* от продуктивни животни.

Комбинациите от класове антимикробни средства и бактериални микрооорганизми, които са окончателно са определени като приоритетни за анализ, са показани в таблица 3, заедно с основните обосновки за тяхния избор.

Таблица 3: *Комбинация от различни класове антимикробни средства и бактериални микроорганизми избрани за анализа*

<table>
<tr><th>Клас антимикробни средства</th><th>Класификация на WHO и AMEG</th><th>Campylobacter spp.</th><th>Salmonella spp.</th><th>E.coli</th><th>Klebsiella spp.</th></tr>
<tr><td>3-то и 4-то поколение цефалоспорини</td><td>Най-високо приоритетни критично важни антимикробни средства за СЗО

Категория 2 според списъка на експертите на AMEG</td><td></td><td colspan="2">Устойчивостта на някои щамове Salmonella spp. и E. coli срещу цефалоспорини от трето или четвърто поколение е важна, тъй като този клас антимикробни средства е един от първите избори за лечение на инвазивни грам-отрицателни бактериални инфекции при хора в много държави членки на ЕС</td><td></td></tr>
<tr><td>Флуорохинолони и други хинолони</td><td>Най-високо приоритетни критично важни антимикробни средства за СЗО

Флуорохинолони - категория 2 според списъка на експертите на AMEG, а другите хинолони – категория 1</td><td rowspan="2">Флуорохинолони и макролиди се използват за лечение на инфекции с Campylobacter spp. при хора, когато лечението се счита за необходимо от клиницита</td><td colspan="2">Устойчивостта на някои щамове Salmonella spp. и E. coli срещу флуорохинолони е важна, тъй като този антимикробен клас е един от първите избори за лечение на инвазивни грам-отрицателни бактериални инфекции при хора в много държави членки на ЕС</td><td></td></tr>
<tr><td>Макролиди</td><td>Най-високо приоритетни критично важни антимикробни средства за СЗО
Категория 2 според списъка на експертите на AMEG</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Тетрациклини</td><td>Много важни антимикробни средства за СЗО</td><td colspan="3">• Широкоспектърен антимикробен клас, широко използван в животновъдството в продължение на много години</td><td></td></tr>
</table>

	Категория 1 според списъка на експертите на AMEG	• Устойчивостта срещу тетрациклини и срещу други антимикробни средства, която е често срещана, може да играе роля при ко-селекция чрез генетичните връзки на резистентните гени • Има различни модели на употреба при хората и животните в ЕС		
Полимиксини	Най-високо приоритетни критично важни антимикробни средства за СЗО Категория 2 според списъка на експертите на AMEG		•Значително увеличение на резистентността (главно хромозомно-медиирана) срещу полимиксини, конкретно антимикробиалния препарат колистин при *Enterobacteriaceae* в няколко страни от Южна Европа от 2010 г. насам (ECDC, 2015, EMA/AMEG,2016) предизвиква загриженост поради бързо нарастващата употреба на колистин в болниците в ЕС и ЕИП • В някои страни се съобщава за високо потребление на колистин при продуктивни животни (EMA/AMEG,2016); Увеличава се и в болничния сектор, главно в единиците за интензивно лечение (и в по-малка степен в сектора на общественото здравеопазване за специфични групи пациенти - пациенти с кистозна фиброза)	
Карбапенеми	Най-високо приоритетни критично важни антимикробни средства за СЗО Категория 3 според списъка на експертите на AMEG		• Устойчивостта срещу карбапенемите се появява в няколко бактериални вида, способни да причинят сериозни инвазивни инфекции при хората • Въпреки че този клас антимикробни средства не е разрешен за употреба при животни в ЕС, са открити спорадични случаи на устойчивост срещу карбапенеми при бактерии от животни • Карбапенемите са антимикробни средства с голямо клинично значение, за които епидемиологията на резистентността все още не включва значими животински резервоари на резистентни организми (EFSA BIOHAZ Panel, 2013), въпреки че последните доклади от Германия показват, че ситуацията може би не е статична (Borowiak et al., 2017).	

4.3 Общо потребление на антимикробни средства при хора и животни от които се произвеждат храни

Националните представителни данни за потреблението на количествата антимикробни средства за системна употреба при хора (ATC група J01) и на базата данни за продажбите или за възстановените от здравната каса пари за закупени антимикробни средства са докладвани от ESAC-Net, като брой DDD на 1000 жители на ден. Данните за потреблението през 2013 г., 2014 г. и 2015 г. са извлечени от базата данни TESSy, която беше поддържана от ECDC през януари 2017 г. За да се улесни сравнението между AMC при хора и животни, тези данни впоследствие са превърнати в маса активно вещество на антимикробен клас и държава (изразени в тонове). Подробна информация за използваната методология за преобразуване може да бъде намерена в Приложение Б.2. Когато са налице, данните за потреблението в болничния и в обществения сектор се обобщават, за да се установи общото потребление. За тези страни, които отчитат само общественото потребление, тези данни се използват, като заместител на общото потребление.

Данните за потреблението на антимикробни средства при животните, отглеждани за производство на храни, изразени в тонове за годините 2013 и 2014, са извлечени на 1 декември 2016 г., от базата данни ESVAC, която бе поддържана от EMA.Цитираните антимикробни вещества принадлежат към следните ATCvet групи: QA07A, QG01A, QG01B , QG51A, QJ01, QJ51 и QP51A.

Данните за групите хора, обхванати от наблюдението за AMC, са получени от базата данни ESESSNET TESSy през януари 2017 г. и са базирани на данни на Евростат или национални източници на данни за населението. Данните за средното тегло на различните възрастови групи (EFSA, 2012) са използвани заедно с данните на Евростат за населението в ЕС-27 през 2012 г. за категория 1-годишна възраст, за да се изчисли средното телесно тегло на населението на ЕС от 62,5 kg (виж Приложение В.3). Това телесно тегло е използвано за изчисляване на оценената биомаса на наблюдаваната от ESAC-Net популация.

Данните за биомасата на продуктивните животни, изразени в PCU за периода 2013-2014 г., са извлечени на 1 декември 2016 г. от базата данни ESVAC, която е поддържана от EMA. По-нататък ще се използва термина "милиграми на килограм оценена биомаса", като синоним на "милиграми за човешка група от ЕС, претеглена по отношение на населението и възрастта" и "милиграми на PCU".

