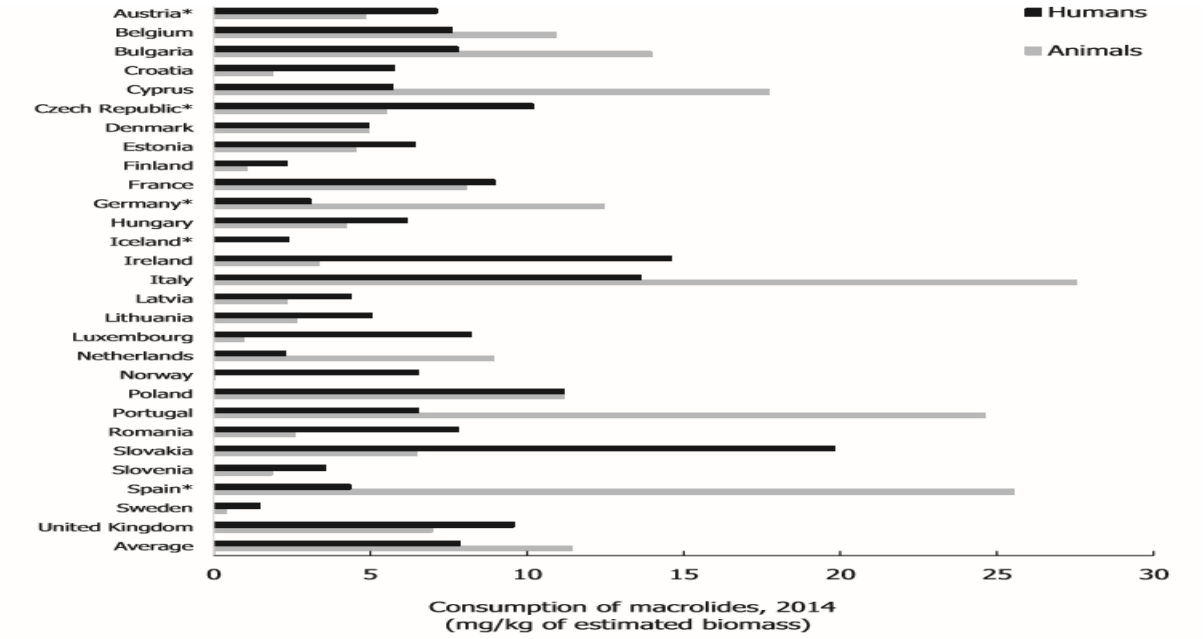
Употреба на макролиди и развитие на антимикробна резистентност към тях

9.1. Потребление на макролиди по държави

Средното потребление на макролиди при хората и продуктивните животни е съответно 7,8 и 11,4 mg/kg биомаса. Границите му варират съответно от 1,5–19,8 (междинна стойност - 6,5) и 0–27,5 (междинна стойност - 4,9) mg/kg.

При 16 от държавите, приемът на макролиди е по-нисък при животните, отколкото при хората, при три държави е сходен, а при останалите осем държави, е по-висок при животните, в сравнение с този при хората. В Исландия и Норвегия макролидите не се прилагат при животни. Общият извод е, че употребата на макролиди при животни и при хора варира между държавите. Не е установена значителна връзка между нивата на прием на макролиди при хора и животни в отделните държави (Коефициентът на корелация на *Spearman* е, $\rho = 0.32$).



Фигура 1: Потребление на макролиди при хора и продуктивни животни, в държави членки на ЕС/ЕИП, 2014 г.

Звездата (*) показва, че за хуманната медицина са предоставени данни само за извънболничното потребление. Употребата на макролиди, като процент от употребата на всички антимикробни средства се равнява на **4,2 %**, като са взети предвид данни за приема при животни и хора в страните на ЕС/ЕИП за 2014 г.

Забележки: 1) Представените оценки не са окончателни и трябва да се тълкуват внимателно. Лимитиращите фактори, които затрудняват сравняването на приема на антимикробни средства при хора и животни са разгледани в Раздел 14.

2)„Средно претеглената стойност“ от данните е изчислена за всяка държава (Среднопретеглената средна аритметична стойност е равна на съотношението (сумата от продукта на стойността на характеристиката към честотата на повторение на даден атрибут) до (сумата от честотите на всички характеристики). Използва се, когато вариантите на изследваната популация са неравномерни.).

9.2. Прием на макролиди при хора и проява на резистентност към тях при бактерии, изолирани от хора

Макролидите се прилагат за лечение на инфекции, причинени от *Campylobacter spp.* (гастроентерити) и от грам-положителни бактерии, включително и при респираторни инфекции за които има съмнение, че са причинени от *Mycoplasma pneumoniae*. Макролидите са определени от Световната здравна организация за критично важни антимикробни средства (CIAs), с най-висок приоритет за хуманната медицина.

