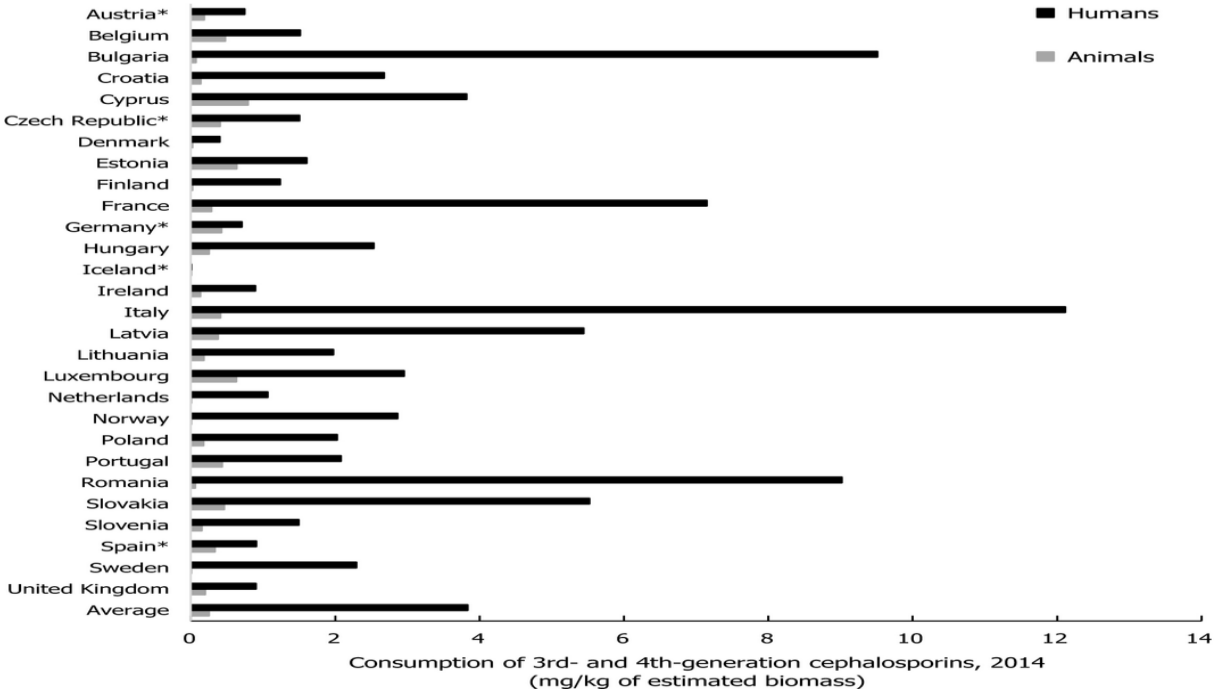
МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО, ХРАНИТЕ И ГОРИТЕ
ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА
ПО ХРАНИТЕЛНАТА ВЕРИГА

6. Употреба на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение и развитие на антимикробна резистентност към тях

6.1. Потребление на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение по държави

През 2014 г. средната стойност на потреблението (приема) на цефалоспорини от трето и четвърто поколение при хора и при продуктивни животни е съответно 3,8 и 0,2 mg/kg биомаса.

Като цяло, употребата на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при продуктивни животни е много по-ниско от потреблението в хуманната медицина. Няма връзка между консумацията на цефалоспорини от трето и четвърто поколение при хора и при продуктивни животни.



От графиката се вижда, че за България потреблението при продуктивни животни е твърде малко, в сравнение с потреблението при хората.

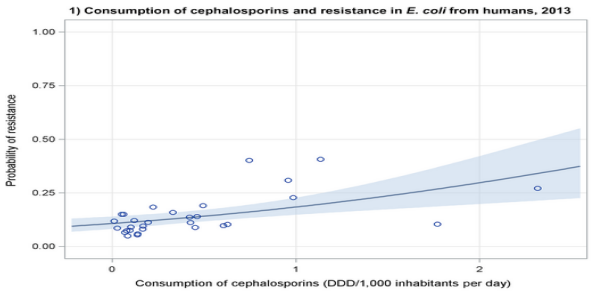
6.2. Приложение на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при хората и възникване на резистентност към цефалоспорини от 3-то поколение при бактерии от хора.

