

R.1.1.2. Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

(cod - PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017-0361).

Colectiv de redacție

Coordonator:

Cristina T. Romeo

Membri:

Muselin Florin, Cristina Dumitrescu, Alexandru Octavian Doma, Razvan Florin Moruzi, Diana Maria Degi

Data finalizării: 30 noiembrie 2019

Acknowledgements

Activities under this work were carried out in the *Research Laboratory Complex "Horia Cernescu"* - financed by project *"A bio-economical approach of the antimicrobial agents - use and resistance"*, in the frame of contract PCCDI 7/19.03.2018, code: PN-III P1-1.2-FPRD-2017.

Rezumat

Prezentul raport reprezintă o anchetă transversală, de prevalență privind utilizarea preparatelor antimicrobiene la nivelul principalelor verigi ale lanțului trofic. Preparatele antimicrobiene utilizate la animalele de fermă atât în Europa, cât și în România sunt de obicei aceleași, sau aparțin aceleiași clase ca și cele utilizate în medicina umană. Antibioticele sunt frecvent utilizate în acvacultură, în fermele de animale și în agricultură, iar bacteriile rezistente la antibiotice și genele de rezistență se pot răspândi la orice nivel al lanțului trofic.

Materiale și metode. Datele prezentate în acest raport, în vederea stabilirii consumului de antibiotice au fost colectate și procesate din ultimele rapoarte de la nivel european și local. În România, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar (I.C.B.M.V.) colectează datele privind comercializarea produselor antimicrobiene de uz veterinar, după procedura de lucru ESVAC. Principalul indicator aplicat în acest raport pentru exprimarea consumului de antibiotice de uz veterinar este reprezentat de mg substanță activă raportat la PCU (mg/PCU). Pentru anchetarea consumului de antibiotice de uz uman, informațiile din acest raport se bazează pe datele pentru 2017, preluate din Sistemul European de Supraveghere (TESSy). Datele privind consumul de antibiotice de uz uman sunt colectate folosind Sistemul Anatomic Terapeutic Chimic (ATC) de clasificare și s-a folosit ca indicator doza zilnică definită (DDD)/1.000 locuitori.

Rezultate. Consumul de antimicrobiene de uz veterinar în România a fost de 259,6 tone substanță activă, din care 257,2 tone substanță activă au fost forme medicamentoase administrate în principal la animalele de rentă. Consumul total mediu de antibiotice sistemice la om, la nivelul UE a fost de 21,8 DDD la 1 000 de locuitori/zi, iar în România a fost de 29.1 DDD / 1.000 locuitori / zi.

Concluzii. Utilizarea masivă a antibioticelor în medicina umană, cât și în medicina veterinară a dus la o creștere a rezistenței la antimicrobiene, România situându-se printre țările cu un consum ridicat de antibiotice.

Cuvinte cheie: utilizarea preparatelor antimicrobiene, lanțul trofic, medicina umană, medicina veterinară, antibioretistență

Introducere

Utilizarea pe scară largă a substanțelor antimicrobiene atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară s-a accentuat, ceea ce a dus în ultimii ani la o accelerare în apariția și răspândirea microorganismelor rezistente (24).

Potrivit unor estimări din literatură, cantitatea de antibiotic de uz veterinar consumat la nivel mondial de efectivele de animalele de rentă este aproape dublă față de cel de uz uman (2, 35).

De exemplu, în Statele Unite pentru obținerea fiecărui kilogram de carne și ouă sunt folosite aproximativ 300 de miligrame de antibiotic (22, 23).

Pe lângă utilizarea în scop terapeutic sau preventiv a substanțelor antimicrobiene, în multe țări acestea sunt folosite ca promotori de creștere. La sfârșitul anilor 1940 mulți fermieri au administrat antibiotice efectivelor de animale ceea ce a dus la apariția tulpinilor bacteriene rezistente (2, 3, 4, 34).

Uniunea Europeană a interzis în anul 2006 utilizarea antibioticelor ca promotor creștere pentru a încerca combaterea acestei tendințe. Sunt convingeri că fără antibiotice industria zootehnică se va prăbuși. Sunt autori și țări care susțin și demonstrează contrariul, de exemplu, în Danemarca, cea mai mare țară europeană exportatoare de carne de porc din lume, exportând aproximativ 90% din ceea ce produc, s-a constatat o creștere după interzicerea utilizării antibioticelor pentru creștere suinelor (4)

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

Nevoia de proteină de origine animală a crescut direct proporțional cu expansiunea demografică, ceea ce a dus la utilizarea intempestivă a antibioticelor în industria zootehnică. Tehnicile de creștere a producțiilor animaliere au evoluat de-a lungul anilor pentru a satisface nevoia de proteină a populației, în urma aplicării acestora, fermele s-au dezvoltat în complexe agro-industriale de dimensiuni mari, pentru a împinge ratele de creștere a animalelor de rentă către nivelul lor maxim (28).

Eficiența multor facilități de producție moderne se datorează condițiilor de creștere, selecției genetice, asigurarea nutriției corespunzătoare și nu în ultimul rând, prevenirii bolilor. Dintre acestea, într-o măsură semnificativă, disponibilitatea antibioticelor a accelerat și ea industrializarea producției animaliere. Industria creșterii animalelor a beneficiat în mod clar de uzul antibioticelor și astfel proteina de origine animală accesibilă populației a crescut spectaculos (14).

În anul 2008, ca urmare a unei dezbateri a Consiliului European cu privire la rezistența la antimicrobiene, statele membre UE au fost invitate să consolideze sistemele de supraveghere și să îmbunătățească calitatea datelor privind consumul și rezistența la antimicrobiene, atât în sectorul uman cât și veterinar. Ca răspuns la concluziile Consiliului European cu privire la rezistența la antimicrobiene, Comisia Europeană a solicitat Agenției Europene pentru Medicamente (AEM) să preia conducerea în colectarea datelor privind utilizarea de agenți antimicrobieni de uz veterinar în statele membre. Pentru a garanta o abordare integrată, AEM a solicitat să consulte Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC), Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) și Laboratorul de referință al UE pentru rezistența antimicrobiană (EURL-AMR) (6, 18).

Proiectul European de Supraveghere a Consumului de antimicrobiene veterinare (ESVAC) a fost lansat în Septembrie 2009, în urma unei cereri de a dezvolta o abordare pentru colectarea de date armonizate și raportarea datelor privind utilizarea agenților antimicrobieni la animale, în statele membre ale UE (6, 19).

Prin termenii de referință din partea Consiliului Europei, Agenției Europene a medicamentului i s-a solicitat, printre alte activități:

- să identifice sistemele existente de date / de supraveghere stabilite pentru colectarea de vânzări și utilizarea medicamentelor antibacteriene în statele membre;
- să dezvolte o abordare armonizată pentru colectarea și raportarea datelor pe baza cifrelor de vânzări naționale, combinate cu estimări ale utilizării la cele mai importante specii;
- să colecteze date de la statele membre și să gestioneze bazele de date;
- să elaboreze și să publice anual un raport de sinteză care prezintă datele din statele membre.

În ceea ce privește colectarea datelor:

- Trebuie să se asigure comparabilitatea cu vânzarea / utilizarea de antimicrobiene la om.

Activitatea ESVAC

Din anul 2009, ESVAC realizează rapoarte anuale despre vânzările de antimicrobiene per țară, luând în considerare o aproximare a numărului total de animale producătoare de alimente "expuse riscului tratamentului" în fiecare țară (unitatea de corecție a populației - PCU) (6, 19).

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

Prin activitatea ESVAC, se colectează date privind comercializarea medicamentelor de uz veterinar sub diferite forme de prezentare ale acestora, în statele membre ale UE, din țările SEE și din Elveția. În plus, în 2016, ESVAC a stabilit doza medie zilnică de substanță activă utilizată per kg corp greutate corporală în funcție de specie (defined daily doses for animals - DDDvet) și doza medie a unui tratament corelat cu greutatea animalului și specia din care face parte (defined course doses for animals DCDvet) (6, 19).

În medicina umană, ESAC-Net (fostă ESAC) este o rețea europeană a sistemelor naționale de supraveghere, care furnizează date la nivel european privind consumul de antimicrobiene. ESAC-Net colectează și analizează date privind consumul de antimicrobiene din țările UE și / SEE, atât în comunitate (sector extra-spitalicesc) cât și în sectorul spitalicesc. Rapoartele bazei de date sunt furnizate prin intermediul Sistemului European de Supraveghere (TESSy) (16, 36).

Alături de antibioticele folosite în medicina umană, utilizarea acestora în scop curativ, profilactic sau ca promotori de creștere a determinat apariția rapidă a tulpinilor bacteriene rezistente (5, 10, 11, 31, 33, 35).

O dată cu intensificarea producției de hrană de origine animală dar și a acvaculturii, antibioticele au început să fie folosite cu scop metafilactic și nu doar terapeutic, descoperirea simptomelor unei infecții la un individ, ducând la administrarea antibioticelor la tot efectivul, iar ca și scop profilactic unde de foarte multe ori se administrează subdozat (FAO 2015).

Astfel, putem menționa faptul că animalele sunt catalogate ca fiind vectori de răspândire a tulpinilor bacteriene rezistente și/sau ale genelor antibioretistenței (12, 18, 25, 33).

Nu există limite geografice pentru a împiedica răspândirea la nivel mondial a ABR. În cazul în care măsurile preventive și de izolare nu sunt aplicate la nivel local sau la nivel național ar putea compromite eficacitatea antimicrobienele și pun în pericol politicile de izolare a ABR (21).

Antibioticele din primele generații sunt acum „specii pe cale de dispariție“ din cauza apariției la nivel mondial a rezistenței la antibiotice (ABR) (21).