4.4 Технически оценки на продажбите на ветеринарни антимикробни средства за свине и домашни птици

При липсата на данни за AMC, специално наблюдавани при свине и домашни птици в повечето държави членки на ЕС/ЕИП, продажбите на антимикробните класове/ подкласове, включени в анализа на ниво животински вид, са оценени чрез структуриран

подход. Данните за продажбите от базата данни ESVAC за периода 2013-2015 г., са използвани за определяне на продажбите на антимикробни ветеринарни лекарствени продукти, принадлежащи към ATCvet групи QA07AA и QJ01, съответстващи на цефалоспорини от трето и четвърто поколение, флуорохинолони, други хинолони, полимиксини, макролиди и тетрациклини за свине и домашни птици. Данните за продажбите през 2013 г. и 2014 г. са извлечени на 21 ноември 2016 г. от базата данни ESVAC, поддържана от EMA и са включени в актуализацията, направена в историческите данни и стойностите за 2015 г.

За всеки един от представените антимикробни ВМП, включен в анализа, информацията за разрешените целеви видове, от които се произвежда храна, е получена от кратката характеристика на продукта (КХП) на всяка страна. Впоследствие общите годишни продажби (тегло на активната съставка) за всеки един ветеринарномедицински препарат са разпределени между разрешените целеви видове, отглеждани за производство на храни, според биомасата, т.е. съотношението на единицата за корекция на популацията (PCU) в съответната страна. Съотношението на биомасата за свине и домашни птици е определено като част от биомасата (PCU) на тези видове от общата животинска биомаса (PCU) в съответната държава. За някои ВМП данните за SPC посочват домашните птици, като целеви вид и за да има хармонизация между данните от държавите членки, се оценяват продажбите им за домашни птици (и затова данните за пуйки и бройлери са обобщени в анализите на втория доклад на JIACRA). Данните за AMR, използвани за анализите в настоящия доклад, обхващат едър рогат добитък под 1 година, но тъй като говедата като цяло обикновено се дават като целеви видове в SPC's, продажбите за едър рогат добитък под 1 година не могат да бъдат оценени с използвания подход.

Продажбите (тегло на активното вещество), за свине и птици, са използвани в последствие за изчисляване на показателя за експозицията на антимикробни вещества - т.е. броят на определените дневни дози за животни (DDDvet3) на килограм животинска биомаса за всеки вид / kg биомаса) на година и за държава. Системата DDDvet, създадена от EMA, осигурява стандартизирани фиксирани мерни единици за отчитане на данните за потреблението по видове, като взема предвид разликите в дозировката на антимикробните средства между видовете животни и начините на приложение и т.н. Принципите на назначение на лекарствени ветеринарни продукти - DDDvet (EMA/ESVAC, 2015) са хармонизирани в максимална степен с принципите за назначение на лекарствени продукти - DDD в хуманната медицина. Подобно на DDD, установена за лекарствените продукти за хуманната медицина, DDDvet е техническа единица за измерване, предназначена единствено за проучвания на консумацията на наркотици и следователно не може да се приеме, че представлява действителните прилагани дневни дози.

Следва да се подчертае, че оценките, получени от продажбите за свине и домашни птици чрез тази методология, са чисто технически получени оценки. Следователно броят на DDDvet на килограм животинска биомаса на година и за държава не трябва да се

интерпретира като действителната експозиция на антимикробни средства при свине и птици в страните участнички в ESVAC (вж. също Приложение Б.4).

4.5 Данни за антимикробната резистентност в бактериални изолати от животни, отглеждани за производство на храни

4.5.1. Обобщен показател за резистентност в бактериални изолати от животни

С цел сравняване на данните за AMC и AMR, обобщаващият индикатор за микробиологична устойчивост (SIMR) на ниво държава членка е изчислен, като средно претеглената част от AMR при говедата, домашните птици и свине за 2013 г. и като претеглена средна стойност от процента на AMR при бройлери, пуйки, свине и телета (едър рогат добитък под 1 година), като се имат предвид данните за AMR, оценени през 2014 г. и 2015 г. Стойностите на PCU за категориите животни три/четири (или две при данните за *Campylobacter spp*.) в държавите членки са използвани като тегловни фактори. Освен това е създаден обобщен показател за антимикробна резистентност (SIMR) в бактерии от домашни птици чрез отразяване на данните за бройлерите и пуйките за 2014 г. За държавите членки, за които не са представени данни за AMR при пуйки, поради малкия размер на сектора за производство на пуйки, SIMR при домашните птици е приравнен на AMR, оценена при бройлери. Тези различия отразяват промените в законодателството на ЕС по отношение мониторинга на AMR при животните, отглеждани за производство на храни, изпълнени през 2014 г. SIMR бяха сравнени със съответните данни за AMC при животни, отглеждани за производство на храни.

4.5.2 Данни за оценка на въздействието на съвместния подбор

В сектора животновъдство, докладването на данни за AMR на индивидуално ниво на изолати позволява да се охарактеризират фенотипните профили на устойчивост към хармонизирания панел от тествани антимикробни вещества. Това също така дава възможност за анализ на цялостната чувствителност, резистентността към няколко лекарства (към три или повече антимикробни класове) (MDR) и моделите на ко-резистентността към CIA с най-висок приоритет.

В човешкия сектор данните за инвазивните *E. coli* изолирани от хора се фокусират върху антимикробни средства, използвани за лечение на хора и следователно не включват всички антимикробни средства, налични в панела за животни. Освен това ще са необходими количествени данни за MIC, за да се интерпретират резултатите с ECOFF, вместо с клиничните точки на прекъсване, които обикновено се отчитат. През 2015 г. данните за MIC са налице за 23% от инвазивните изолати на *E. coli*. Ситуацията е подобна за 2013 г. и 2014 г. Тези данни не са валидирани и често се намалява обхвата на инхибиторната концентрация (MIC). От 20 страни, предоставящи данни за MIC, повечето

съобщават това само за малка част от изолатите, докато три държави са предоставили данни за MIC за почти 100% от изолатите на *E. coli*. За повечето от останалите държави, предоставящи данни за MIC, подразделенията на MIC не се считат за представителни по отношение на данните от отделните страни. Поради тези причини анализът за съвместен подбор не се счита за подходящ за прилагане върху данните за инвазивните *E.coli* изолирани от хора.