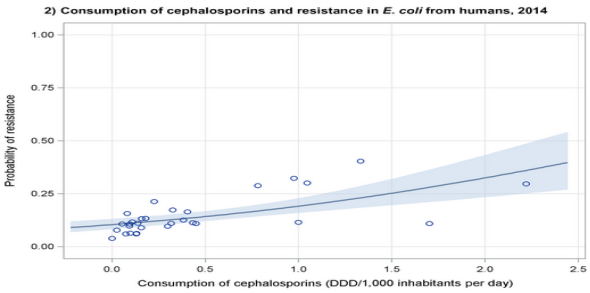
Цефалоспорините от 3-то и 4-то поколение (главно от 3-то поколение) се използват за лечение на инфекции, причинени от грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, включително инфекции, причинени от *Escherichia coli* и *Salmonella Enteritidis, Salmonella Typhimurium*, монофазна *Salmonella Typhimurium* и *Salmonella Infantis*. Тези цефалоспорини се считат от Световната здравна организация (СЗО) за критично важни антимикробни средства (*CIAs)*, които трябва да бъдат „запазени“ за лечение на тежки

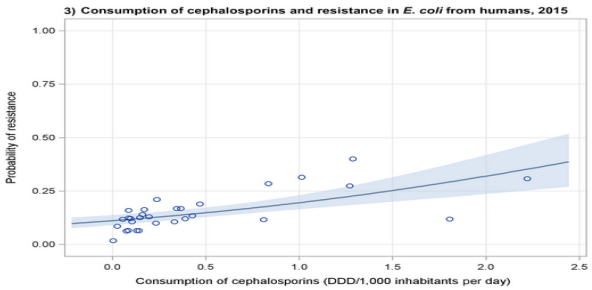
инфекции при хората (5-та ревизия на списъка на СЗО с критично важните антимикробни средства (CIA) (СЗО, 2017), което показва, че употребата на тези антимикробни средства, когато не са предназначени за хора, трябва да се избягва, когато е възможно. В съответствие с това AMEG класифицира цефалоспорините от 3-то и 4-то поколение в категория 2, което означава, че тези антимикробни средства трябва да се използват във ветеринарната медицина, само ако няма разрешени алтернативни антимикробни средства за съответните целеви видове и индикации.

Инвазивни *Escherichia coli в* случаи на инфекции при хора

Данни за възникването на резистентност към цефалоспорини при инвазивни *Escherichia coli* от хора са докладвани от 28 държави членки на ЕС и две от Европейското икономическо пространство (ЕИП) през 2013 г., 2014 г. и 2015 г. Потенциалната връзка между консумацията на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение и проявите на резистентност към 3-то поколение цефалоспорини при инвазивни изолати на *Escherichia coli* при хората са оценени за годините 2013, 2014 и 2015. За всяка от трите години в държавите от ЕС/ЕИП е наблюдавана значима (p <0,01) положителна връзка между резистентността при инвазивни изолати от *Escherichia coli* от хора и употребата на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение. През 2013 г. по-голямото потребление (с 1 единица DDD[1]) на цефалоспорини от трето и четвърто поколение е свързано с по-голяма вероятност от резистентност (87%) при инвазивни изолати на *Escherichia coli* от хората. По подобен начин, и през 2014 г., така и през 2015 г. по-широката употреба е свързана с двойно по-голяма вероятност за резистентност. При сравняване на потреблението на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при болнично и извънболнично лечение с възникването на резистентност към 3-то поколение цефалоспорини на инвазивни *Escherichia coli* при хора, са открити значителни асоциации и в двата случая.