Transmiterea antibioretistenței în lanțul trofic se poate face direct sau indirect (Fig. 1) (1, 8, 21). Situația acestui fenomen este considerată o problemă trans-sectorială, întrucât:

- antibioticele sunt frecvent utilizate în acvacultură, în fermele de animale și în culturile agricole (Acar și Moulin, 2006;FAO 2015) (21),
- bacteriile rezistente la antibiotice și genele de rezistență se pot răspândi la orice nivel al lanțului (Fig. 1) (da Costa et. al, 2013; FAO 2015, WHO 2015) (1, 8, 21).

Problema antibioretistenței este o temă de interes public majoră, cu o serie de studii care au raportat prezența unor tulpini bacteriene rezistente la antibiotice pe alimente / produse de origine animală sau la nivelul animalelor de fermă, cum ar fi: *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Price et. al, 2012), *Enterobacteriaceae* producătoare de beta-lactamază (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, etc) (21).

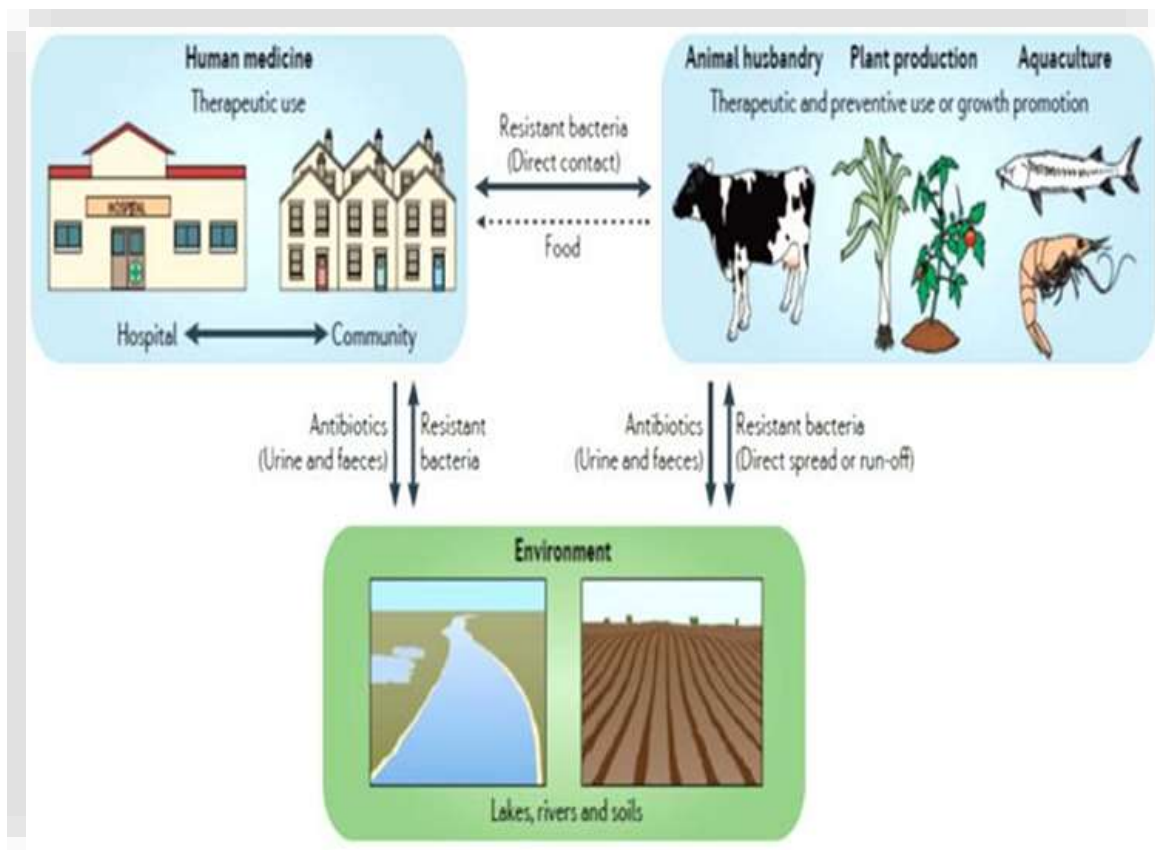


Figura 1. Utilizarea de antibiotice și diferitele căi de transmitere a rezistenței la antibiotice în lanțul trofic (21)

Date generale despre prezentul raport

Prezentul raport este parte integrantă a proiectului Abordarea bioeconomică a agenților antimicrobieni – utilizare și rezistență, Proiecte complexe realizate în consorții CDI (PCCDI) domeniul: Bioeconomie - Cod PN-III-P1-1.2-PCCDI2017-0361.

Raportul face parte din etapa a doua a proiectului, în care s-a dorit *Testarea metodelor și tehnologiilor de supraveghere a utilizării și a rezistenței la preparatele antimicrobiene*. În acest raport s-a efectuat o anchetă transversală, de prevalență asupra utilizării preparatelor antimicrobiene, cu precădere antibiotice, în ceea ce privește principalele verigi ale lanțului trofic, și anume animalele ca sursă de hrană, și omul.

Materiale și metode

În acest raport s-au folosit date atât despre vânzarea/consumul/utilizarea preparatelor antimicrobiene de uz veterinar, cât și cele de uz uman. Pentru a putea colecta și procesa informații cât mai exacte și complete în ceea ce privește consumul de antimicrobiene în România, am apelat la ultimele rapoarte efectuate la nivel European și pe plan local.

Metodologie de lucru pentru anchetarea consumului de antimicrobiene de uz veterinar.

În România, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar (I.C.B.M.V.) a solicitat Deținătorilor Autorizațiilor de Comercializare, să transmită informații legate de comercializarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene, în format electronic standardizat recomandat de către procedura de lucru ESVAC (6).

Aceste date, privind volumul de vânzări/consum au fost primite de la 78 de unități de comercializare autorizate, informațiile incluse în studiu provin din vânzarea către distribuitori, medicii veterinari, ferme și farmacii (6).

Au fost raportate 1772 produse medicinale veterinare antimicrobiene sub diferite forme de prezentare, având 59 de substanțe active, descrise în 9 forme farmaceutice, care se pot comercializa, conform autorizațiilor pe teritoriul României;

- produse medicinale veterinare autorizate prin procedura națională-PN,
- procedura de recunoaștere mutuală -MRP,
- procedura descentralizată - DCP
- precum și cele autorizate la nivel centralizat de către Comisia Europeană (6).

Pentru a obține informații armonizate privind comercializarea medicamentelor de uz veterinar din țările participante, protocolul ESVAC a definit aceste substanțe care urmează să fie incluse în seturile de date prin utilizarea sistemului de clasificare Anatomic Terapeutic Chimic pentru produsele medicamentoase de uz veterinar (ATCvet) (Tabelul 1).

În acest raport au fost incluse toate formele farmaceutice, cu excepția preparatelor dermatologice (grupa ATCvet QD) și a preparatelor pentru organele senzoriale (grupa ATCvet QS). (2) Trebuie remarcat faptul că în prezent, promotorii de creștere nu sunt permisi pentru utilizare în țările participante ESVAC (19).

Tabel 1. Categoriile și coduri ATC și ATCvet de produse antimicrobiene veterinare și umane incluse în raport (15, 19)

Categoriile de agenți antimicrobieni de uz uman și veterinar	Coduri ATCvet și ATC
Antibiotice utilizate în afecțiuni digestive	QA07AA; QA07AB
Antibiotice utilizate în afecțiuni intrauterine	QG01AA; QG01AE; QG01BA; QG51AA; QG51AG
Antibiotice sistemice	QJ01
Antibiotice utilizate în afecțiuni intramamare	QJ51

Țările participante ESVAC furnizează numărul total de pachete vândute pentru fiecare formă de prezentare a produsului (numele, forma farmaceutică, mărimea ambalajului). Vânzările (în greutate de substanță activă) pentru fiecare produs au fost calculate prin înmulțirea numărului de pachete vândute la cantitatea de substanță activă

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

(putere) per ambalaj; în cazul preparatelor combinate, cantitatea vândută este calculată pentru toate ingredientele (19).

Unitatea de corecție a populației (PCU)

Din anul 2009, pentru rapoartele efectuate de ESVAC s-a luat în considerare o aproximare pentru biomasa animalelor de rentă (din industria alimentară), și anume PCU (unitate de corecție a populației).

Cantitățile de preparate antimicrobiene de uz veterinar vândute în diferite țări sunt legate, printre altele, la demografia animalelor din fiecare țară. Unitatea de corecție a populației (PCU) a fost stabilită ca numitor pentru datele despre vânzări. PCU pentru fiecare categorie de animal se calculează prin înmulțirea numărului de animale de rentă (vacile de lapte, ovine, scroafe și cai) și animale sacrificate (bovine, caprine, porcine, ovine, păsări de curte, iepuri și curcani) cu greutatea teoretică la cel mai probabil timp pentru tratament. Bazat pe presupunerea că tabletele sunt folosite aproape exclusiv pentru animale de companie (bolusuri la animalele de rentă), tabletele sunt excluse din setul de date utilizat pentru a raporta vânzările pentru animalele producătoare de alimente. În acest raport, datele de vânzări pentru tablete este raportat separat ca vânzări pentru utilizare la animale de companie; toate celelalte forme farmaceutice sunt raportate ca fiind vânzări pentru utilizare la animale de rentă, inclusiv a cailor. În raportul actual, termenul de „tratament de grup“ este utilizat pentru medicamente administrate prin intermediul hranei sau a apei (19).

Calculul PCU (18):

- Numărul de animale sacrificate × greutate estimată la momentul tratamentului.
- Număr animale × greutate estimată la momentul tratamentului.

Principalul indicator aplicat în acest raport pentru exprimarea consumului de antibiotice de uz veterinar este reprezentat de mg substanță activă raportat la PCU (mg/PCU). Un PCU este egal cu un kilogram de biomasa animală (18).