4.5.2.1 Отчитане на множествена резистентност

Въз основа на метод, предложен от Søgaard (1989) и рецензиран от Monnet et al. (2001) е направен опит да се извърши емпирично отчитане на феномена на ко-подбора, когато се сравняват AMC и AMR при животни, отглеждани за производство на храни. Анализът предполага, че наблюдаваната поява на антимикробна резистентност е резултат от едновременното действие на няколко антимикробни средства върху дадена бактериална популация, поради характеристиките на MDR на популацията, което може да доведе до ко-селекция. Трябва да се вземат предвид различни фракции от потреблението на тези антимикробни средства, докато се моделира връзката между потребление и AMR (виж Приложение Б.5).

4.5.2.2 Относно пълната чуствителност

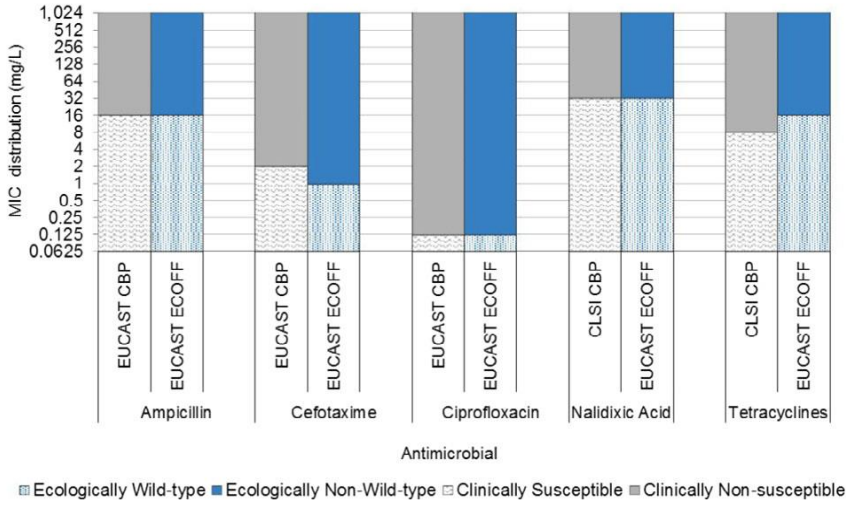
В сектор животновъдство, докладването на данни за AMR на индивидуално ниво за изолати, направи възможно да се охарактеризират фенотипните профили на устойчивост към хармонизирания панел от тествани антимикробни вещества. Един изключително чувствителен, индикаторен изолат на *E. coli* е определен, като не-резистентен към всички антимикробни вещества, включени в хармонизирания набор от тествани вещества. Изследвани са връзките между появата на пълна чувствителност и обща AMC при животни, отглеждани за производство на храни.

4.6 Данни за антимикробната резистентност при бактериални изолати от хора

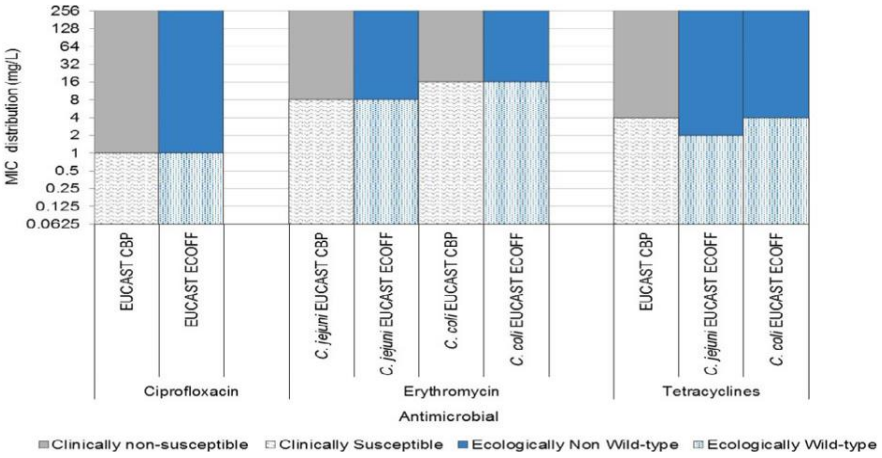
4.6.1. *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.*

Методът за изпитване на антимикробната чувствителност и избора на изолатите, които ще бъдат тествани, варира в различните страни. Методите и тълкувателните критерии, използвани за AST на изолати на *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* от хора, могат да бъдат намерени в съответните доклади на EFSA/ECDC (EFSA/ECDC, 2015, 2016, 2017). Количествените данни са интерпретирани от ECDC въз основа на стойностите на EUCAST ECOFF, ако има такива. Където не съществуват ECOFF, са приложени клинични гранични стойности на EUCAST или CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). При качествените SIR данни, резултатите за резистентност и междинните резултати са комбинирани в категорията нечувствителни. Приравняването на категорията чуствителни

към категорията "див тип", основаващо се на ECOFF и на категорията нечувствителни, с категорията "не - див тип", базираща се на ECOFF, осигурява по-добра съпоставимост и по-ясна интерпретация на данните за резистентността срещу повечето включени антимикробни агенти. Когато се анализира по този начин, има обикновено близка съгласуваност (+/- 1 разреждане) в категориите на включените антимикробни средства за *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* (Фигури 2 и 3).



Фигура 2: *Сравнение на клиничните гранични стойности за резистентност (комбинирани междинни и устойчиви категории) и епидемиологичните гранични стойности, използвани за тълкуване на данните за MIC, отчетени за Salmonella spp. изолирани от хора и животни, отглеждани за производство на храни*



Фигура 3: *Сравнение на клиничните гранични стойности за резистентност (комбинирани междинни и устойчиви категории) и епидемиологични гранични стойности, използвани за тълкуване на данните за MIC, отчетени за Campylobacter spp., изолирани от хора и животни, отглеждани за производство на храни.*