Campylobacter jejuni* и *C. Coli

Анализирани са вероятните взаимовръзки между възникването на резистентност към макролиди при изолати на *Campylobacter jejuni* и *C. Coli* от хора при общия прием (извънболничен и болничен) или отделно при извънболничния прием за периода 2013-2015 г. Не е установена съществена взаимовръзка между общото количество на приетите макролиди и само при извънболничния прием (не са показани данни), и резистентността към макролиди на посочените микроорганизми, изолирани от хора.

Year	Countries included in the analysis	OR	95% PL CI	p-value
C. jejuni				
2013	AT, DK, EE, ES, FR, IT, LT, LU, MT, NL, NO, RO, SI, SK, UK (n = 15)	1.45	0.82–2.52	0.179
2014	AT, EE, ES, FR, IT, LT, LU, MT NL, NO, PT, RO, SI, SK (n = 14)	1.34	0.82–2.13	0.215
2015	AT, CY, DK, EE, ES, FI, FR, IS, IT, LT, LU, MT, NL, NO, PT, RO, SI, SK, UK (n = 19)	1.13	0.77–1.58	0.503
C. coli				
2013	AT, ES, FR, IT, LT, LU, MT, NL, SI, SK, UK (n = 11)	1.06	0.62–1.74	0.826
2014	AT, ES, FR, LT, LU, MT, NL, PT, SI, SK (n = 10)	0.84	0.32–1.80	0.688
2015	AT, CY, EE, ES, FI, FR, IT, LT, LU, MT, NL, PT, RO, SI, SK, UK (n = 16)	1.05	0.69–1.56	0.819

OR: odds ratio; PL CI: profile likelihood confidence interval, 95%.
OR varies from 0 to infinity. When OR equals 1 or CI includes 1, the association is not considered statistically-significant.

Таблица 2: Резултат от логистичната регресия за прогнозният прием на макролиди при птици, изразен като DDDvet/kg на оценена биомаса/година и вероятността за резистентност към макролиди при *Campylobacter spp.*от птици.

9.3. Сравнение между употребата на макролиди и резистентността към еритромицин при *Campylobacter jejuni* и *C. coli*

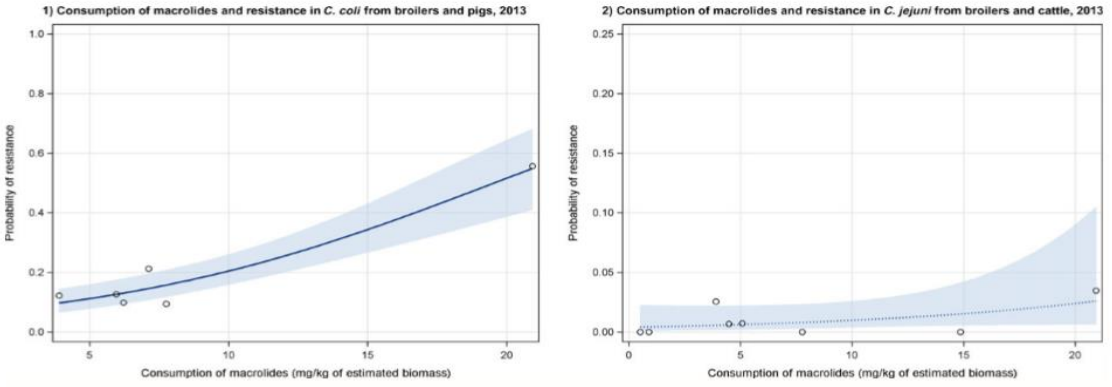
При продуктивни животни

С оглед да бъде проучена потенциалната връзка между приема на макролиди и резистентността към еритромицин при бактерии, изолирани от животни, е направено сравнение между ***SIMR***[1] - към еритромицин при *C. jejuni* и *C.coli* от продуктивни животни и приема на макролиди при животни на национално ниво. *SIMR* към еритромицин при *C. coli и C. jejuni* обединява резистентността при видовете животни,

[1] SIMR - общ показател за антимикробна резистентност при продуктивни животни

при които тези причинители се установяват по-често и са наблюдавани, т.е. при бройлери и свине, съответно при бройлери и говеда.

Резистентността към еритромицин при *C. coli,* се е оказала доста по-висока в сравнение с тази отчетена при *C.jejuni*. Въпреки че зависимостта и в двата случая е положителна и еднакво силно изразена, прогнозираната зависимост по отношение на *C. coli* е доказано статистически значима, за разлика от тази при *C jejuni*.



