

Spżycie leków przeciwbakteryjnych w Europie i występowanie oporności na te leki bakterii izolowanych od ludzi, zwierząt i z żywności w 2012 r.

Jacek Osek, Kinga Wieczorek

z Zakładu Higieny Żywności Pochodzenia Zwierzęcego Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Na początku 2015 r. trzy instytucje europejskie, a mianowicie Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC), Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) i Europejska Agencja Leków (EMA), opublikowały po raz pierwszy wspólny raport dotyczący zależności między użyciem antybiotyków a występowaniem oporności na leki przeciwbakteryjne u bakterii izolowanych od ludzi i zwierząt (1). Raport jest efektem zapotrzebowania ze strony Komisji Europejskiej, wystosowanym do tych ośrodków w 2012 r., bazującym na dokumencie z 15 listopada 2011 r. przekazanym do Parlamentu Europejskiego i Rady, który m.in. obejmował plany w zakresie wzmocnienia systemów nadzoru nad opornością na leki przeciwbakteryjne i spożyciem substancji przeciwbakteryjnych w medycynie i weterynarii (2). Informacje zawarte w omawianym obecnie raporcie opierają się na danych pięciu sieci monitoringowych, będących w gestii ECDC, EFSA i EMA. W przypadku ECDC były to European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net;

Europejska Sieć Nadzoru nad Opornością na Środki Przeciwdrobnoustrojowe), Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Network (FWD-Net; Sieć Nadzoru nad Chorobami Pochodzenia Pokarmowego i Wodnego oraz Zoonozami) i European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net; Europejska Sieć Nadzoru nad Spożyciem Substancji Przeciwbakteryjnych). Dane dostarczone przez EFSA obejmowały informacje na temat oporności przeciwdrobnoustrojowej bakterii izolowanych od zwierząt i z żywności, zbierane zgodnie z dyrektywą 2003/99/EC (3). Z kolei EMA przekazała dane na temat konsumpcji substancji przeciwbakteryjnych u zwierząt w ramach realizowanego projektu European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC; Europejski Nadzór nad Weterynaryjnym Spożyciem Substancji Przeciwbakteryjnych). Wszystkie informacje zbierane przez te instytucje zostały dostarczone bezpośrednio przez kraje członkowskie Unii Europejskiej lub inne państwa europejskie (Chorwacja, Islandia, Norwegia i Szwajcaria).

Consumption of antimicrobials in Europe and drugs resistance in bacteria isolated from humans, animals and food in 2012

Osek J., Wieczorek K., Department of Hygiene of Food of Animal Origin, National Veterinary Research Institute, Pulawy

The European agencies ECDC, EFSA and EMA have jointly published a report on the consumption of antimicrobials and development of antimicrobial resistance in bacteria isolated from humans and food-producing animals. Comparison of antimicrobials use in animals and humans in 2012, expressed in milligrams per kilogram of estimated biomass, revealed that overall antimicrobials consumption was higher in animals than in humans, although it differed between countries. The consumption of several antimicrobials extensively used in animal husbandry was higher in animals than in humans, while consumption of antimicrobials critically important for human medicine (fluoroquinolones and 3rd- and 4th-generation cephalosporins), was higher in humans. In both, humans and animals, positive associations between high consumption of antimicrobials and the drugs resistance in bacteria were often observed. Furthermore, a positive correlation was also found between antimicrobials consumption in animals and resistance of the microorganisms of human origin. It was concluded that responsible use of antimicrobials in both humans and food producing animals should be promoted in EU.

Keywords: antimicrobials consumption, bacteria, drug resistance, food producing animals, humans, EFSA, ECDC, EMA.