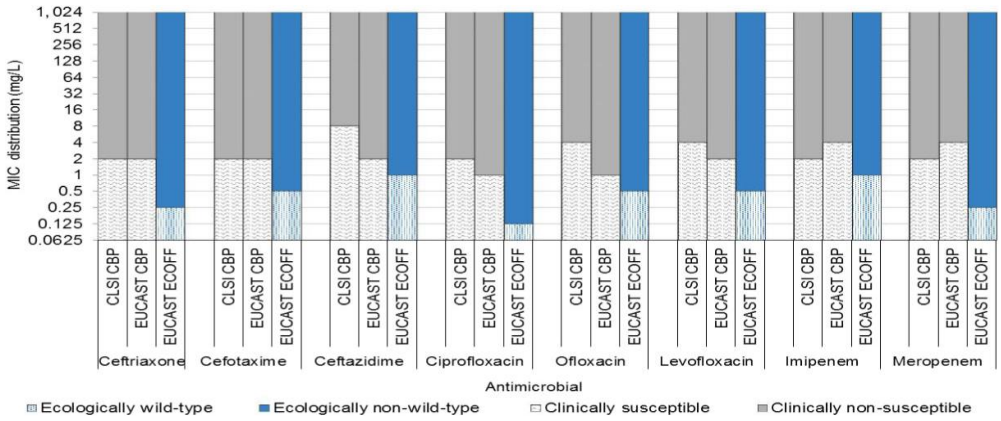
Да се открие ниско ниво на флуорохинолоновата резистентност при *Salmonella spp*., чрез ципрофлоксацин, като се използва дискова дифузия, може да е трудно, затова се използва налидиксовата киселина, като маркер за ниското ниво на флуорохинолоновата резистентност. Често, плазмид-медиираната флуорохинолонова резистентност, не може да бъде открита с налидиксовата киселина. През 2014 г. EUCAST препоръча за скрининг на ниските нива на флуорохинолоновата резистентност при *Salmonella spp*., да се използва пелоксацин с дискова дифузия (EUCAST, 2014). Все още налидиксовата киселина е по-добра при откриване на резистентност в изолати, притежаващи гена aac (60) -Ib-cr като единствения резистентен детерминант (Skov et al., 2015). Докато ципрофлоксацинът и налидиксовата киселина в продължение на години са били част от антимикробния панел за *Salmonella spp.,* при хората, държавите постепенно осъществиха преминаването към пелоксицин в различно време от преходния период на проучването. Поради това резултатите за антимикробната резистентност срещу ципрофлоксацина, налидксовата киселина и пелоксацина се комбинират за *Salmonella spp.,* т.е. изолатът се счита за резистентен към флуорохинолони, ако показва резистентност към някой от трите антимикробни вещества, изброени по-горе. Инфекциите придобити извън докладващата страна, свързани с пътувания, са изключени от набора данни, за да не се намали делът на резистентните изолати. Тъй като няколко държави не са предоставили информация за своите случаи (дали са свързани с пътуване или не), те са прибавени и се отчитат към случаите възникнали в докладващата срана.

4.6.2. Инвазивни *E. coli* и *K. Pneumoniae*

Методът на изпитване за антимикробна чувствителност при инвазивни *E.coli* и *K. pneumoniae* изолирани от хора и изборът на изолатите, които ще бъдат подложени на изследване, варира в различните страни. Голяма част от държавите членки използват клиничните гранични стойности на EUCAST, докато няколко лаборатории все още използват стойностите на Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI). Това може да доведе до несъответствия между данните, когато резултатите от механизмите за резистентност при инхибиторната концентрация (MIC) са близки до точката на прекъсването на граничните стойности. За повече информация читателят е необходимо да се позове на докладите на EARS-Net (ECDC, 2014a, 2015, 2017a).

За да се сравни AMR между клинични изолати на инвазивни *E.coli* от хора с коменсални изолати *E.coli* от продуктивни животни, резултатите от клинично междинно устойчиви и клинично резистентните са комбинирани в категория “нечувствителни” при данните на *E.coli* от хора. Този подход не успя да осигури добро съгласуване с категориите, базирани на ECOFF, както за *Salmonella spp.,* така и за *Campylobacter spp.,* при които се явява разлика от едно до четири разреждания, в зависимост от антимикробните средства, между нечувствителните клинични нива и не-дивия тип (микробиологично устойчиви) на базата на ECOFF (Фигура 4). За да има последователност, клинично междинно резистентни и клинично резистентните резултати за *K. pneumoniae* също са обединени в нечувствителна

категория, въпреки че не са правени сравнения с данни от животни, отглеждани за производството на храни.



Фигура 4: *Сравнение на клиничните гранични стойности за резистентност (комбинирани междинни и резистентни категории), използвани за инвазивни E. coli изолирани от хора и епидемиологичните гранични стойности, използвани за интерпретиране на данните за MIC, отчетени за индикаторните E. coli изолирани от животни*

Сравнението на устойчивостта между бактерии изолирани от хора и продуктивни животни

Както е описано в предишни раздели (3.4, 4.6.1 и 4.6.2), устойчивостта на бактериите, изолирани от продуктивни животни, и част от данните за *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* изолирани от хора, са оценени с помощта на епидемиологични гранични стойности, които да представляват "микробиологичната" им резистентност. Резистентността при инвазивните бактерии изолирани от хора и част от данните за *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.*, изолирани от хора, са докладвани чрез клиничните им гранични стойности и средната и клинична устойчивост, които са комбинирани, за да се приведе в съответствие с "микробиологичната" резистентност.

Тази процедура води до перфектна или много близка съгласуваност (едно разреждане) в категориите за включените антимикробни средства за *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* Докато за *E. coli* все още преобладават разлики до четири разреждания. Това означава, че индикаторните *E. coli* изолирани от животни биха могли по-често да бъдат класифицирани като резистентни в сравнение с *E. coli*, изолирани от хора. Докато този доклад не сравнява директно нивата на възникване на резистентност между изолатите от животните и човешките изолати, тази разлика е в състояние все още да повлияе върху резултатите от логистичните регресии.

4.7 Статистически методи

4.7.1 Корелационен тест на Spearman за категоризиране

За да се прецени дали има връзка между потреблението на антимикробни средства (АМС), изразено в милиграми на килограм оценена биомаса при животни и хора на равнище ЕС, е използван тест за корелация на Spearman. Коефициентът на корелация на Spearman е непараметрична мярка, използвана за оценка на степента на статистическо свързване между две променливи, а тестът не зависи от никакви предположения относно разпределението на данните. Коефициентът на корелация на Spearman е определен от rho (q) и варира от -1 (пълна отрицателна корелация) до 1 (пълна положителна корелация).