România ca și țară participantă la ESVAC, a raportat date pe o perioadă de doi ani de zile, cu un număr total de 65 de surse pentru datele oferite. Datele pentru România vin de la vânzările către farmacii, medici veterinari și fermieri, iar datele au fost raportate către ESVAC de către ICBMV (Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar) (6).

Metodologie de lucru pentru anchetarea consumului de antimicrobiene de uz uman;

Informațiile din acest raport se bazează pe datele pentru 2017, preluate din Sistemul European de Supraveghere (TESSy) la data de 23 octombrie 2018 și reîncărcare a datelor pentru subgrupurile ATC din Spania și Slovenia la 13 noiembrie 2018. TESSy este un sistem de colectare, analiză și diseminare a datelor privind bolile transmisibile (15, 16).

Datele privind consumul de antibiotice sunt colectate folosind Sistemul Anatomic Terapeutic Chimic (ATC) de clasificare și doza zilnică definită (DDD), metodologie dezvoltată de Centrul de colaborare al OMS pentru Metodologia statistică a medicamentelor (Oslo, Norvegia). Pentru analiză au fost utilizate DDD-urile enumerate în indexul ATC pentru 2018 (32). Un DDD este considerat a fi doza de întreținere, medie, pe

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

zi, pentru un medicament utilizat în indicația principală, la adulți. Este o unitate de măsură tehnică, nu un standard (15).

Aplicarea metodologiei ATC / DDD face posibilă agregarea diferitelor mărci de medicamente, cu diferite mărimi ale ambalajului și diferite concentrații, în unități de măsură a substanțelor active.

Date despre consum au fost colectate din sectoarele de comunitate (îngrijire primară) și spital (îngrijire secundară și îngrijire terțiară) ca o listă detaliată a tuturor produselor antimicrobiene disponibile (înregistrate) și numărul anual de pachete utilizate sau, dacă nu este disponibil, ca număr de DDD per substanță ATC și cale de administrare (15).

Indicatorul „doze zilnice definite (DDD) la 1 000 de locuitori pe zi” este utilizat pentru a raporta consumul de antibiotice în comunitate (adică în afara spitalelor) și în sectorul spitalicesc. Acesta oferă o estimare aproximativă a proporției din populație tratată zilnic cu antimicrobiene. Acesta a fost recomandat ca un indicator principal pentru monitorizarea consumului de antibiotice de proiectul finanțat de UE „Stimularea re-investițiilor în cercetare și dezvoltare și utilizarea responsabilă de antibiotice” (28, 29).

Deși, metodologia ATC / DDD (32) și proiectul DRIVE AB (29) recomandă prezentarea consumului din spitale ca numărul de DDD la 100 de paturi per zile, în acest raport indicatorul DDD per 1 000 de locuitori per zi a fost aplicat atât pentru comunitate cât și pentru sectorul spitalicesc, deoarece datele privind numărul total de paturi ocupate per zi nu sunt disponibile în prezent pentru majoritatea țărilor UE / SEE.

În plus, prezentarea de date cu același numitor permite compararea trans-sectoriale. Acest indicator a fost recent selectat ca principal indicator armonizant de către ECDC, Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) și Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) pentru a descrie consumul total de antimicrobiene la om, atât în spital și cât și în sectorul comunitar (13).

Modelul consumului antibacterian a fost, de asemenea, prezentat prin intermediul indicatorilor secundari de armonizare, indicatori conveniți de către ECDC, EFSA și EMA (15). Pentru comunitate, indicatorul agreat este raportul dintre consumul de peniciline, cefalosporine, macrolide (cu excepția eritromicinei) și fluorochinolone cu spectru larg, la consumul de peniciline, cefalosporine și eritromicine cu spectru îngust (15).

Pentru sectorul spitalicesc, indicatorul convenit este proporția glicopeptidelor, cefalosporinelor din a treia și a patra generație, monobactame, carbapeneme, fluorochinolone, polimixine, piperacilină, linezolid, tedizolid și daptomicin în consumul total de antibiotice de uz sistemic în spital (15).

Toate statele membre ale UE (cu excepția Republicii Cehe, Greciei și Slovaciei) și două țări SEE (Islanda și Norvegia) au raportat consumul de antimicrobiene în 2017. Douăzeci și două de țări au raportat consumul atât din comunitate, cât și din spital, trei țări (Austria, Germania și Islanda) au raportat numai consumul comunitar, iar două țări (Cipru și România) au raportat consumul total în ambele sectoare, fără o diferențiere între ele (9, 15).

Cu toate acestea, datele din aceste două țări sunt afișate împreună cu consumul comunitar din alte țări, pentru că, în medie, aproximativ 90% din totalul datelor de consum al antibioticelor se referă la consumul în comunitate. Datele privind consumul de antibiotice, atât pentru comunitate cât și pentru sectorul spitalicesc, s-au bazat în

principal pe vânzările de antibiotice în țară sau o combinație de vânzări și rambursare (9, 15).

Rezultate și discuții

Consumul total (tone) de agenți antimicrobieni de uz veterinar

Datele generale referitoare la consumul național acoperă vânzările de antimicrobiene utilizate la animalele de rentă, inclusiv la cai, și anume toate formele farmaceutice cu excepția tabletelor (Tabelul 2), plus vânzările de tablete care sunt folosite aproape exclusiv la animalele de companie. Formele injectabile sunt frecvent comercializate pentru ambele grupuri de animale, statistic vorbind, cantitatea de substanță activă utilizată pentru animalele de companie este minoră comparativ cu animalele de rentă.

Consumul de antimicrobiene de uz veterinar în România a fost de 259,6 tone substanță activă, din care 257,2 tone substanță activă au fost forme medicamentoase administrate în principal la animalele de rentă (99.1% din total, vezi Fig. 2), și doar 2,4 tone substanță activă sub formă de tablete administrate în principal la animalele de companie (Tabelul 2) (19).

Tabel 2. Consumul total de antimicrobiene în tone de substanță activă, divizat în tablete (utilizate la animalele de companie) și toate celelalte forme farmaceutice (utilizate în principal la animale de rentă) în România și media consumul în UE

Țară	Tablete		Alte forme farmaceutice		
	Tone	Procente din consum total	Tone	Procente din consum total	Total tone
România	2.4	0,9%	257.2	99,1%	259.6
UE medie/30 țări	2.08	0.7%	276.63	99,3%	278.71

Valorile raportate ale consumul de antimicrobiene exprimate în tone, variază în funcție de numărul de animale/țară, nefiind stabilit un număr exact, ci s-au luat în calcul toate animalele din țara respectivă. Comparativ cu România și cu media UE, în topul consumul de antimicrobiene se află Spania cu un consum total (tablete și alte forme) de 3.030 tone de substanță activă, iar la polul opus se află Islanda cu doar 0.6 tone substanță activă.

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

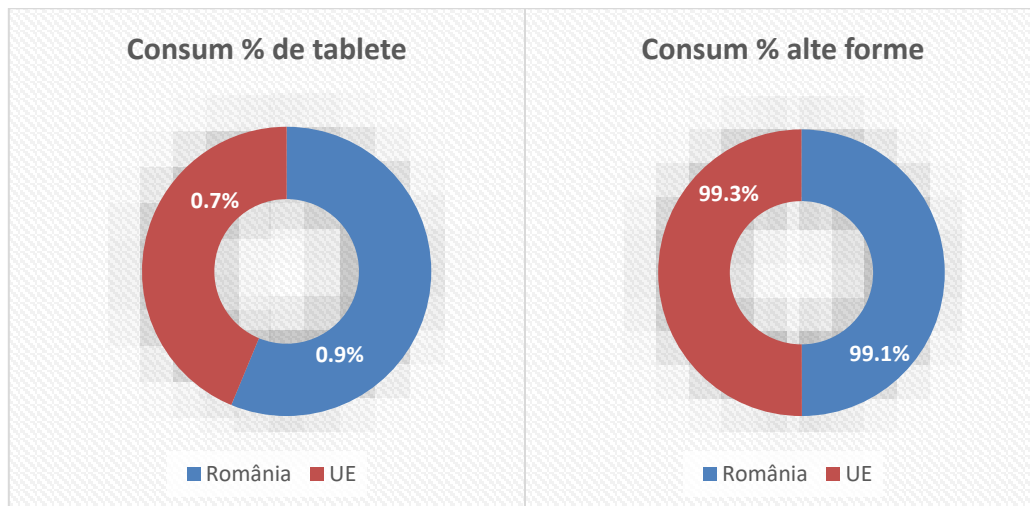


Figura 2. Consumul procentual total de antimicrobiene, divizat în tablete (utilizate la animalele de companie) și toate celelalte forme farmaceutice (utilizate în principal la animale de rentă), în România și UE (media/30 țări)

Consumul de antimicrobiene cu unitate de corecție a populației în funcție de demografia fiecărei țări pentru animalele de rentă

Consumul preparatelor antimicrobiene veterinare, exprimate în mg per unitate de corecție a populației (PCU), a variat de la 2,9 mg / PCU până la 434,2 mg / PCU pentru cele 30 de țări. De asemenea utilizarea claselor de antimicrobiene a variat substanțial în funcție de țară (Tabelul 3) (19).

Tabel 3. Consum exprimat în tone de substanță activă a agenților antimicrobieni de uz veterinar comercializate în principal pentru animalele de rentă, unitatea de corecție a populației (PCU) și vânzări în mg / PCU în România și UE (media)

	Consum (tone) pentru animalele de rentă	PCU (1.000 tone)	mg/PCU
România	257.2	2.559	100.5
UE	276.63	312.9	100.6

În România, principalul indicator pentru consumul de antimicrobiene, și anume mg/PCU, care ne indică cantitatea de substanță activă consumată echivalată prin unitatea de corecție a populației, a avut o valoare de 100.5 mg/PCU, fiind aproape identică cu media (100.6 mg/PCU) din UE. Valorile cele mai mari pentru acest indicator s-au înregistrat în Cipru și Spania cu valori de 434.2, respectiv 402.0 mg/PCU (Tabel 4, Figura 8) (19).