Jak wynika z podanych informacji, w 2012 r. w 26 krajach UE oraz Islandii i Norwegii sprzedano ok. 3400 ton antybiotyków (w przeliczeniu na substancje

czynne) celem zastosowania w leczeniu ludzi. Dane z poszczególnych krajów członkowskich są jednak trudne do porównania, gdyż w wielu z nich (Austria, Czechy, Hiszpania, Niemcy, Polska, Węgry, Wielka Brytania) nie uwzględniono użycia antybiotyków w leczeniu szpitalnym. W tym samym czasie konsumpcja antybiotyków w hodowli zwierząt rzeźnych była o ponad 100% wyższa i wyniosła 7982 ton. Biorąc pod uwagę biomasę ludzi i żywności pochodzenia zwierzęcego, wyrażoną w tysiącach ton, wynosiła ona odpowiednio 28 840 i 55 421. Uwzględniając te dane, wyliczono, że średnie użycie substancji czynnych (w mg) w przeliczeniu na kilogram biomasy ludzi wyniosło 116,4, a zwierząt rzeźnych 144,0. Zarówno w przypadku ludzi, jak i zwierząt zaobserwowano duże różnice w konsumpcji antybiotyków w poszczególnych krajach, jak też w odniesieniu do klasy antybiotyków. Biorąc pod uwagę ich wykorzystanie w medycynie (bez wspomnianych niedostępnych danych szpitalnych), największe zużycie substancji przeciwbakteryjnych (w mg/kg) miało miejsce we Francji (175,8), Włoszech (167,5), w Belgii (162,6) i Luksemburgu (153,1), najmniejsze zaś w Holandii (56,7), Niemczech (66,9), na Węgrzech (67,5) i w Austrii (70,2). W tym samym czasie w Polsce wykorzystano w leczeniu ludzi 99,0 mg/kg biomasy substancji czynnych różnych klas antybiotyków. W przypadku produkcji zwierzęcej zużycie powyżej średniej europejskiej (144,0 mg/kg) dotyczyło Cypru (396,5), Włoch (341,0), Węgier (245,5), Hiszpanii (242,0), Niemiec (204,8), Belgii (161,1) i Portugalii (157,1). Z drugiej strony najmniejsze wykorzystanie substancji przeciwbakteryjnych do leczenia zwierząt (w mg/kg biomasy) odnotowano w krajach skandynawskich – Norwegii (3,8), Islandii (5,9), Szwecji (13,5) i Finlandii (23,8) oraz Słowenii (37,0), na Litwie (39,4), Słowacji (43,2), w Luksemburgu (43,6) i Danii (44,1). W Polsce średnie zużycie antybiotyków u zwierząt gospodarskich wyniosło 132,2 mg/kg biomasy, a więc nieco poniżej, wspomnianej poprzednio, średniej europejskiej.

Biorąc pod uwagę poszczególne klasy substancji przeciwbakteryjnych, w przypadku medycyny największe spożycie dotyczyło penicylin i w 2012 r. objęło ogółem w 26 krajach 2110,9 tony w przeliczeniu na substancję czynną. Użycie tego typu antybiotyków (np. kloksacylina, oksacylina, amoksycylina, ampicylina) najbardziej było widoczne we Francji (478,9 tony), Włoszech (383,5), w Wielkiej Brytanii (265,7) i Hiszpanii (231,1), natomiast najmniej konsumowano ich w Islandii (1,8 tony), Luksemburgu (2,9), Estonii (3,0), na Cyprze (4,6) i Łotwie (5,6).

Z omawianego raportu wynika też, że w Polsce zużyto w medycynie 129,8 tony antybiotyków z grupy penicylin.

Kolejną grupą substancji przeciwbakteryjnych powszechnie stosowaną w leczeniu ludzi były makrolidy, np. erytromycyna, tylozyna, spiramycyna (ogółem 252,3 tony), zwłaszcza w takich krajach, jak Włochy (52,3 tony), Wielka Brytania (49,0) i Francja (45,0), jak również Niemcy (22,0), Polska (21,0) i Hiszpania (14,5). Wykazano także, że w państwach europejskich stosowane były w dużych ilościach fluorochinolony (np. difloksacyna, enrofloksacyna, flumechina). Łącznie w 26 krajach było to 227,7 tony, szczególnie we Włoszech (55,8 tony), Francji (33,3), w Hiszpanii (33,0), Niemczech (28,1) i Polsce (14,7). Z pozostałych omawianych w raporcie klas antybiotyków najmniejsze spożycie w zakresie medycyny dotyczyło polimyksyn (np. kolistyna, polimyksyna B; łącznie 800 kg, z czego 300 kg w Wielkiej Brytanii), amfenikoli (np. chloramfenikol, florfenikol; razem 2,5 tony, zwłaszcza we Włoszech – 1,98) oraz aminoglikozydów (np. apramycyna, neomycyna, gentamycyna, streptomycyna; razem 4,7 tony, w tym po 1 tonie we Francji i Włoszech).