Фигура 3: Графики на логистичен регресионен анализ на прием на макролиди при продуктивни животни и вероятността за поява на резистентност към еритромицин (1) при *C. coli* от бройлери и свине и (2) *C. jejuni* от бройлери и говеда – 2013 г.Точките изобразяват държавите, включени в анализа.

*Забележки:*1) Мащабът, използван в графика (2) е адаптиран в зависимост от нивото на вероятността за наблюдаваната резистентност, с оглед най–добре да бъде показано разпределението на точките, отразяващи съответните данни. 2) В графика (2), пунктираната крива означава, че връзката не е значима.

При домашни птици

Прогнозният прием на макролиди при домашни птици (изразен в *DDDvet/kg - kg* оценена биомаса) е сравнена с появата на резистентност към еритромицин при *C. jejuni* изолирани от бройлери през 2013 г. и от бройлери и пуйки (*SIMR*) през 2014 г. През 2014 г., в изследването са били включени повече държави, отколкото през 2013 г. Резистентността при *C. jejuni* при пуйки е отчетена и в тези държави, в които производството им е значително. Посочените два фактора биха могли да обяснят, защо зависимостта е по-съществена за 2014 г., в сравнение с тази за 2013 г.

9.4. Резистентност към макролиди при бактерии, изолирани от животни сравнени с резистентност при бактерии, изолирани от хора

Резистентността при *Campylobacter spp.*, изолати от хора към макролиди, варира от ниска (0-8,7% за *C. jejuni*, 2015) до много висока (до 55,7% за *C. coli*, 2014) (*EFSA/ECDC*,2017). При продуктивни животни, резистентността към макролиди при изолати *Campylobacter spp.* варира както между държави членки и държави от ЕИП, така и между различните животински видове.

Резистентност при *C. jejuni* и *C. coli*, изолирани от хора и животни

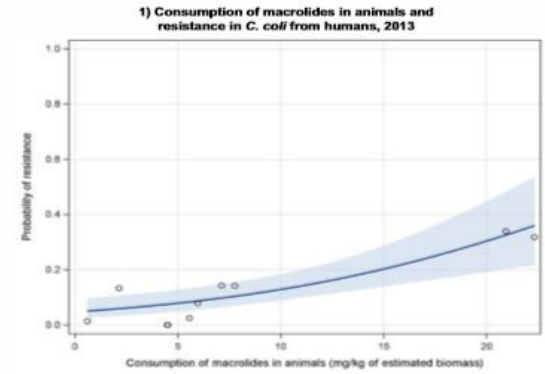
Анализът на потенциалните връзки между резистентността към макролиди при *C. jejuni*, изолирани от бройлери (за 2013 и 2014 г.) и при пуйки (за 2014 г.), и съответно при хора, не показва значима зависимост. Резистентността към макролиди при *C.coli* от бройлери, все пак е значително свързана с резистентността към макролиди при *C.coli* от хора. Данните за *C. coli* при свине, са предоставени от четири държави и дори по-малко и за двата сектора за 2013-2015 г., поради което на са били анализирани.

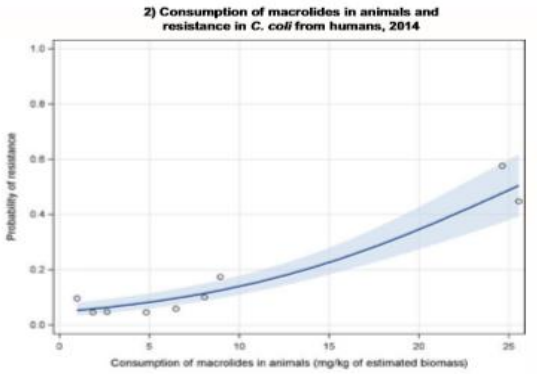
9.5. Сравнение между прилагането на макролиди при продуктивни животни и резистентността към макролиди при бактерии, изолирани от хора

