

IZLAGANJE SA SKUPA

# Kontrola antibiotika u mesu i mesnim proizvodima u Europskoj Uniji

Nina Bilandžić<sup>1\*</sup>, Ivana Varenina<sup>1</sup>, Ines Varga<sup>1</sup>, Božica Solomun Kolanović<sup>1</sup>, Đurđica Božić Luburić<sup>1</sup>

## Sažetak

U veterinarskoj medicini danas je u primjeni više od 400 veterinarskih lijekova koji se koriste u tri glavne svrhe, u liječenju mikrobnih infekcija, prevenciji infekcija te kao promotori rasta u svrhu postizanja bržeg prirasta životinja. Ostaci lijekova u mesu i mesnim proizvodima mogu imati brojne negativne učinke na zdravlje potrošača, od reakcija preosjetljivosti do kancerogenog, mutagenog ili teratogenog učinka, poremećaja normalne crijevne flore te razvitak bakterijskih sojeva rezistentnih na antibiotike. U Europskoj Uniji (EU) najveći proizvođači mesa su Španjolska, Italija, Njemačka, Poljska, Francuska i Ujedinjeno Kraljevstvo koji ujedno imaju i najveću prodaju lijekova. Najveće količine prodanih lijekova utvrđene su za tetracikline, peniciline i sulfonamide čija je zajednička prodaja na razini EU u 2015. godini iznosila 69,6 %, a u Hrvatskoj 76,7 %. Članice EU prema Direktivi Vijeća 96/23/EZ provode kontrolu ostataka veterinarskih lijekova prema nacionalnim planovima praćenja ostataka lijekova (NPPR) u životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane. U kontroli ostataka lijekova koriste se orijentacijske i potvrdne metode. Najčešće se primjenjuje tekućinska kromatografija u kombinaciji s tandemskom spektrometrijom masa. Danas je prioritet razvoj učinkovitih osjetljivih multimetoda koje omogućavaju istovremenu analizu ostataka različitih porodica antibiotika. Svake godine Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) sumira rezultate NPPR članica EU u zajednički izvještaj. Ukupan broj nesukladnih rezultata antibiotika u uzorcima mesa u 2015. i 2016. godini bio je 250 odnosno 195. Utvrđeno je najviše nesukladnih rezultata na tetraciklinske antibiotike. U EU je uspostavljena koordinirana i cjelovita kontrola veterinarskih lijekova neophodna za visoku razinu zaštite zdravlja potrošača. Sustav propisa baš kao i analitičke metode se neprestano nadograđuju i razvijaju.

**Ključne riječi:** veterinarski lijekovi, antibiotici, meso, prodaja lijekova, kontrola antibiotika

## Uvod

Potrošnja mesa iz godine u godinu raste, a time i proizvodnja hrane životinjskog podrijetla. U svrhu povećanja proizvodnje i smanjenje troškova, životinje se intenzivno uzgajaju na velikim farmama koje zahtijevaju veću kontrolu zdravlja životinja jer se bolesti mogu lako prenijeti s jedne životinje na drugu i uzrokovati velike ekonomske gubitke. Stoga

je uporaba veterinarskih lijekova u proizvodnji hrane vrlo važna za kontrolu i poboljšanje zdravlja životinja (Thornton, 2010.). Primjena antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini provodi se u tri glavne svrhe odnosno u liječenju mikrobnih infekcija, u profilaktičke svrhe odnosno prevenciji infekcija pri farmskom uzgoju velikog broja životinja te kao

<sup>1</sup> Dr. sc. Nina Bilandžić, znanstvena savjetnica; dr. sc. Ivana Varenina, znanstveni suradnik; dr. sc. Božica Solomun Kolanović, dipl. ing. preh. tehnol., poslijedoktorand; Ines Varga, mag. primj. kem., stručna suradnica, Laboratorij za određivanje rezidua, Odjel za veterinarsko javno zdravstvo, Hrvatski veterinarski institut, Savska 143, Zagreb

\*Autor za korespondenciju: [bilandzic@veinst.hr](mailto:bilandzic@veinst.hr)



promotori rasta u svrhu postizanja bržeg prirasta životinja u tovu (Šeol i sur., 2010.). U modernim poljoprivrednim praksama u primjeni je više od 400 veterinarskih lijekova koji se koristi u te svrhe (Song i Guo, 2014.).