Uwzględniając nowoczesne antybiotyki używane głównie w medycynie, takie jak cefalosporyny trzeciej i czwartej generacji (np. cefoperazon, ceftiofur) oraz monobaktamy i karbapenemy, stwierdzono stosunkowo duże ich użycie, zwłaszcza w leczeniu ludzi. W grupie cefalosporyn było to ogółem 101,0 ton (oraz dodatkowo 178,3 tony cefalosporyn pierwszej i drugiej generacji, np. cefazolina, cefaleksyna), których najwięcej sprzedawano we Włoszech (odpowiednio 46,5 i 15,4 tony substancji czynnej), Francji (30,3 i 18,7), a następnie w Niemczech (4,8 i 39,3) oraz Bułgarii (3,9 i 6,6). Jak wynika z omawianego raportu, w 2012 r. w Polsce do leczenia ludzi sprzedano (bez uwzględnienia leczenia szpitalnego) 300 kg cefalosporyn trzeciej i czwartej generacji oraz 20,1 tony cefalosporyn pierwszej i drugiej generacji. Ogółem, biorąc pod uwagę wszystkie omawiane w raporcie czynniki przeciwbakteryjne, w naszym kraju w medycynie zużyto 238,5 tony leków (w przeliczeniu na substancję czynną).

Ocena zużycia substancji przeciwbakteryjnych w produkcji zwierzęcej obejmowała zwierzęta rzeźne, w tym konie, oraz zwierzęta towarzyszące, wykorzystywane w kuracjach indywidualnych osobników, zwłaszcza psów i kotów, jak również w leczeniu grupowym, zwykle w produkcji drobiu lub świń. Oszacowano, że 91% leków w obszarze weterynaryjnym wykorzystywanych było do leczenia stad zwierząt, w formie doustnych proszków lub

płynów albo też były obecne w różnego rodzaju premiksach. Pozostałe 9% czynników przeciwbakteryjnych stosowano w leczeniu indywidualnym, zwykle w postaci iniekcji, bolusów, doustnych past lub były podawane dowymieniowo. W przypadku cefalosporyn trzeciej i czwartej generacji antybiotyki te były używane wyłącznie w kuracjach indywidualnych zwierząt, z drugiej strony fluorochinolony, makrolidy i tetracykliny w ogromnej większości wykorzystywano w leczeniu stad zwierząt (odpowiednio 80, 93 i 98% spożycia). Biorąc pod uwagę dostępne dane, wykazano, że w 2012 r. w medycynie weterynaryjnej najwięcej sprzedano tetracyklin (2942,6 tony), penicylin (1779,8), sulfonamidów (826,3) i polimyksyn (545,2). Najmniejsze zużycie dotyczyło cefalosporyn trzeciej i czwartej oraz pierwszej i drugiej generacji (odpowiednio 13,3 i 7,3 tony w przeliczeniu na substancję czynną). W tym samym czasie w Polsce sprzedano do użytku weterynaryjnego łącznie 516,4 tony substancji przeciwbakteryjnych, najwięcej z grup tetracyklin (211,1 tony), penicylin (129,4), sulfonamidów (44,6), aminoglikozydów (35,6) i fluorochinolonów (32,2). W przypadku cefalosporyn trzeciej i czwartej generacji w tym czasie zużyto ich 500 kg, a cefalosporyn pierwszej i drugiej generacji – 900 kg.

Biorąc pod uwagę najczęściej stosowane w leczeniu zwierząt tetracykliny, największe ich spożycie zanotowano w Hiszpanii (656,9 ton), Niemczech (599,3), we Włoszech (478,2) oraz Francji (323,0). W odniesieniu do równie często używanych penicylin ich sprzedaż dominowała w Niemczech (564,5 ton), we Włoszech (358,1), w Hiszpanii (261,8) i wspomnianej wyżej Polsce. Z drugiej strony cefalosporyny trzeciej i czwartej generacji były najczęściej wykorzystywane w Niemczech (3,7 tony), we Francji (2,3), Włoszech (1,8), w Wielkiej Brytanii (1,3) i Hiszpanii (1,1). Tylko niewielkie ilości tych substancji przeciwbakteryjnych sprzedawano w Islandii (poniżej 1 kg substancji czynnej), Norwegii (1 kg) oraz Bułgarii, Finlandii i Szwecji (po 10 kg).