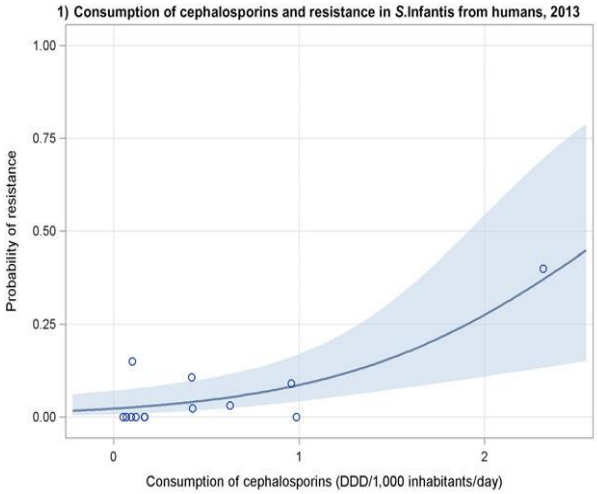


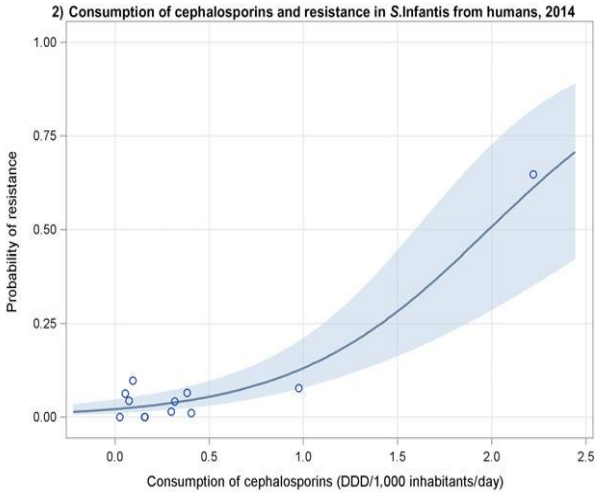
Salmonella Enteritidis, Salmonella Typhimurium*, монофазна *Salmonella Typhimurium* и *Salmonella Infantis

Данните за възникване на резистентност към цефалоспорини от 3-то поколение за *Salmonella Enteritidis* са съобщени от 16 държави през 2013 г., 17 държави през 2014

[1] DDD - defined daily dose/определена дневна доза

г. и 19 държави през 2015 г. и за *Salmonella Typhimurium* от 18 държави през 2013 г. и 2014 г. и 20 държави през 2015 г. По-малък брой държави са подали данни за резистентност за *Salmonella Infantis* (13 държави за 2013 г., 12 държави за 2014 г. и 10 държави за 2015 г.) и за монофазна *Salmonella Typhimurium* (10 държави за 2013 г., 10 държави за 2014 г. и 11 държави за 2015 г.). За 2013 г. и 2014 г. са наблюдавани значителни взаимовръзки между резистентността към цефалоспорини от 3-то поколение и общото потребление (извънболнично и болнично) или само извънболнично потребление на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение само за *Salmonella Infantis*. Поради ограничения брой държави, включени в анализа за *Salmonella Infantis*, тези резултати не трябва да се екстраполират на равнище държави членки на ЕС или на ЕИП. Резистентността към цефалоспорините от 3-то поколение за *Salmonella Enteritidis, Salmonella Typhimurium* и монофазната *Salmonella Typhimurium* за същия период от време (2013-2014 г.) не е свързана нито с общото потребление (извънболнично и болнично), нито само с извънболничното на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при хора.