Principalele clase de antibiotice de uz veterinar care sunt folosite în România sunt tetraciclinele (26.9 mg/UPC) și penicilinele 17.7 mg /UPC), iar cele mai puțin folosite în sectorul animalelor de fermă sunt cefalosporinele (0.01-0.04 mg/UPC) (Fig. 3 și tabel 4).

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

Tabelul 4. Vânzările pentru animalele de rentă, în mg per unitate de corecție a populației (mg / PCU), a diferitelor clase de antimicrobiene de uz veterinar în țările membre ESVAC (19)

Austria	27.7	0.4	8.5	0.05	0.2	4.2	0.8	4.1	0.4	0.5	0	1.4	1.6	0.4	0.4	50.7
Belgium	34.8	1.2	46.3	0.1	0.4	35.9	7.2	9.8	3.3	1.0	1.3	0.3	2.8	0.6	5.2	150.1
Bulgaria	60.2	3.8	15.5	0.03	0.2	9.7	1.1	13.6	1.2	5.3	0.4	5.0	3.6	1.5	0.8	121.9
Croatia	41.4	4.4	21.5	0.6	0.2	13.8	2.1	2.2	0.2	3.5	0.8	6.5	2.6	1.6	0.3	101.6
Cyprus	183.3	3.4	45.4	<0.01	0.3	59.1	11.3	21.1	64.4	1.1	0.4	4.7	12.4	24.5	2.7	434.2
Czech Republic	24.1	0.5	17.3	0.3	0.4	11.1	1.2	3.4	0.2	1.7	0.05	2.4	1.0	3.9	0.4	68.1
Denmark	11.8	0.5	11.8	0.02	0.01	4.3	0.7	4.5	1.0	<0.01	0.4	1.4	0.5	4.0	1.2	42.2
Estonia	15.6	0.3	28.7	0.2	0.6	0.8	0.2	2.8	0.8	1.8	0	3.2	1.3	7.5	1.4	65.2
Finland	4.3	0.2	9.6	0.04	0.01	3.8	0.8	1.1	0.2	0.1	0	0.1	0	0.06	0	20.4
France	26.2	0.5	8.3	0.2	0.2	14.7	2.2	5.0	0.4	0.3	0.4	6.2	4.1	0.8	0.7	70.2
Germany	26.8	0.6	38.8	0.1	0.4	8.2	1.0	6.2	1.3	1.1	0	1.8	9.2	1.6	1.0	97.9
Greece	23.9	0.2	11.4	0	0.1	6.8	1.1	3.0	0.4	1.7	2.6	1.9	3.4	0.2	0.5	57.2
Hungary	97.7	2.7	46.9	0.2	0.4	11.7	2.4	7.1	5.5	9.5	0.2	2.3	9.6	12.4	2.9	211.4
Iceland	0.4	0	3.3	0	<0.01	0.3	0.1	0	0	0	0	0.9	0	0	0	5.0
Ireland ²	21.7	1.0	10.0	0.3	0.1	10.2	0.9	2.9	0.2	0.4	0	3.0	0	0.3	0.3	51.0
Italy	93.0	4.7	87.3	0.2	0.4	36.5	4.6	29.1	15.0	2.9	3.3	4.6	26.1	9.6	4.7	322.0
Latvia	10.9	0.04	10.5	0.2	0.4	1.8	0.4	3.8	0.1	1.1	0.01	3.6	0.9	3.6	0.3	37.6
Lithuania	4.5	0.3	10.3	0.2	0.1	8.0	1.9	2.1	0.5	1.7	0.2	2.0	0.6	2.5	0.2	35.1
Luxembourg	12.3	1.2	6.8	0.1	0.6	5.1	1.0	0.9	0.6	0.7	0.1	1.2	1.5	0.1	2.3	34.6
Netherlands	27.0	1.4	13.3	0.03	<0.01	10.7	2.0	6.9	0.1	0.1	1.2	0.7	0.5	0.3	0.3	64.4
Norway	0.1	0.1	1.6	0	<0.01	0.7	0.1	<0.01	0	0.01	0.04	0.2	0	0.04	0	2.9
Poland	42.9	1.5	44.5	0.4	0.1	10.5	1.2	8.7	0.9	8.6	0.02	5.5	5.9	7.3	0.9	138.9
Portugal	47.4	1.2	25.1	0.1	0.4	4.6	0.9	17.1	2.8	7.9	0.1	3.8	12.1	9.2	1.5	134.4
Romania	26.9	3.2	17.7	0.01	0.04	4.5	0.9	13.4	6.4	6.1	0.2	10.4	7.4	2.5	0.8	100.5
Slovakia	15.0	0.3	8.2	0.3	0.3	6.3	0.7	4.1	0.5	2.9	0.02	1.9	1.1	9.2	2.7	53.8
Slovenia	2.6	0.6	11.7	0.1	0.2	3.0	0.6	0.9	0.3	3.0	0.01	2.6	0.1	0.2	0.4	26.4
Spain	134.9	4.6	92.6	0.1	0.3	45.4	8.8	23.7	18.6	9.0	0.8	15.1	34.9	9.9	3.4	402.0
Sweden	0.8	0.1	7.5	<0.01	<0.01	2.0	0.4	0.4	<0.01	0.02	0	0.3	0.1	0.2	0	11.8
Switzerland ²	10.9	0.2	11.3	0.1	0.2	18.3	1.1	3.2		0.5	0	3.8	0.6	0.2	50.6	
United Kingdom	23.8	0.4	10.0	0.1	0.2	8.1	1.6	5.5	0.9	0.3	0	2.0	0.1	2.3	1.4	56.7

*Altele se referă la bacitracină, fosfomicină, metronidazol, novobiocin, paramomicin, spectinomycină clasificate ca alte antibacteriene în sistemul ATCvet

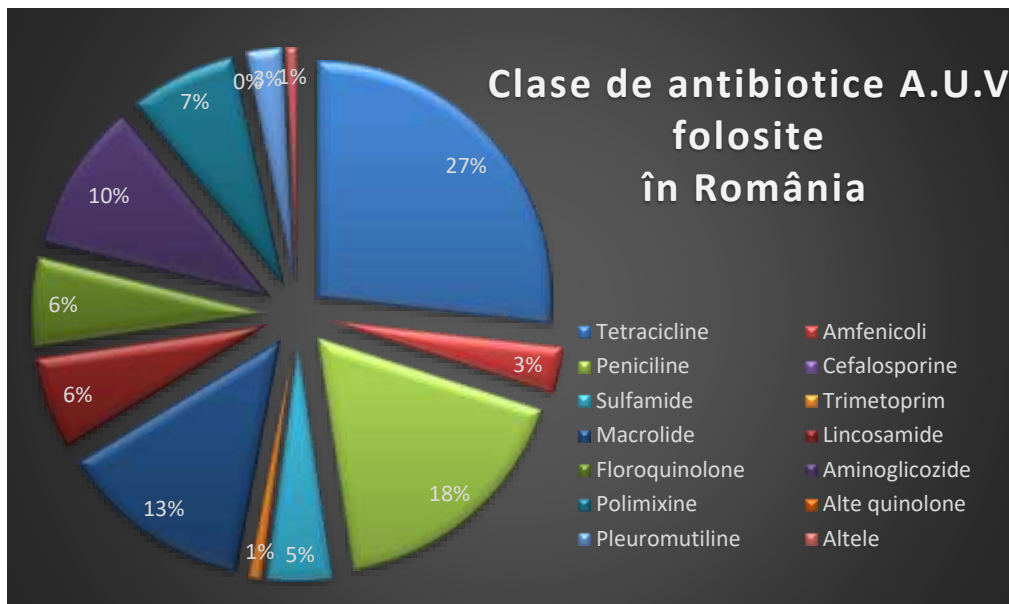


Figura 3. Proporția principalelor clase de antibiotice folosite în România la animalele de rentă

Pentru toate cele 30 de țări, utilizarea de tetraciline, peniciline și sulfamide (Figura 4), în mg / UCP, au reprezentat 69,6% din totalul consumului de antimicrobiene. În România consumul de tetraciline reprezintă cea mai ridicată valoare 27%, iar alături de peniciline și sulfamide au reprezentat 50% din cantitatea totală de antimicrobiene utilizată (100.5 mg/UPC) (Fig. 3, Fig 4.). Din cele 30 de țări ale UE, consumul de cefalosporine din primele două generații este de 0,1%, iar, din generația a III a și a IV a este de 0,2%. De asemenea în România consumul de cefalosporine a fost foarte scăzut, cu un procent pentru toate generațiile de cefalosporine de 0,049% (19).

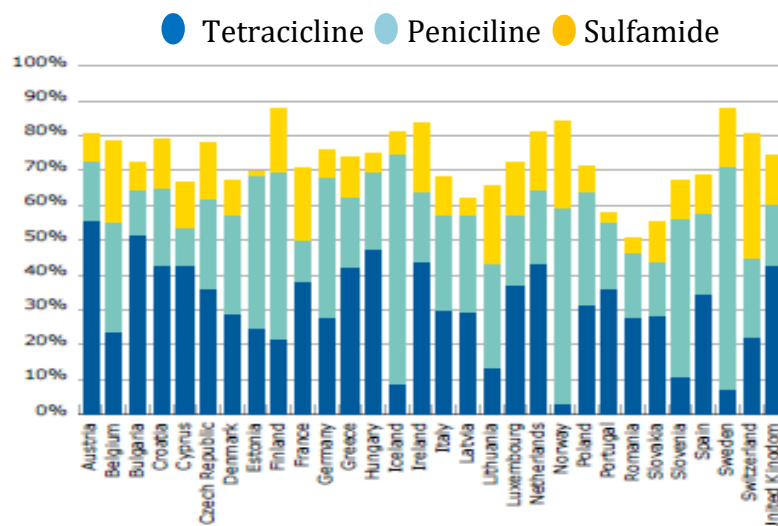


Figura 4. Consumul de tetraciline, peniciline și sulfamide ca procentaj din totalul vânzărilor de antimicrobiene pentru animalele de rentă, în mg / UCP, în cele 30 de țări participante din UE (19)

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

Per total, în cele 30 de țări, consumul (mg / UCP) de cefalosporine de generația a treia și a patra, de fluoroquinolone și polimixine au reprezentat 0,2%, 2,1% și respectiv 6,8%, din totalul vânzărilor de antimicrobiene de uz veterinar. În România fluoroquinolonele și polimixinele au fost utilizate în proporție de 6%, respectiv 7% (Fig. 3, Fig. 5) din totalul de 100.5 mg/UPC, procente care sunt mai ridicate comparativ cu media celor 30 de țări ale Uniunii Europene incluse în raport.