4.7.2 Логистична регресия

За оценка на потенциалните асоциации между (1) АМС при хора и наличието на резистентност в бактериални изолати от хора, (2) АМС при продуктивни животни, и наличието на резистентност в изолати от продуктивни животни, (3) наличие на резистентност при изолати от продуктивни животни, и наличието на резистентност в изолати от хора и (4) АМС при продуктивни животни и наличие на резистентност в изолати от хора, са представени модели за логистична регресия за всяка изследвана асоциация за годините 2013, 2014 и 2015 г. (или 2014-2015 г.), поотделно. Логистичните регресии са моделирани само за тези асоциации, където пет или повече държави са съобщили информация, както за резултата от интереса, така и за предсказателя и където общият брой на изолатите, тествани във всяка страна, е равен на 10 или повече. Логистичните модели са извършени чрез LOGISTIC процедура на SAS софтуер (Institut SAS, 1999).

4.7.2.1 Измерване силата на връзката

Използва се коефициентът на вероятност (OR) за оценка силата на причинно-следствената връзка при 95% доверителен интервал. Коефициентът на вероятност представлява съотношението на вероятностите, резултатът да възникне при конкретна експозиция в сравнение с вероятността резултата да възникне при отсъствието на такава експозиция. Статистическата значимост е определена с помощта на p-стойността, която представлява вероятността да се установи значимост в изследваната асоциация. Стойността p също е описана по отношение на нулевата хипотеза H0. Нулевата хипотеза в това проучване гласи, че не съществува статистически значима връзка между причината и следствието. Нивото на значимост бе определено на 0,05. Стойност p от 0,05 или по-малко означава, че нулевата хипотеза е отхвърлена и че е установена статистически значима връзка между причината и следствието.

4.7.2.2 Модел

Логистичните регресии са извършени, като се изчисляват модели на logit с групирани данни (всяка страна представлява една група) и отчитане на малки размери на извадките (брой засегнати страни) и възможна свръхдисперсия, която може да възникне при изчисляване на модел logit с отклонение на групираните данни и Pearson chi- квадрат са големи, спрямо степента на свобода. Логистичната регресия се занимава естествено с биномичната природа на събитието, представляващо интерес (намалена чувствителност срещу нативна чувствителност при животни, клинична резистентност срещу чувствителност при хората). За да се отчете евентуално прекомерно разсейване е използвана корекцията за надхвърляне на дисперсията, предложена от Уилямс (1982) и предложена от LOGISTIC процедура на SAS софтуер. Инфраструктурните коефициенти за коефициентите на регресия на логиката са изчислени чрез профилна вероятност (PL), която дава по-стабилни приближения, особено при по-малки проби. Изпитването за съотношението на вероятностите е използвано за оценка на доброто състояние на моделите, което изследва доколко добре моделираните данни представляват наблюдаваните данни.

4.7.2.3 Резултати от изчисленията

След табличните резултати от изчисленията, в отчета се записват и графичните. Графиките и таблиците съдържат всички данни, включени в проучването. Графиките показват въведената логистична крива (с прогнозни ленти), която представлява диаграма на очакваната вероятност за AMR спрямо AMC, като единичен прогностичен белег. Графиките също така разкриват разпределенията и различията в отделните държави, които не са очевидни в табличните резултати. Където е необходимо, скалата, използвана в графиките, се адаптира според обхвата на вероятностите на наблюдаваната резистентност, за да се покаже най-добре разпределението на точките от данните. Големите различия в стойностите на данните - отдалечените страни в графиките - са идентифицирани чрез визуална проверка на графиките и пропуснати в последващият анализ на чувствителността, когато това се сметне за подходящо. Резултатите от анализите на чувствителността, за които е преценено че отговарят, са коментирани в текста. При анализиране на потенциалните взаимоотношения между AMC и AMR при хората в рамките на мултивариантния анализ (MVA) е извършена оценка на чувствителността или интерполацията на липсващите данни от болничния сектор, за да се отрази този потенциален недостатък.

4.7.3 Частично моделиране на най-малките квадрати

За да се оценят по-нататък едновременно потенциалните взаимоотношения между резистентността на бактериите, изолирани от човека към антимикробни средства и потреблението на антимикробни средства при хората (в обществото/извън болниците/ и в болниците), потреблението на антимикробни средства при продуктивни животни (свине и птици) и устойчивостта на бактериите изолирани от животни (свине и птици), са

извършени многовариантни анализи чрез използване на частично моделиране на най-малките квадрати (PLS-PM). PLS-PM е избран, като удобен инструмент за изследване на множеството връзки между блокове от променливи величини (представени чрез латентни променливи, като средство за обобщаване на измерените променливи величини в по-малко фактори), без да се налагат предположения за разпределението на данните.

4.7.3.1. Данни отнасящи се до многовариантните анализи

Многовариантните анализи се основават на данните, отчетени за 2014 г. и 2015 г. Данните за AMR в изолатите от свине и домашни птици са регистрирани съответно през 2015 г. и 2014 г. Данните за AMR в изолатите от хора са изчислени чрез обединяване на съответните данни, събрани през 2014 г. и 2015 г., а AMC при хората е изчислена като средната стойност за данните за 2014 г. и 2015 г. За държави, които не са съобщили данни за AMC в болниците, разходът на болниците се изчислява, като се използва разделението на други страни между болничното и общностното потребление /извънболничното/ (регресионна процедура). За държавите, в които данните не са били налични или валидирани при извършване на анализите за оценка на AMC при свине през 2015 г., прогнозите за 2014 г. са били използвани като прокси за 2015 г. Всички данни са стандартизирани (т.е. средна стойност = 0 и вариация = 1) преди да бъдат включени в модела.

4.7.3.2 Резултати

Типичните изходни резултати на PLS-PM са представени в Таблица 4 и илюстрирани на Фигура 5.