Uwzględniając dostępne dane, w omawianym raporcie stwierdzono, że średnie zużycie substancji przeciwbakteryjnych w przeliczeniu na biomasę w przypadku ludzi wynosiło 116,4 mg/kg (w zależności od kraju zakres wynosił od 56,7 mg/kg w Holandii do 175,8 mg/kg we Francji; w Polsce – 99,0 mg/g), natomiast u zwierząt 144,0 mg/g (zakres od 3,8 mg/kg w Norwegii do 396,5 mg/kg na Cyprze; w Polsce – 132,2 mg/kg). W 15 z 26 ujętych w raporcie krajów średnie spożycie substancji przeciwbakteryjnych u zwierząt było mniejsze niż u ludzi, w 3 krajach wartości

te były zbliżone do siebie natomiast w przypadku 8 krajów w produkcji zwierzęcej wykorzystano relatywnie więcej antybiotyków niż w medycynie (Cypr, Hiszpania, Holandia, Niemcy, Polska, Portugalia, Węgry, Włochy). Obserwowano dodatnie zależności między poziomem zużycia substancji przeciwbakteryjnych w produkcji zwierzęcej a występowaniem oporności na te czynniki u izolatów bakteryjnych wyisobnionych od zwierząt rzeźnych i z żywności pochodzenia zwierzęcego, zwłaszcza w odniesieniu do drobnoustrojów wskaźnikowych *Escherichia coli*, ale również w przypadku *Salmonella* spp. i *Campylobacter* spp. Taka współzależność dotyczyła również poziomu konsumpcji cefalosporyn trzeciej i czwartej generacji oraz fluorochinolonów a opornością na te antybiotyki *E. coli* izolowanych od ludzi. Z drugiej jednak strony takiego związku nie zaobserwowano w odniesieniu do poziomu zużycia fluorochinolonów w medycynie ludzkiej a opornością na te związki szczepów

Salmonella Typhimurium i *S. Enteritidis* izolowanych z przypadków jelitowej postaci salmonelozy.

Przeprowadzone analizy statystyczne nie wykazały, aby istniała zależność między ilością użytych w leczeniu zwierząt cefalosporyn trzeciej i czwartej generacji a występowaniem oporności na te substancje u badanych izolatów bakteryjnych pochodzących od ludzi. Podobnych zależności nie stwierdzono również w odniesieniu do fluorochinolonów a opornością wyisobnionych szczepów *Salmonella* spp. i *Campylobacter* spp., będących przyczyną zachorowań u ludzi. Z drugiej strony obserwowano taki związek w przypadku makrolidów, tzn. im więcej stosowano antybiotyków z tej grupy w produkcji zwierzęcej, tym izolowano wyższy odsetek opornych szczepów *Campylobacter* spp. odpowiedzialnych za wystąpienie kampylobakteriozy u ludzi. Podobną zależność stwierdzono również w odniesieniu do tetracyklin

a poziomem oporności na nie *Salmonella* spp. i *Campylobacter* spp.

Piśmiennictwo

1. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) and EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. *EFSA J.* 2015, 13, 4006.
2. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council – Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance – COM, 2011, 748.
3. Dyrektywa 2003/99/EC Parlamentu Europejskiego i Rady z 17 listopada 2003 r. w sprawie monitorowania chorób odzwierzęcych i odzwierzęcych czynników chorobotwórczych, zmieniająca decyzję Rady 90/424/EWG i uchylająca dyrektywę Rady 92/117/EWG. *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej* 2003, L 325, 31–40.

Prof. dr hab. Jacek Osek, Zakład Higieny Żywności Pochodzenia Zwierzęcego, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy, al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: josek@piwet.pulawy.pl