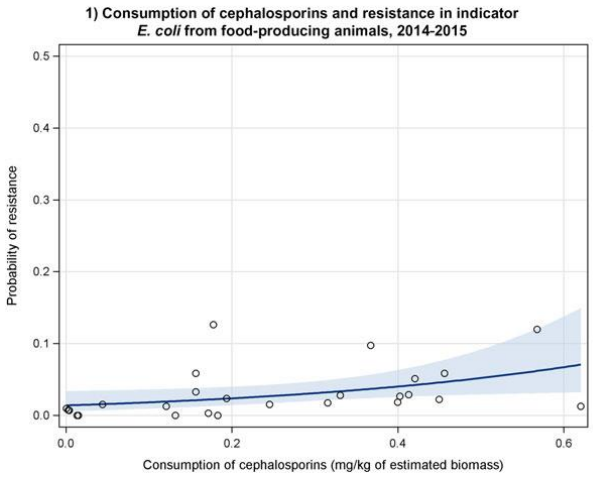


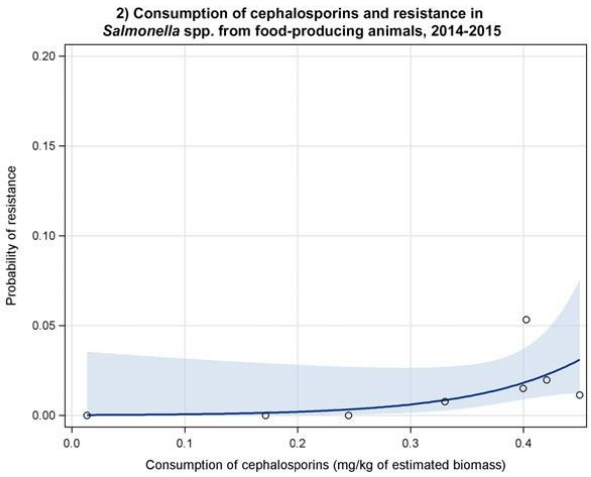
6.3. Употребата на 3-то и 4-то поколение цефалоспорини при животни и резистентност към цефотаксим при бактерии от животни

При продуктивни животни

За да се проучат възможната взаимовръзка между потреблението на 3-то и 4-то поколение цефалоспорини и цефалоспориновата резистентност, SIMR[2] към цефотаксим в индикаторни *Escherichia coli* и *Salmonella spp.* от продуктивни животни, се сравнява с употребата на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при животни (изразена в mg /kg биомаса) за 2013 и 2014-2015 г. (средно потребление през 2014 г. и 2015 г.) на национално ниво (Таблица 9). Категорията "продуктивни животни" включва бройлери, свине и говеда за 2013 г. и бройлери, пуйки, свине и телета за периода 2014-2015 г. Въпреки че са регистрирани някои разлики в потреблението на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение сред разглежданите държави, резистентността към цефотаксим и при двата вида бактерии обикновено се отчита от ниска до много ниска или не се открива такава.

[2] Summary indicator of microbiological resistance (общ показател за антимикробна резистентност при продуктивни животни)





6.4. Резистентност към 3-то и 4-то поколение цефалоспорини при бактерии от животни спрямо резистентността при бактерии от хора

Резистентност на индикаторни *Escherichia coli* от продуктивни животни, и на инвазивни *Escherichia coli* от хора

Данните за възникването на резистентност при инвазивни *Escherichia coli* от хора към цефалоспорини от 3-то поколение (2013-2015г.) са сравнени с проявата на резистентност на индикаторни *Escherichia coli* от свине и говеда към 3-то поколение цефалоспорини (2013 г. и 2015 г.), както и от бройлери и пуйки (2013-2014 г.). Няма значима връзка между резистентността при животните и хората. При комбиниране на данните за резистентността към 3-то поколение цефалоспорини при инвазивни *Escherichia coli* от хората и на индикаторни *Escherichia coli* от продуктивни животни (SIMR), не се наблюдава значима взаимовръзка.

Резистентност на *Salmonella Enteritidis, Salmonella Typhimurium* и *Salmonella Infantis* от хора и продуктивни животни

През 2013 г. шест държави са предоставили данни за инфекции при хора и при свине, причинени от *Salmonella Typhimurium*, като анализът не показва значима взаимовръзка.