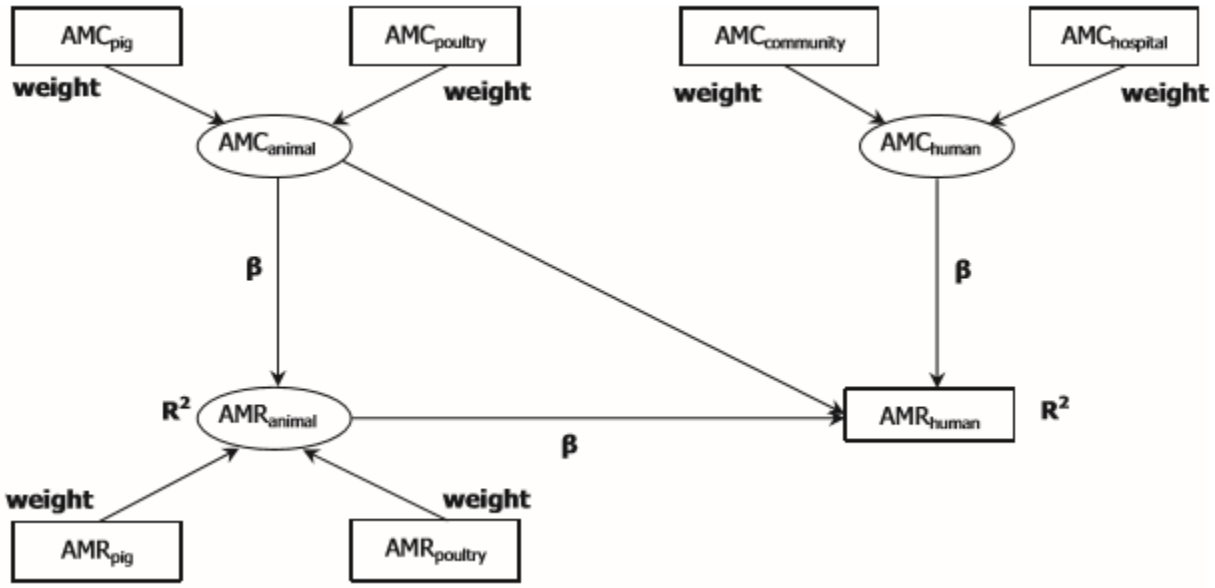
Таблица 4: *Резултати от моделите PLS-PM, използвани в многовариантните анализи*

Резултати	Характеристики
R^2	Показва размера на варирането в зависимата променлива, обяснена от независимите латентни променливи. Неговата стойност обикновено се смята за висока, когато е по-голяма от 0,50 или 0,60 (в зависимост от авторите)
Тегло	Обикновено е разположено до съответната стрелка (Фигура 5), представлява относителния принос на индикатора към дефиницията на съответната латентна променлива, варираща от 0 до <1. Колкото по-голяма е стойността, толкова по-силен е моделът
Коефициенти на пътищата (β)	Обикновено са разположени до съответната стрелка. Те са коефициенти на пътищата между латентните променливи, които варират между - 1 и +1 и са стандартизирани. Колкото по-близо до | 1 | е коефициентът, толкова по-силен е пътят

Ефекти: **- Преки ефекти** **- Косвени ефекти**	Съответства на ефекта на една латентна променлива върху друга. Тя съответства на коефициента, когато ефектът е пряк, но се определя като косвен ефект, когато латентната променлива опосредства косвено този ефект, като например косвеният ефект на потреблението на антимикробни средства при животни, върху устойчивостта на човешки изолати, медиирана от резистентността им при животни
Излишък	Отразява способността на независимите латентни променливи да обяснят вариациите в зависимата латентна променлива. Колкото по-голяма е стойността, толкова по-голяма е способността на модела да предвиди AMR в бактериите от хора.

4.7.3.3. Пълен първоначален модел

Изчисленият пълен първоначален модел е представен със съответните резултати (фигура 5), според обичайното представяне на PLS-PM. Индикаторите, наричани също "явни променливи", са представени в правоъгълници; Те съответстват на измерените данни за AMR и AMC. Променливите, показани в окръжностите, са "латентни променливи", които са получени от "явни променливи". Моделите са формиращи, тъй като латентните им конструкции се формират от неговите индикатори, както е показано на Фигура 5 със стрелки, от правоъгълници до окръжности.



Фигура 5: *Диаграма, показваща първоначалния модел за оценка на потенциалните взаимовръзки между антимикробната резистентност при бактериите от хора (AMR_{human}) и консумацията на антимикробни средства при хора (AMC_{human}), прилагането на антимикробни средства при животни (AMC_{animal}) (независимо дали е пряк или косвен*

фактор на въздействие) и антимикробната резистентност в бактерии при животни (AMR_{animal}).

Моделите са пригодени с помощта на пакет R plspm (Sanchez, 2013). Несъществените отношения ($p > 0.05$) са отхвърлени от модела по обратния ред, стъпка по стъпка.

5. Потребление на антимикробни средства при хора и продуктивни животни

5.1. Общо активно вещество /в тонове/ и оценена биомаса

Данните за 2014 г. са избрани за анализ в този раздел. Данните за 2013 г. също са анализирани, а констатираните разлики между 2013 г. и 2014 г. са коментирани според случая. Данните за общото потребление на антимикробни средства при продуктивни животни за 2015 г. не са били окончателно одобрени от всички докладващи държави към момента на изготвяне на настоящия доклад и следователно са изключени от сравнението за потреблението при хора и животни. Обобщени данни за 2013 г. могат да бъдат намерени в Приложение D. През 2014 г. са продадени 3 821 и 8 927 тона активно вещество от антимикробни средства, предназначени за хора и животни (отглеждани за производство на храни) в 28 държави членки на ЕС/ЕИП (Таблица 5). През 2013 г. 26 държави са предоставили данни за двата сектора (Приложение D). Оценената биомаса, обхваната от надзора през 2014 г., изразена в 1 000 тона, е съответно 31 314 за хората и 58 914 за животните. Дялът в общата биомаса (сумата от биомасите на животните, отглеждани за производство на храни и хората), отчетена за животинската популация, варира значително в различните страни (от 42% на 87%). Това вариране, както и различният брой на населението в държавите членки на ЕС/ЕИП, подчертават необходимостта от отчитане на разликите в размера на населението между секторите в дадена страна и между държавите, при сравнение на потреблението при хората и животните, от които се произвеждат храни.

5.2. Потреблението на антимикробни средства при хора и продуктивни животни

5.2.1. Общо потребление

Сравнението на средните количества на потребление на антимикробни средства при хора и животни, от които се произвежда храна (изразено в mg на килограм оценена биомаса), е показано на фигура 6 и таблица 5. Когато се сравнява общото потребление на антимикробни средства между секторите на човека и животните през 2014 г., средната консумация (изразена в милиграми на килограм оценена биомаса) е съответно 123,7 mg/kg при хора (диапазон 49,9-181,7 mg/kg, междинна стойност 118,0 mg/kg) и 151,5 mg/kg при животни (3,1- 418,8, междинна стойност 67,1 mg/kg). Дялът на средната претеглена