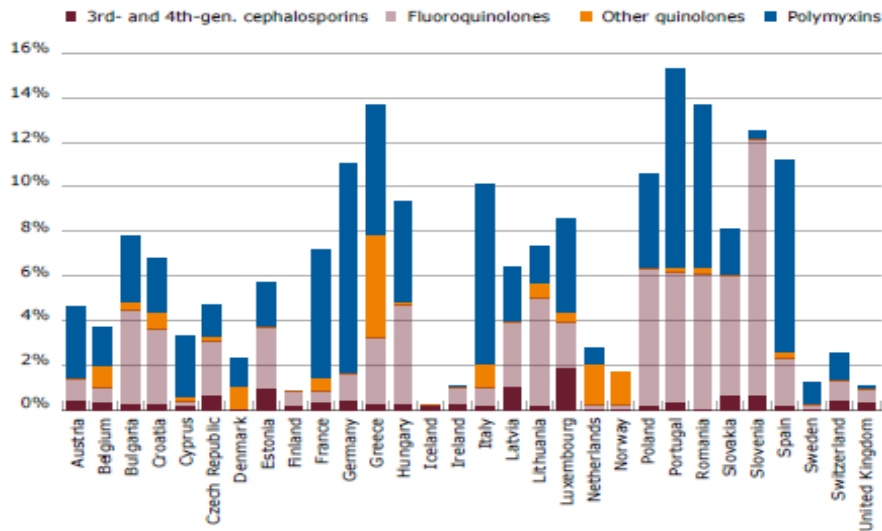


Figura 5. Proporția din totalul consumului de cefalosporine de generația a treia și a patra, fluoroquinolone, alte quinolone și polimixine pentru animalele de rentă, în mg / UCP, pentru cele 30 de țări europene (19)

În România, cele mai utilizate forme medicamentoase pentru administrarea antibioticelor la animalele de rentă au fost: pulberile orale, soluțiile orale și premixurile. Aceste trei categorii reprezintă aproximativ 87% din totalul formelor, din care pulberile orale se găsesc în proporția cea mai mare (Figura 6). Comparativ, în țările europene, antibioticele sub formă de premixuri s-au administrat în proporția cea mai mare (Figura 7).

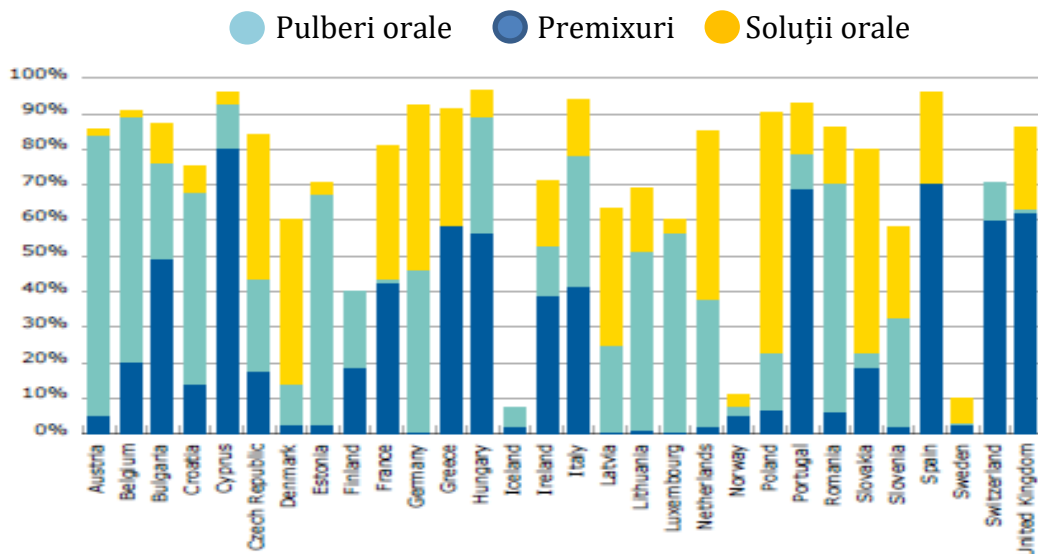


Figura 6. Soluții orale, pulberi și premixuri de uz veterinar pentru animalele de rentă, exprimate procentual din totalul consumului, în mg/PCU, în cele 30 de state (19)

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

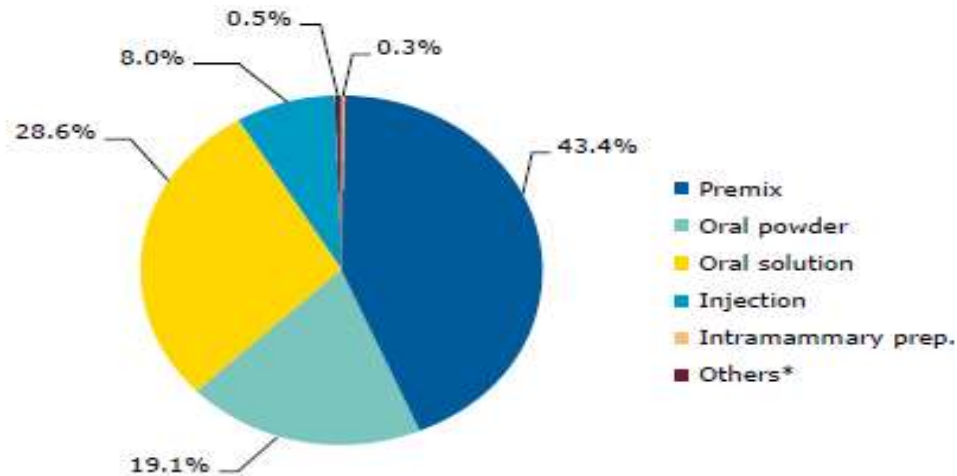


Figura 7. Distribuția consumului, în mg / PCU, a diferitelor forme farmaceutice de agenți antimicrobieni pentru animalele de rentă, în cele 30 de țări europene (19)

Variația consumului de soluții orale, pulberi și premixuri între țări, este influențată de distribuția speciilor de animale. Ca medicație de grup, acestea sunt utilizate în principal la păsări și porci, și mai puțin la ovine sau caprine. De asemenea, vânzarea/consumul formelor medicamentoase este influențat de produsele disponibile și politicile naționale privind administrarea medicamentelor în hrană pentru animale (19).



Figura 8. Distribuția spațială a consumului preparatelor antimicrobiene pentru animalele de rentă, în mg / PCU, pentru 30 de țări (19)

Distribuția unității de corecție a populației (PCU) în funcție de specie și de țară

Valoarea PCU, adică greutatea estimată la momentul tratamentului și/sau în momentul sacrificării animalelor, pentru diferitele specii și țări este prezentată în Tabelul 5. Distribuția speciilor de animale de rentă incluse în acest raport, exprimate sub formă de PCU, este prezentată în Tabelul 5 (19).

În general porcii, vitele, păsările și ovinele / caprinele au reprezentat 32%, 31%, 14% și respectiv 14% din PCU în cele 30 de țări. În schimb, în România ovinele/caprinele au reprezentat 39% din PCU, în timp ce vitele, păsările și porcii au reprezentat 24%, 16,5% și 13,16% din PCU (19).

Tabelul 6. Estimarea PCU (1.000 tone) din populația de animale de rentă, în funcție de țară (19)

Country	Cattle	Pigs	Poultry	Sheep/ goats	Fish	Rabbits	Horses	Total
Austria	438	374	79	34	0	0	32	957
Belgium	457	905	221	16	0	4	115	1,719
Bulgaria	129	73	46	96	0	0	35	380
Croatia	112	81	36	45	0	0	0	274
Cyprus	18	46	13	30	0	0	2	108
Czech Republic	295	202	122	18	20	7	34	698
Denmark	389	1,784	116	12	44	0	70	2,415
Estonia	64	45	3	7	1	0	4	123
Finland	227	165	70	13	15	0	30	519
France	3,214	1,817	1,169	632	45	51	219	7,147
Germany	3,167	3,901	1,067	138	27	34	356	8,690
Greece	104	130	116	799	106	0	13	1,268
Hungary	157	333	191	100	20	7	24	833
Iceland	18	6	5	48	8	0	30	116
Ireland	1,137	276	79	300	40	0	60	1,892
Italy	1,569	828	730	573	177	30	130	4,038
Latvia	110	40	19	8	0	0	4	180
Lithuania	197	72	51	11	0	0	7	339
Luxembourg	40	11	0	0	0	0	2	53
Netherlands	1,055	1,661	404	88	62	1	47	3,318
Norway	214	126	65	104	1,388	0	14	1,912
Poland	1,521	1,412	1,118	18	0	2	121	4,193
Portugal	229	344	214	174	11	7	18	997
Romania	614	337	423	998	4	0	183	2,559
Slovakia	96	61	53	31	1	0	4	246
Slovenia	96	19	38	8	2	0	10	173
Spain	941	3,660	793	1,477	335	73	253	7,532
Sweden	305	200	97	50	11	0	145	808
Switzerland	485	208	68	32	0	1	22	815
United Kingdom	1,743	770	1,082	2,796	193	0	378	6,961
Total 30 countries	19,141	19,887	8,491	8,656	2,511	216	2,364	61,266

Consumul total de agenți antimicrobieni de uz uman

Indicatorul primar pentru consumul de antibiotice de uz uman, și anume „DDD la 1 000 de locuitori pe zi” - a fost folosit în toate rapoartele ESAC- Net. Cei doi indicatori secundari, unul pentru consumul la nivel comunitar, iar celălalt pentru consumul în sectorul spitalicesc, s-au folosit pentru prima dată într-un raport ESAC Net (15).