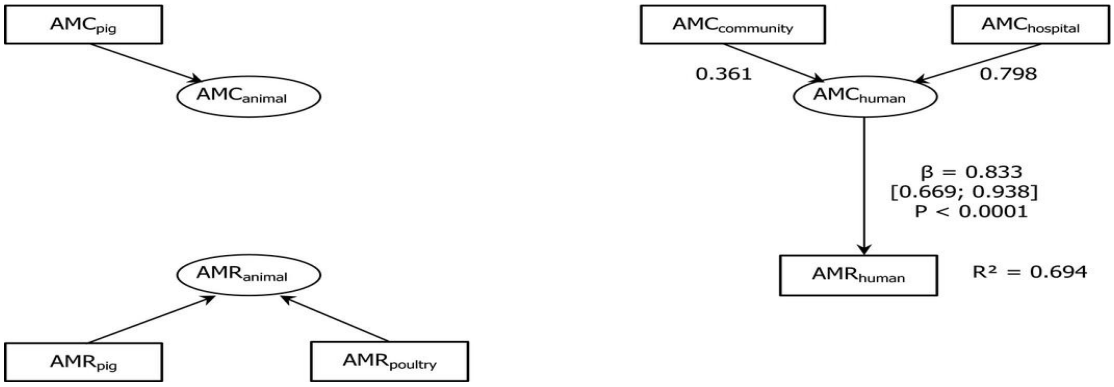
За *Salmonella Enteritidis* и *Salmonella Infantis* са предоставени данни от недостатъчен брой държави и в двата сектора. Като цяло е докладвана ниска резистентност. Само една държава е докладвала за изключение, отнасящо се до висока резистентност към цефотаксим при бройлери и хора, най-вероятно поради разпространението на резистенти щамове на ESBL-producing *Salmonella Infantis*. Използвайки обобщените данни за 2014 и 2015 г., устойчивостта на *Salmonella spp.* към 3-то поколение цефалоспорини при хора се свързва значително с резистентността при *Salmonella spp.* от продуктивни животни към 3-то поколение цефалоспорини. С малки изключения обаче не се открива положителна взаимовръзка което показва, че резултатите не са надеждни поради малкия брой включени държави и наблюдаваната ниска резистентност.

6.5. Използване на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при продуктивни животни и резистентност при бактериите от хора

За да се изследва възможната връзка между потреблението на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при продуктивни животни, и данните за антимикробната резистентност (AMR) на бактериите, причиняващи инфекции при хората, появата на AMR при *Escherichia coli* и *Salmonella spp*. при хората се сравнява с употребата на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при продуктивните животни (изразени в mg /kg биомаса) през 2013, 2014 и 2015 г. Въпреки положителните връзки между 3-то и 4-то поколение цефалоспоринова резистентност при *Escherichia coli* и *Salmonella spp*. от хората и потреблението на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при продуктивни животни, наблюдавани през 2013 г., 2014 г. и 2015 г., нито една от тях не е била статистически значима.

6.6. Многовариантен анализ

Единствената значима взаимовръзка на резистентността към 3-то поколение цефалоспорини при инвазивни *Escherichia coli* от хора е с ударния (p <0,0001) директен ефект от консумацията на 3-и 4-то поколение цефалоспорини при хора, за които употребата в болнични условия е с най-голяма тежест (0.798). За *Salmonella spp*. данните са ограничени до 11 държави и не могат да бъдат установени значителни взаимовръзки.