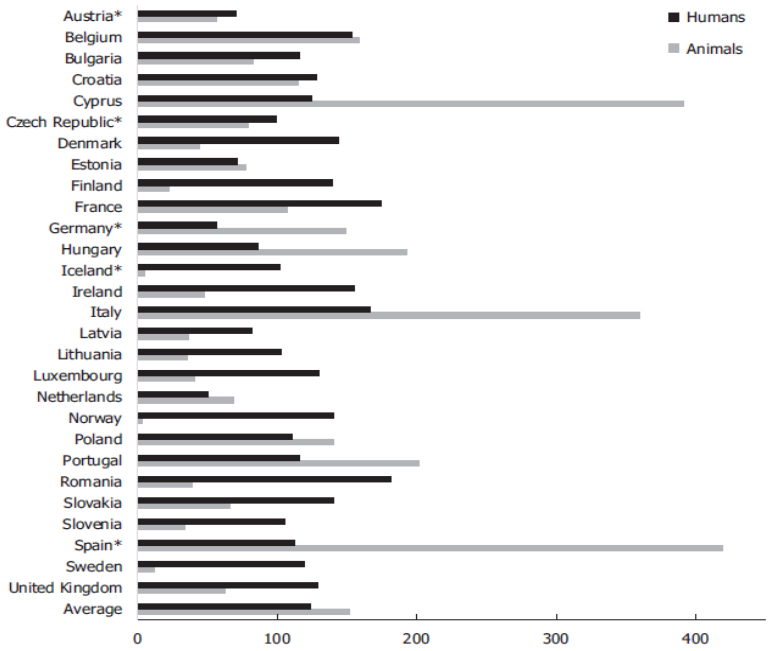
стойност за потреблението на антимикробни средства в болничния сектор в ЕС/ЕИП спрямо общото потребление на антимикробни средства е била 10%. Пет държави не са съобщили данни за АМС в болничния сектор за 2014 г. При интерполация на тези данни, средната стойност на ЕС/ЕИП и средната за населението (изразена в mg на kg биомаса) се е увеличила с по-малко от 3%. В 18 от 28 страни, коригираната биомаса за потреблението е по-ниско или много по-ниско при животните отглеждани за производството на храни, отколкото при хората, в две страни потреблението е сходно и в двете групи, а в останалите осем държави потреблението е по-високо или много по-високо при животните, отглеждани за храна, отколкото при хората. Няма връзка между консумацията в хуманната и ветеринарната медицина в страната (коефициент на корелация на Spearman, q = -0.04).

5.2.2. Потребление по класове

Потреблението на избрани антимикробни класове, обобщена за 28 държави членки на ЕС/ЕИП, е показана на фигура 7. Пеницилините, макролидите и флуорохинолоните са най-продаваните класове в хуманната медицина, изразени в милиграми на килограм биомаса. При животни, използвани за храна, тетрациклините, пеницилините и сулфонамидите са най-продаваните класове. Монобактамите и карбапенемите не са одобрени за употреба при животни, отглеждани за производство на храни в държавите членки на ЕС/ЕИП и поради тази причина не са докладвани данни за потреблението им при тези животни. Плевромутилините пък не са разрешени за системна употреба при хора, поради което не са докладвани данни за потреблението им при хора. Общото потребление на пеницилини, цефалоспорини (от всички поколения) и флуорохинолони при хора, изразено в mg на kg оценена биомаса, е по-високо от потреблението на тези класове при животни, отглеждани за производство на храни. За другите посочени антимикробни класове е обратното. Цифрите, съдържащи данни от всички 28 държави членки на ЕС/ЕИП, могат да бъдат намерени в раздели 6.1-10.1. Диапазонът, междинният и средният прием на избраните класове антимикробни средства при хора и животни, които се отглеждат за производство на храна, изразени в mg на kg телесно тегло, са обобщени в (Таблица 6).

Country	Inclusion of 2014 consumption at the hospital	Consumption in tonnes of active substance			Estimated biomass in 1,000 tonnes			Consumption in mg/kg biomass	
		Humans	Animals	Total	Humans[c]	Animals	Total	Humans	Animals
Austria	No	38	53	91	532	948	1,480	70.9	56.3
Belgium	Yes	107	266	373	700	1,678	2,378	153.4	158.3
Bulgaria	Yes	53	33	85	453	393	846	116.0	82.9
Croatia	Yes	34	31	65	265	273	539	128.4	114.8
Cyprus	Yes	7	42	48	54	107	160	124.7	391.5
Czech Republic	No	65	56	121	657	703	1,360	99.4	79.5
Denmark	Yes	50	107	157	352	2,415	2,767	143.5	44.2
Estonia	Yes	6	10	16	82	127	210	71.7	77.1
Finland	Yes	47	11	59	341	509	850	139.2	22.3
France	Yes	717	761	1,479	4,118	7,120	11,238	174.2	107.0
Germany	No	287	1,306	1,593	5,048	8,749	13,797	56.9	149.3
Hungary	Yes	53	150	203	617	779	1,396	86.6	193.1
Iceland	No	2	1	3	20	116	136	101.7	5.2
Ireland	Yes	45	90	134	288	1,866	2,154	155.6	48.0
Italy	Yes	634	1,432	2,064	3,799	3,977	7,776	166.9	359.9
Latvia	Yes	10	6	17	125	173	298	81.6	36.7
Lithuania	Yes	19	12	31	184	335	519	102.5	35.5
Luxembourg	Yes	4	2	7	34	52	86	130.2	40.9
Netherlands	Yes	52	214	264	1,052	3,135	4,187	49.9	68.4
Norway	Yes	45	6	50	319	1,866	2,185	140.1	3.1
Poland	Yes	263	578	829	2,376	4,109	6,485	110.7	140.8
Portugal	Yes	76	190	266	652	942	1,594	116.1	201.6
Romania	Yes	226	98	323	1,247	2,502	3,749	181.7	39.1
Slovakia	Yes	47	16	64	338	248	587	140.2	65.9
Slovenia	Yes	14	6	19	129	171	300	105.5	33.4
Spain	No	327	2,964	3,291	2,907	7, 077	9,984	112.6	418.8
Sweden	Yes	72	9	82	603	811	1,414	119.8	11.5
United Kingdom	Yes	518	430	939	4,022	6,915	10,937	128.7	62.1
All[a]		3,821	8,927	12,720	31,314	58,914	90,228	123.7[d]	151.5

Таблица 6: *Потребление на антимикробни средства при хора и продуктивни животни в тонове, изчислената биомаса за съответните популации за1000 тона и потреблението изразено в mg/kg биомаса [(a)] в 28 –те страни членки и страните от ЕИП,2014[(b*