În mod normal raportarea datelor privind consumul de antibiotice se face separat pe cele două sectoare majore, și anume cel spitalicesc și comunitate, dar România a furnizat date comune, vezi tabelul 7.

Consumul total mediu de antibiotice de uz sistemic (ATC group J01) pe baza indicatorului primar convenit de ECDC/EFSA/EMA, nivelul populației (comunitate și sector spitalicesc) statelor din Uniunea Europeană și/sau a celor din Spațiul Economic European a fost de 23,4 DDD la 1 000 de locuitori pe zi, variind de la 11,0 în Olanda până la 34.1 în Spania (Fig. 9). În figurile 9 și 10 se observă că România se află în topul consumului de antibiotice alături de Spania, Franța și Cipru (15).

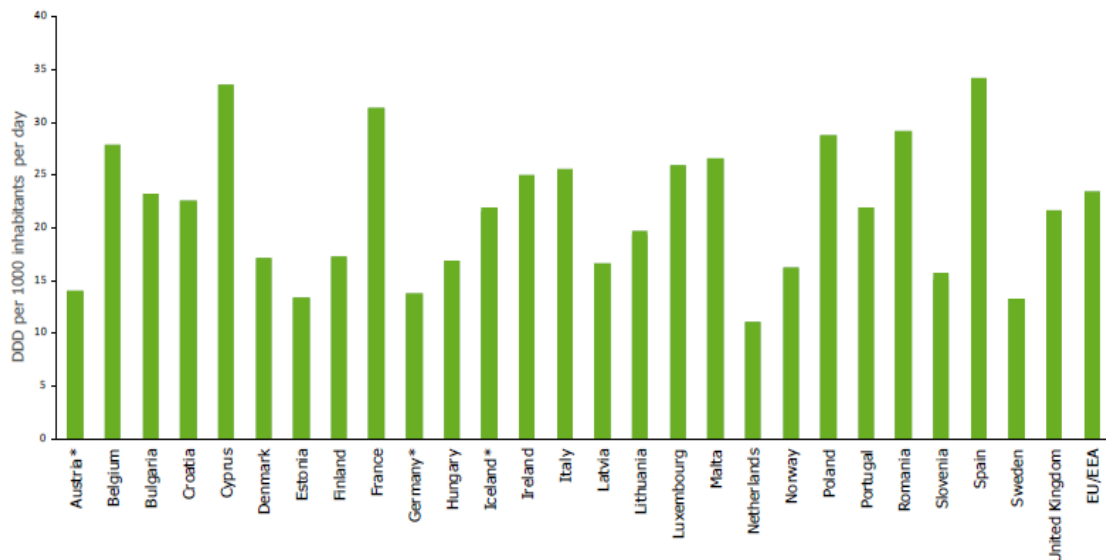


Figura 9. Consumul total de antibiotice de uz sistemic (ATC group J01), în țările membre UE/SEE, exprimat ca DDD per 1 000 locuitori per zi (15)

Consumul total mediu de antibiotice sistemice la nivel de comunitate (sector extra-spitalicesc) în UE a fost de 21,8 DDD la 1 000 de locuitori pe zi, variind de la 10,1 în Olanda până la 33.6 în Cipru, cu România (ambele sectoare) care se află la limita superioară cu o valoare de 29.1 DDD per 1.000 locuitori per zi (Figura 10, Tabel 7).

După cum am observat în medicina veterinară, consumul de peniciline s-a situat în top trei cele mai utilizate antibiotice pentru animalele de rentă, și în medicina umană penicilinele de uz sistemic se află în top, alături de alte beta lactamice, cu o valoare de 15.7 DDD, respectiv 5.0 DDD/1.000 locuitori (Figura 10, Tabel 7).

În România proporția cea mai ridicată de antibiotice consumate în ambele sectoare a fost reprezentată de peniciline, cefalosporine, quinolone și macrolide, după cum se observă în Figura 10.

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

Tabel 7. Consumul de antibiotice de uz sistemic (ATC group J01) în funcție de țară și de tip ATC la nivel de comunitate, în țările membre UE/SEE, 2017, exprimat ca DDD per 1.000

	Tetraciline (J01A)	Beta-lactamine, Peniciline (J01C)	Alte antibiotice beta-lactamice (J01D)	Sulfamide și trimetoprim (J01E)	Macrolide, lincosamide și streptogramine (J01F)	Quinolone (J01M)	Alte antibiotice (J01X)	Total (ATC group J01)
România*	0.8	15.7	5.0	0.9	2.9	3.3	0.5	29.1
Medie UE	2.2	11.5	2.0	0.6	2.9	1.6	1.1	21.8

locuitori per zi

*România a furnizat date comune (atât pentru comunitate cât și pentru sectorul spitalicesc)

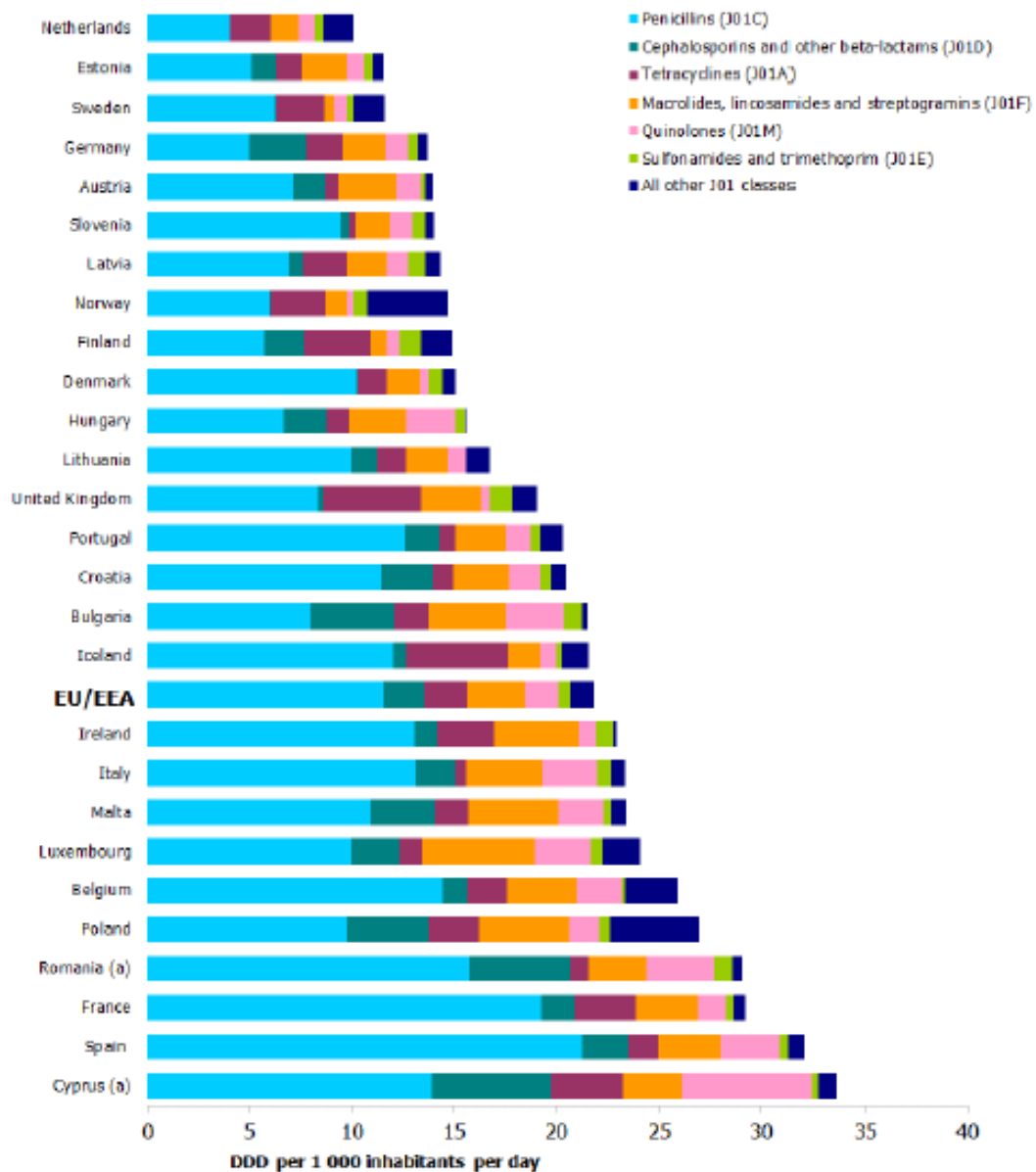


Figura 10. Consumul de antibiotice de uz sistemic (ATC group J01) în funcție de țară și de tip ATC la nivel de comunitate, în țările membre UE/SEE, exprimat ca DDD per 1.000 locuitori per zi (15)

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

La nivelul UE/SEE, consumul mediu de antibiotice de uz sistemic a scăzut de la 22.3 DDD/locuitori/zi (2013), la 21.8 DDD (2017), dar fără o tendință semnificativă din punct de vedere statistic, ca medie a tuturor țărilor, pe o perioadă de cinci ani (2013-2017) (Tabel 8). În această perioadă nici o țară nu a înregistrat o tendință de creștere semnificativă statistic, în schimb tendințe individuale de scădere semnificative au fost observate în Finlanda, Germania, Italia, Luxemburg, Olanda, Norvegia, Suedia și Marea Britanie, după cum se observă în tabelul 8 (15).