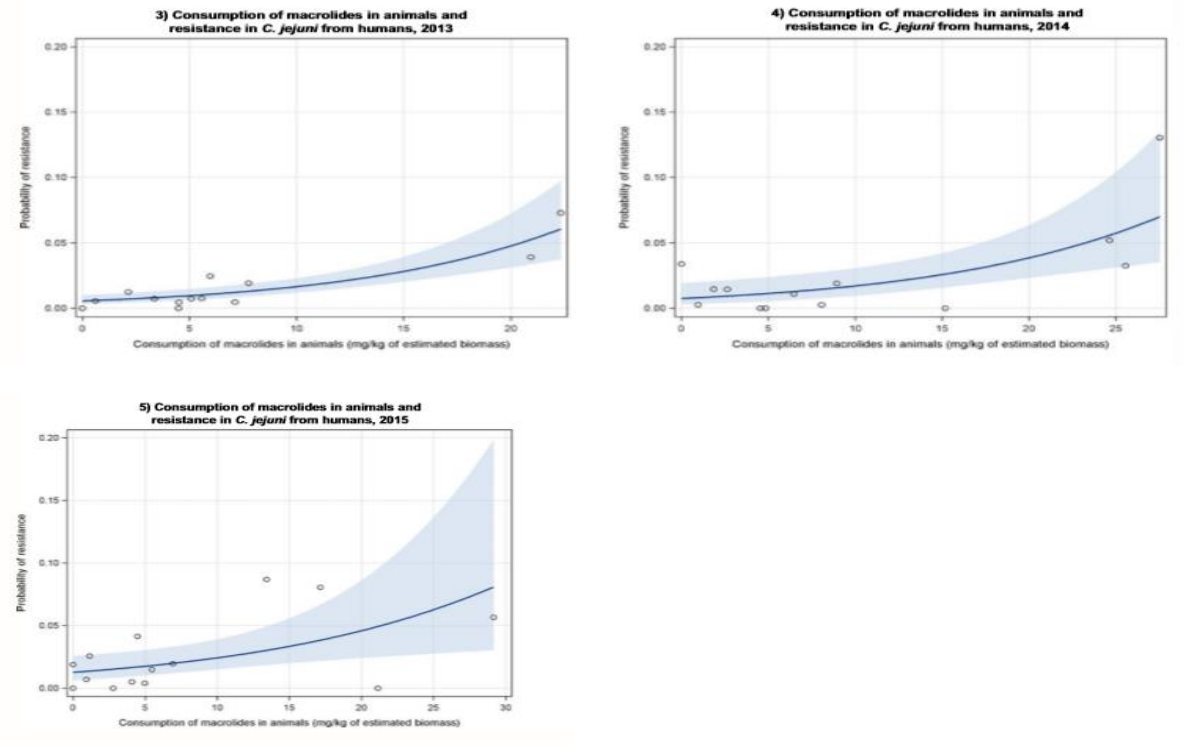
Вероятните взаимовръзки между възникването на резистентност при изолати *C. coli* и *C. jejuni* от хора и общият прием на макролиди при продуктивни животни за 2013, 2014 и 2015 г. са били оценени на ниво държава, и в общи линии са установени значителни положителни зависимости. При *C.jejuni* са наблюдавани значителни положителни връзки, за всяка от годините на проучването. При *C.coli* са били установени положителни връзки само за 2013 и 2014 г.

9.6. Мултивариантен анализ

Наличните данни са недостатъчни, за извършването на мултивариантен анализ.







Фигура 4: Графики на логистичен регресионен анализ на приема на макролиди при продуктивни животни и вероятност от резистентност към макролиди при *C. coli* и *C. jejuni* при хора, ЕС/ЕИП , 2013–2015

Точките представят държавите, включени в анализа.
Мащабът на графиките (3), (4) и (5) е адаптиран в зависимост от нивото на вероятността за наблюдаваната резистентност, с оглед най-добре да бъде показано разпределението на точките, отразяващи съответните данни.

9.7. Основни изводи за макролидите

- В хуманната медицина, макролидите почти изцяло се употребяват сред населението (извън лечебните заведения). В общи линии, употребата на макролиди (изразена в mg /kg оценена биомаса) е в значителна степен сходна при животните, отглеждани за производство на храни и при хората, въпреки че количествата варират между отделните държави. На ниво ЕС не се наблюдава значителна взаимовръзка в приема на макролиди при животни и при хора.
- Не е установена зависимост между приема на макролиди при хората и устойчивостта към макролиди при *C. jejuni* и *C. coli* от хора.
- Наблюдавана е статистически значима положителна зависимост между приема на макролиди при продуктивни животни и резистентността на *C. coli* изолирани от животни и хора. По същия начин, резистентността на *C. jejuni* изолирани от хора е силно зависима от приема на макролиди при продуктивни животни. Поради факта, че недостатъчен брой държави са предоставили данни за *C. coli* от свине, е невъзможно извършването на каквито и да е анализи за резистентността към този антимикробен клас.
- Получените данни са недостатъчни, за извършването на многовариантен анализ.

Изготвил:

д-р Марина Загорова, главен експерт

Дирекция „Оценка на риска по хранителната верига“ при ЦОРХВ