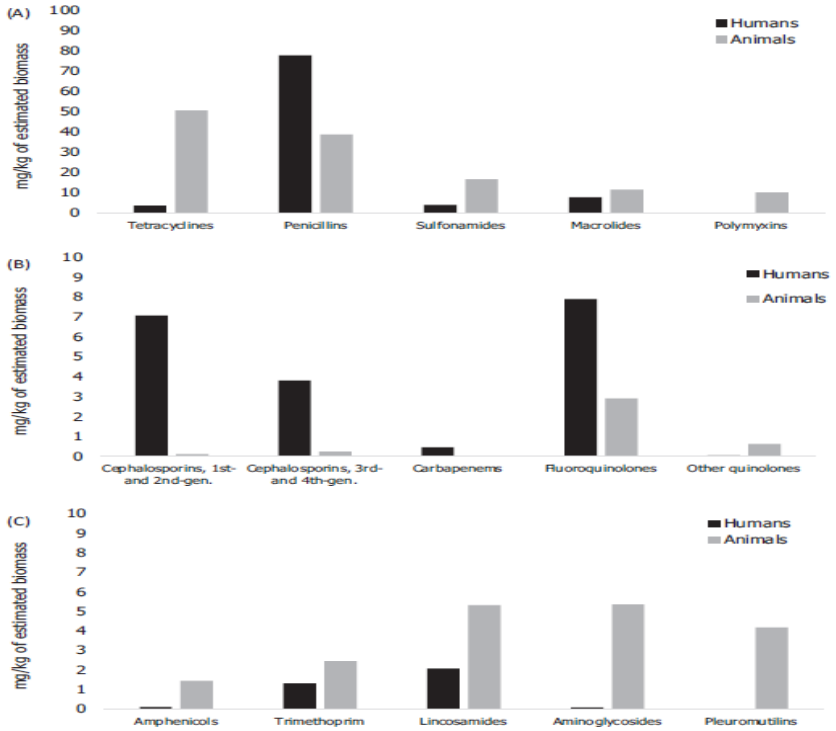


Фигура 6: *Сравнение на коригираната биомаса употребени антимикробни средства (mg/ kg от оценената биомаса) при хора и продуктивни животни, по държави, държави членки на ЕС/ЕИП, 2014 г.*

Потребление на антимикробни средства при хора и продуктивни животни по държави, ЕС/ЕИ , 2014 г. (mg / kg оценена биомаса)

Звездата (*) означава, че само общественото/извънболничното/ потребление е предоставено за хуманната медицина. Претегленото средно процентно съотношение (%) на потреблението на антимикробни средства в болничния сектор в национален мащаб за 2014 г. за държавите членки на ЕС/ЕИП, които са предоставили данни за двата сектора, ***е 10%.***

Забележки:1) Представените оценки са груби и трябва да се тълкуват внимателно. За ограниченията, които възпрепятстват сравнението на потреблението на антимикробни средства при хора и животни, вижте раздел 14; 2) Средната стойност представлява среднопретеглената стойност на данните от включените държави.



Фигура 7: *Сравнение на потреблението на избрани антимикробни класове при хора и продуктивни животни, държави членки на ЕС / ЕИП, 2014 г.*

Забележки: 1) Стойностите на оста "y" се различават между графиките A, B и C;
2) Представените оценки са груби и трябва да се тълкуват внимателно. За ограниченията, които възпрепятстват сравнението на консумацията на антимикробни средства при хора и животни, вижте раздел 14;
3) Класовете антимикробни средства, които не са включени в хуманната медицина, са монобактамите (ATC група J01DF), други цефалоспорини и пенеми (J01DI), стрептограми (J01FG), гликопептиди, имидазоли, нитрофурани, стероидни антимикробни средства и други антимикробни средства (J01XX). Субстанциите, които не са включени при животните отглеждани за производство на храни, са бацитрацин (ATCvet group QA07AA93 и QJ01XX10), паромомицин (QJ01GB92) и спектиномицин (QJ01XX04).

Antimicrobial class	Humans			Animals			ρ[b] (p-value)
	Range	Median	Average[a]	Range	Median	Average	
Third- and fourth-generation cephalosporins	< 0.01–12.1	2.0	3.8	< 0.01–0.8	0.2	0.2	0.22 (0.251)
Fluoroquinolones and other quinolones	3.1–17.4	6.2	8.1	0–11.6	1.7	3.5	0.56 (0.002)
Polymyxins	0–0.1	0.01	0.03	0–36.1	1.3	10.0	0.30 (0.122)
Macrolides	1.5–19.8	6.5	7.8	0–27.5	4.9	11.4	0.32 (0.100)
Tetracyclines	0.3–13.5	1.8	3.6	0.1–151.5	25.1	50.6	–0.035 (0.058)

Таблица 6: *Диапазон, междинна стойност и средно претеглена стойност за потреблението на подбрани за анализ класове антимикробни средства използвани при хора и животни, отглеждани за производство на храни, в 28-те държави членки на*

ЕС/ЕИП през 2014 г., изразени в mg/kg телесно тегло и резултатите от корелационния анализ по Spearman за потреблението при животни и хора в рамките на страната

a) Претеглена средна стойност за популацията b) Корелационен коефициент на Spearman

5.3. Основни констатации за сравнението на потреблението

- Общото средно потребление на антимикробни средства, изразено в милиграми на килограм, оценена биомаса и годишно, е по-ниско при хората, отколкото при животните, от които се произвеждат храни, за разлика от междинната стойност, която е по-висока при хората. Ограничен брой страни със значителни популации животни и сравнително високо потребление имат голямо влияние върху средната стойност;
- В 18 от 28-те изследвани страни потреблението на антимикробни средства е по-ниско или много по-ниско при животните, отглеждани за производство на храни, в сравнение с това при хората; в две страни потреблението е сходно в двете групи, а в останалите осем страни то е по-високо или много по-високо при продуктивните животни, отколкото при хората;
- Като цяло, пеницилините, макролидите и флуорохинолоните са най-употребяваните антимикробни класове в хуманната медицина, като потреблението е изразено в милиграми на килограм оценена биомаса, докато във ветеринарната медицина тетрациклините, пеницилините и сулфонамидите са най-използваните антимикробни класове.
- Не е наблюдавана корелация между цялостното потребление при животни и при хора на национално ниво.

Изготвил:

Доц. Д-р Янко Иванов, двм