Tabel 8. Tendințe în consumul de antibiotice de uz sistemic (ATC group J01) la nivel de comunitate, în țările membre UE/SEE, 2013-2017, exprimat ca DDD per 1.000 locuitori per zi (15)

Country	2013	2014	2015	2016	2017	Trends in antimicrobial consumption, 2013-2017	Average annual change 2013-2017	Statistically significant trend
Netherlands	10.8	10.6	10.7	10.4	10.1		-0.17	↓
Estonia	11.7	11.7	12.0	11.9	11.5		-0.01	
Sweden	13.0	13.0	12.3	12.0	11.6		-0.38	↓
Germany	15.8	14.6	14.4	14.1	13.7		-0.44	↓
Austria	16.3	13.9	13.9	13.3	14.0		-0.52	
Slovenia	14.5	14.2	14.5	13.9	14.0		-0.34	
Latvia	13.5	12.6	13.3	13.2	14.3		0.22	
Norway	16.2	15.9	15.8	15.2	14.7		-0.37	↓
Finland	18.3	18.1	17.2	16.5	14.9		-0.85	↓
Denmark	16.4	15.9	16.1	15.9	15.0		-0.28	
Hungary	15.5	16.2	17.0	15.4	15.6		-0.05	
Lithuania	18.5	16.0	16.7	16.6	16.8		-0.29	
United Kingdom	20.6	20.8	20.1	19.6	19.1		-0.43	↓
Portugal	19.6	20.3	21.3	21.6	20.3		0.26	
Croatia	21.1	21.4	21.8	20.7	20.5		-0.19	
Bulgaria	19.9	21.2	21.4	19.8	21.5		0.18	
Iceland	21.9*	19.3	19.9	20.7	21.5		N/A	
EU/EEA	22.3	21.9	22.4	22.8	21.8		-0.01	
Ireland	23.7	23.0	25.3	24.2	22.9		-0.03	
Italy	28.6	27.8	27.5	26.9	23.4		-1.14	↓
Malta	23.8	23.7	21.6	21.2	23.4		-0.32	
Luxembourg	27.7	25.8	26.3	25.5	24.1		-0.74	↓
Belgium	27.4	27.2	27.7	27.5	25.9		-0.26	
Poland	23.6	22.8	26.2	24.0	27.0		0.79	
Romania	31.6*	31.2*	33.3*	29.5*	29.1*		-0.67	
France	30.1	29.0	29.9	30.3	29.2		-0.05	
Spain	20.3†	21.6†	22.2†	32.9	32.0		N/A	
Cyprus	28.2*	26.1*	31.1*	32.7*	33.6*		1.73	
Czech Republic	18.9	19.1	19.5				N/A	
Greece	32.2	35.1	36.1	36.3			N/A	
Slovakia	23.6	20.9	24.5	23.6			N/A	

În ancheta asupra utilizării preparatelor antimicrobiene, indicatorul secundar pentru consumul de antibiotice de uz sistemic (ATC group J01), din comunitate, agreat de ECDC/EFSA/EMA este reprezentat de raportul dintre consumul de peniciline, cefalosporine, macrolide (excepție eritromicina) și floroquinolone (J01(CR+DC+DD+(FA-FA01)+MA)) cu spectru larg și a consumului de peniciline, cefalosporine și eritromicină (J01(CA+CE+CF+DB+FA01)) cu spectru îngust, este prezentat în Figura 4 (15).

Raportul la nivelul UE/SEE a fost de 2.3 DDD/1.000 locuitori, acesta a variat între 0.1 (Norvegia) și 22.2 DDD (Malta), România (cu o valoare aproximativă de 3.5 DDD) fiind situată sub țări precum Portugalia, Ungaria, Cipru, Austria sau Malta.

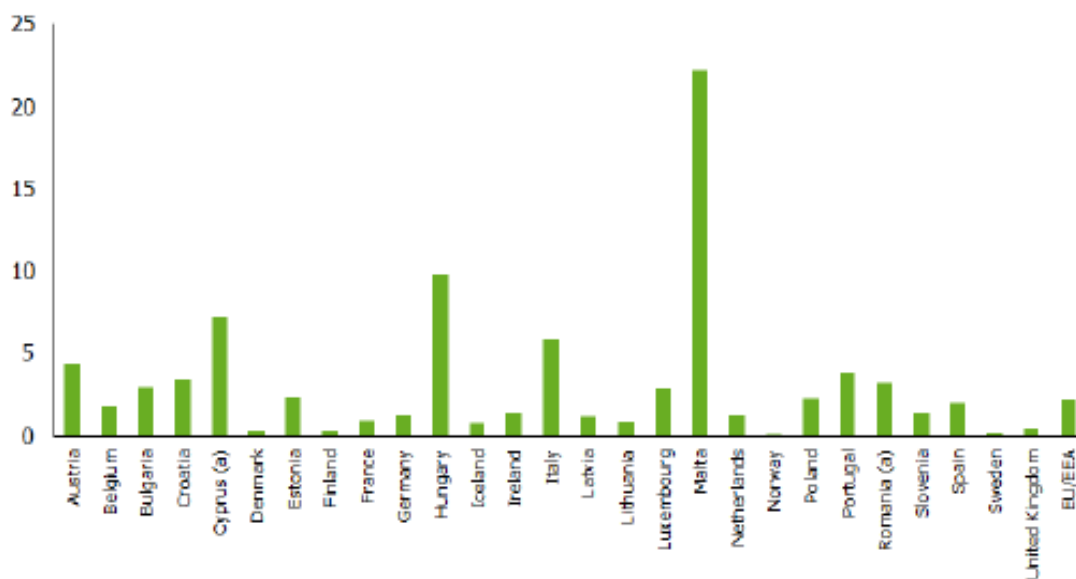


Figura 11. Raportul dintre consumul de peniciline, cefalosporine, macrolide, floroquinolone cu spectru larg și consumul de peniciline, cefalosporine și eritromicină cu spectru îngust exprimat ca DDD per 1.000 locuitori per zi, în comunitate, la nivelul țărilor membre UE/SEE (15)

Discuții

Reducerea utilizării inutile și inadecvate a substanțelor antimicrobiene a devenit o prioritate pentru sănătatea publică, în încercarea de a controla creșterea rezistenței la antimicrobiene, atât în comunitate cât și în sectorul spitalicesc. Intervențiile coordonate menite să cuantifice și să îmbunătățească utilizarea de antimicrobiene sunt principalele elemente ale programelor de bună gestionare a antimicrobiene la toate nivelurile (15).

Comisia Europeană a adoptat un nou plan la nivel european de acțiune în domeniul sănătății, împotriva rezistenței la antibiotice. Scopul acestui plan de acțiune este de a sprijini UE și statele membre, în furnizarea de răspunsuri inovatoare, eficiente și durabile în legătură cu rezistența la antimicrobiene. Unul dintre obiectivele-cheie ale planului de acțiune este de a promova utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene, care include

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

metode pentru colectarea datelor și raportarea vânzărilor precum și utilizarea de substanțe antimicrobiene (15, 20).

Pentru a sprijini statele membre ale UE în eforturile lor de a lupta împotriva rezistenței la antimicrobiene, Comisia Europeană a solicitat ECDC, EFSA și EMA pentru a stabili de comun acord o listă a indicatorilor folosiți pentru consumul și rezistența la antimicrobiene. Indicatorii aleși au trebuit să aibă în vedere abordarea "One Health" și să fie adecvați pentru evaluarea progreselor realizate în reducerea rezistenței bacteriene la antibiotice cheie, la oameni și animale. Se intenționează ca indicatorii să fie reconsiderați cel puțin o dată la cinci ani, pentru a determina dacă aceștia reflectă în continuare date relevante (13, 15).

Conform ECDC în anul 2017 media consumului de antibiotice a fost de 8,0 DDD / persoană / an. Cu alte cuvinte, fiecare cetățean al UE a fost tratat cu un antibiotic timp de aproximativ opt zile, care în majoritatea cazurilor corespunde unui tratament cu antibiotice pe an (15).

Antibiorezistența este principalul efect secundar nedorit al utilizării de antimicrobiene atât la oameni cât și animale, și rezultă din selecția pozitivă, continuă, a clonelor bacteriene rezistente, indiferent dacă aceste bacterii sunt patogene, comensale sau bacteriile din mediu (18).

Prescrierea inadecvată a antibioticelor în spitale promovează apariția și răspândirea bacteriilor multirezistente, responsabile de infecțiile asociate și este o problemă de sănătate la nivel mondial (17, 26). Prevalența microorganismelor rezistente la antibiotice, inclusiv a tulpinilor multirezistente este în creștere, în special în spitale.

În România consumul ridicat de antimicrobiene atât în medicina umană, care a fost de 29.1 DDD/1.000 de locuitori, cât și în medicina veterinară, de 257,2 tone sau 100.5 mg/PCU, ne situează între primele locuri la nivel european. Pe lângă acest consum direct de antibiotice, în lanțul trofic intervine și un consum indirect, și anume pe ruta animal-om sau animal-om-mediu, care nu face nimic altceva decât să crească rezistența bacteriilor de-a lungul lanțului trofic.

Bacteriile rezistente la antibiotice pot fi contactate de către oameni (i) în mod indirect de-a lungul lanțului trofic prin consumul de alimente contaminate sau produse alimentare derivate, și (ii) în urma contactului direct cu animalele colonizate / infectate sau prin intermediul substanțelor biologice cum ar fi sângele, urina, fecalele, saliva (Changetal., 2015). Având în vedere interacțiunea directă a oamenilor cu interfața ecosistemului animal, este esențială prevenirea transmiterii bacteriilor zoonotice de la animale ca sursă de hrană la om (21).