Информация за България

България е предоставила данни по следните показатели:

- Употребата на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при хора и животни за 2014 г.
- Приложение на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при хората и възникване на резистентност към цефалоспорини от 3-то поколение при бактерии от хора - инвазивни *Escherichia coli* в случаи на инфекция при хора за 2013 г., 2014 г. и 2015 г.;
- Употребата на 3-то и 4-то поколение цефалоспорини при животни и резистентност към цефотаксим при бактерии от животни - при продуктивни животни за индикаторни *Escherichia coli* за 2014 г. и 2015 г.;
- Резистентност към 3-то и 4-то поколение цефалоспорини при бактерии от животни спрямо резистентността при бактерии от хора - резистентност на индикаторни *Escherichia coli* за 2014 г. и 2015 г.;

- Използване на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при продуктивни животни и резистентност при бактериите от хора – за *Escherichia coli* – за 2013 г., 2014 г. и 2015 г.;
- Многовариантен анализ – 2014 г. и 2015 г.

6.7. Основни изводи за 3-то и 4-то поколение цефалоспорини

- Докладът е изготвен въз основа на данните за потреблението на 3-то и 4-то поколение цефалоспорини при хората и продуктивните животни и за антимикробната резистентност към тези препарати при бактериите от хора и животни, подадени от държавите членки на ЕС и държавите от ЕИП;
- В хуманната медицина цефалоспорините от 3-то и 4-то поколение обикновено се използват главно в лечебните заведения. Според наличните данни от държавите, подали предоставили информация, потреблението на тези антимикробни средства в извънболнични условия е значително подценено. Експертната група по антимикробната резистентност (*Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group - AMEG*) класифицира цефалоспорините от 3-то и 4-то поколение в категория 2, което предполага, че е необходимо ограничено използване при животните (EMA,*European Medicines Agency)/AMEG*, 2014). Употребата на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при продуктивни животни е много по-ниска от тази, наблюдавана при хора. Не е наблюдавана статистически значима връзка между потреблението при хората и при продуктивните животни на национално ниво;
- При хората потреблението на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение извън болниците, в болниците, и общо (извън болнично и болнично потребление) е значително, и в положителна връзка с резистентността към 3-то поколение цефалоспорини при инвазивни *Escherichia coli* от хора. Във всичките четири не-тифоидни серовари на салмонела (*Salmonella Enteritidis, Salmonella Typhimurium,* монофазна *Salmonella Typhimurium* и *Salmonella Infantis*), изолирани от хора, резистентността като цяло е била много ниска, през всички проучвани години. Значителни положителни взаимовръзки между потреблението на 3-то и 4-то поколение цефалоспорини при хора и резистентността към този подклас са били открити само при някои серовари (*Salmonella Enteritidis* и *Salmonella Infantis*).
- При продуктивните животни, като цяло, не се наблюдава връзка (само с няколко изключения) между потреблението и резистентността към цефалоспорините от 3-то и 4-то поколение. Връзките между потреблението и резистентността са оценени, като се използват наличните данни за проявата на фенотипна резистентност към цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение. Изследването на тези връзки в специфични животински субпопулации и отчитането на резистентните генотипове не са могли да бъдат извършени, поради липса на данни, но биха помогнали за по-нататъшно прецизиране на анализа;
- Не е наблюдавана статистически значима връзка между резистентността към 3-то поколение цефалоспорини при *Escherichia coli* и *Salmonella spp.* от продуктивните животни и от хората, при анализиране на годишните данни. Резистентността към цефалоспорини от трето и четвърто поколение на индикаторни *Escherichia coli* от продуктивни животни за периода 2014-2015г. е значителна и положително свързана с резистентността към цефалоспорини от 3-то поколение на инвазивни *Escherichia coli* при хора.

- Използването на цефалоспорини от 3-то и 4-то поколение при продуктивни животни не е свързано с резистентността към 3-то поколение цефалоспорини при инвазивни *Escherichia coli* или *Salmonella spp.* от хора.
- Многовариантният анализ показва, че единствената значима връзка, в крайния модел на резистентност към 3-то и 4-то поколение цефалоспорини при инвазивни *Escherichia coli* от хора, е силното пряко въздействие на употребата на тези класове антимикробни средства при хора.

Изготвил:
д-р Аксиния Антонова, главен експерт
Дирекция „Комуникация на риска, обучение и Контактен център“ при ЦОРХВ