Acest fenomen este considerat o problemă trans-sectorială, deoarece antibioticele sunt frecvent utilizate în acvacultură, în fermele de animale și în culturile agricole, iar bacteriile rezistente la antibiotice și genele de rezistență se pot răspândi la orice nivel al lanțului trofic (1, 8, 21).

Problema antibiorezistenței este o temă de interes public majoră, cu o serie de studii care au raportat prezența unor tulpini bacteriene rezistente la antibiotice pe alimente / produse de origine animală sau la nivelul animalelor de fermă, cum ar fi: *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Price et. al, 2012), *Enterobacteriaceae* producătoare de beta-lactamază (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., etc) (21).

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

Consumul cel mai ridicat de antibiotice în România în sectorul veterinar, raportat la clasa de antibiotice, s-a observat la tetracicline, peniciline și sulfamide. De asemenea consumul la nivel european de antibiotice din aceste clase a fost ridicat.

În acest sens s-au efectuat o serie de studii și rapoarte care demonstrează o rezistență ridicată la ampicilină, sulfamide și tetracicline pentru *Salmonella spp.* izolată de la om, *Salmonella* și *Escherichia coli* izolate de la porcii pentru îngrășare și de la viței (18).

S-au identificat proporții ridicate de tulpini rezistente la ampicilină, sulfamide și tetracicline, în timp ce rezistența la cefalosporine de generația a treia a fost mai puțin frecventă (18). Astfel, într-un raport de la nivelul UE, nivelul de rezistență pentru *E. coli* izolat de la viței cu vârstă sub un an au fost în general mai mici decât cele de la porcii pentru îngrășat, cu o proporție de 43,8% la tetracicline, 34,4% la sulfametoxazol, 29 % la ampicilină și 24,7% pentru trimetoprim. Referitor la porcii la îngrășat nivelul de rezistență pentru *E. coli*, a fost de 52,1% la tetraciclină, 42,4 % la sulfametoxazol, 38,5% la ampicilină și 32,2% pentru trimetoprim (18).

Nivelurile ridicate de rezistență la tetracicline, sulfametoxazol, ampicilină și trimetoprim pentru *E. coli* de la porcii pentru îngrășare și viței până la un an, precum și apariția frecventă a rezistenței la acești compuși, cel mai probabil reflecta utilizarea pe scară largă a acestor agenți antimicrobieni pe parcursul mai multor ani (18).

În același raport, un număr redus de țări (N = 5) au raportat date privind apariția *Staphylococcus aureus meticolin-rezistent* (MRSA) în alimente. MRSA a fost detectat în carnea de la bovine, porcine sau iepuri, ceea ce reflecta colonizarea animalelor de la care provine carnea (18).

Reziduurile de antibiotice, bacteriile rezistente la antibiotice și genele de rezistență sunt considerate ca fiind poluanți de mediu și responsabili pentru accelerarea antibioretistenței. Solul și apa sunt considerate rezervoare vitale și surse de rezistență la antibiotice, cu atât mai mult cu cât acestea sunt afectate de practicile din agricultură (27).

Administrarea de antibiotice în producția de alimente de origine animală facilitează rezistența la antibiotice, dar poate duce și la prezența reziduurilor de antibiotice în mediu. Reziduurile de antibiotice au un impact enorm, de ordin negativ asupra sănătății publice și siguranței alimentare în ceea ce privește toxicitate la medicamente, boli imunopatologice, cancerigene, reacții alergice și sensibilizare la medicamente. Aceste efecte variază în funcție de țară și regiune, și sunt influențate de: utilizarea terenurilor, sursa de apă posibil contaminată, politicile naționale (legislația privind producția, comerțul, sănătatea animalelor și securitatea alimentară), comerțul național și internațional, demografia animală și interacțiuni între populații (27).

Pe scurt, rezistența la antibiotice este o problemă majoră care cuprinde interacțiunile dintre oameni, animale și mediu (27).

Concluzii

Consumul de antimicrobiene la animalele de fermă în România este ușor sub nivelul mediei europene, dar totuși este situat pe primele locuri din Uniunea Europeană. Cele mai folosite clase de antibiotice sunt tetraciclinele, penicilinele și sulfamidele, pe de altă parte cefalosporinele sunt cel mai puțin utilizate.

De altfel, consumul de antimicrobiene la oameni în România este crecut și se situează în primele patru țări din Uniunea Europeană, comparativ cu sectorul din medicina veterinară, fiind peste media Uniunii Europene.

Utilizarea antibioticelor atât în România cât și la nivel european variază în funcție de situația demografică a animalelor, dar și în funcție de principalele specii crescute în zona respectivă.

Rezistența crescută la tetraciclină la nivel european pentru *Escherichia coli*, a fost raportată la scurt timp după ce unele rapoarte au arătat utilizarea pe scară largă în domeniul medicinei veterinare a acestor agenți antimicrobieni, pe parcursul mai multor ani.

Pe lângă utilizarea prudentă a antimicrobienilor în medicina umană în ceea ce privește consumul direct, o importanță deosebită revine consumului indirect prin intermediul verigilor lanțului trofic. Astfel, este necesar controlul utilizării, efectuarea unor măsuri preventive în cazul bolilor infecțioase la animale pentru a limita consumul, și o precauție sporită în ceea ce privește comercializarea antibioticelor.

Bibliografie

1. Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P., (2008). Resistance in bacteria of the food chain epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 6(5):733-750.
2. Aarestrup, F. M., (2000), *APMIS Suppl.* 101, 1–48.
3. Aarestrup FM, Oliver Duran C, Burch DGS (2008) Antimicrobial resistance in swine production. *Anim Health Res Rev* 9:135-148.
4. Aarestrup, Frank. "Get pigs off antibiotics: Frank Aarestrup explains how he helped Denmark to cut the use of antibiotics in its livestock by 60%, and calls on the rest of the world to follow suit." *Nature*, vol. 486, no. 7404, 2012, p. 465+.
5. Antimicrobial Resistance Learning Site. The Human Health Impact of Antimicrobial Resistance In Animal Populations.
6. Autoritatea națională sanitară veterinară și pentru siguranța alimentelor, Institutul pentru Controlul produselor biologice și Medicamentelor de uz veterinar, Raport privind consumul de produse medicinale veterinare antimicrobiene in Romania pentru anul 2016.
7. Bogaard AE, Stobberingh EE (2000), Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Ag*, 14:237-335.
8. Chandler I.R., (2019) Current accounts of antimicrobial resistance: stabilisation, individualisation and antibiotics as infrastructure, Palgrave Communications volume 5, Article number: 53.
9. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, et al., (2007), European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*.;16(6):440-5
10. Cohen ML (1992). Epidemiology of drug resistance: Implications for a post-antimicrobial era. *Science*, 257:1050-1055.
11. Davies J (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264(5157):375-381
12. EFSA - European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control 2012 - The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal*, 10(3):2598 [233 pp], doi:10.2903/j.efsa.2012.2598.
13. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards and EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, (2017), ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA Journal* ;15(10):5017, 70 pp. Available from: <http://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.5017>
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe (2009), Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010.
15. European Centre for Disease Prevention and Control, (2018), Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC.

16. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to the Annual Epidemiological Report, (2017), In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; Available from: <http://ecdc.europa.eu/annual-epidemiological-reports-2016/methods>
17. European Centre for Disease Prevention and Control, (2017), Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm: ECDC; Available from: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf
18. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control , (2019), The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017
19. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, (2017), Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015'. (EMA/184855/2017)
20. European Commission 2017, (2017) A European One Health Action Plan against Antimicrobial resistance (AMR) EC;
21. Faonou L.L., Faonou R.C., Essack S.Y., (2016), Antibiotic Resistance in the Food Chain: A Developing Country-Perspective, *Frontiers in Microbiology*, Volume7 1881.
22. FAOSTAT. Food and Agricultural Commodities Production (FAO, 2010); available at <http://go.nature.com/hzrvqt>
23. Food and Drug Administration. 2010 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals (FDA, 2011); available at <http://go.nature.com/mfdtka>.
24. Ghidul național privind utilizarea prudentă a antimicrobienei în medicina veterinară, 2016
25. Ghosh S, LaPara TM (2007). The effects of subtherapeutic antibiotic use in farm animals on the proliferation and persistence of antibiotic resistance among soil bacteria. *ISME J*, 1:191- 203.
26. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al., (2017), Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*, 6:113.
27. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A., (2018) Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications, *Molecules* , 23, 795; doi:10.3390/molecules23040795.
28. Raport I - Proiecte complexe realizate în consorții CDI (PCCDI) domeniul: Bioeconomie Abordarea bioeconomică a agenților antimicrobieni – utilizare și rezistență, Cod PN-III-P1-1.2-PCCDI2017-0361
29. Stanić Benić M, Milanič R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al, (2018), the DRIVE-AB WP1 group; Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 73, Issue suppl_6, Pages vi50–vi58.
30. Versporten A, Gyssens IC, Pulcini C, Monnier AA, Schouten J, Milanič R, et al., (2018) Metrics to assess the quantity of antibiotic use in the outpatient setting: a systematic

Anchetă transversală privind utilizarea preparatelor antimicrobiene în lanțul trofic

review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 73(suppl_6):vi59-66.

31. Wegener HC (2003). Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. Curr Op Microbiol, 6:439-445.
32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. Oslo, WHO 2018. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index
33. World Health Organization Study Group (WHO) (2002). Future trends in veterinary public health. World Health Organ Tech Rep Ser., 907:1 85. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CS_R_DRS_2001.10.pdf
34. World Health Organization. The Evolving Threat of Antimicrobial Resistance: Options for Action (WHO, 2012)
35. ***<http://amrls.cvm.msu.edu/images/vph/HUMANHEALTH-IMPACT>
36. ***<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net-about>)