Ako se primjena lijekova provodi na pogrešan način ili se ne poštuje karenca lijekova, nakon tretmana dolazi do pojave njihovih ostataka u proizvodima životinjskog podrijetla odnosno mesu i drugim jestivim tkivima (Delatour i sur., 2018.). Ostaci lijekova mogu imati brojne negativne učinke na zdravlje potrošača. Iz tog razloga Europska Komisija je definirala najviše dopuštene količine (NDK) lijekova u hrani životinjskog podrijetla prema Uredbi Vijeća 37/2010 (EC, 2010.). Kontrola prisutnosti antibiotika u hrani neophodna za provjeru sukladnosti hrane sa zahtjevima Uredbe. U tom su smislu članice Europske Unije (EU) odnosno prehrambena industrija stalno suočene sa izazovom u vezi kontrole ostataka veterinarskih lijekova obzirom na broj kemijskih spojeva koje je moguće kontrolirati, vrstama prehrambenih namirnica koje se kontroliraju te propisima koji to reguliraju (Delatour i sur., 2018.). Stoga se danas postupak analitičke kontrole lijekova nastoji pažljivo optimizirati od osnovne sirovine sa farme do gotovog proizvoda kako bi se osigurala učinkovita kontrola i što veća pokrivenost u odnosu na broj kontroliranih lijekova te isplativi trošak takve kontrole kvalitete.

## Posljedice korištenja antibiotika u veterinarskoj medicini

Brojne su posljedice primjene antibiotika u životinja. Glavni rizici povezani s izlaganjem povišenim koncentracijama veterinarskih lijekova su reakcije preosjetljivosti, kancerogenost, mutagenost, teratogenost i poremećaj normalne crijevne flore (Beyene 2016.).

Ostaci veterinarskih lijekova mogu se naći u namirnicama životinja podrijetla kada se ne poštuje karenca lijeka, pri korištenju zabranjenih lijekova uslijed pogrešaka ili zloupotrebe (Šeol i sur., 2010.). Izlaganje povišenim koncentracijama oksitetraciklina uzrokuje alergijske reakcija, teratogene učinke u prvom tromjesečju trudnoće, obezbojenje primarnih i trajnih zuba (Kaale i sur., 2008.). Sulfonamidi uzrokuju poremećaj urinarnog trakta, reakcija preosjetljivosti, trombocitopeniju, anemiju te promjene na koži (Šeol i sur., 2010.). Učestala primjena

aminoglikozida može uzrokovati neuromuskularne blokade, nefrotoksičnost i ototoksičnost (Baynes i sur., 2016.; Savoy i sur., 2018.). Povišene količine penicilina uzrokuju degranulaciju mastocita i bazofila, te u konačnici mogu uzrokovati i anafilaktički šok (Šeol i sur., 2010.). Polipeptidini antibiotici kao što je kolistin pokazuje toksikološke efekte kao što su nefrotoksičnost kroz akutnu tubularnu nekrozu te neurološku toksičnost koja se očituje kao vrtoglavica, slabost, periferna i parestezija lica, vizualni poremećaj, konfuzija, ataksija i neuromuskularna blokada, što može dovesti do respiratornih blokada ili apneje (Falagas i Kasiakou, 2005.).

Primjena antibiotika uzrokuje razvitak bakterijskih sojeva rezistentnih na antibiotike u prirodnoj mikrobnj populaciji životinja (Aminov, 2009.; Chee-Sanford, 2009.). Dolazi do prijenosa rezistentnih bakterija i gena za rezistenciju s proizvoda životinjskog podrijetla na potrošače. Najčešća tri mehanizma rezistencije bakterija na antibiotike su promjena permeabilnosti vanjske membrane i smanjenje intracelularne koncentracije antibiotika, enzimsku modifikaciju antibiotika i mijenjanje inhibiranog metaboličkog puta, modifikacija ciljnog mjesta djelovanja antibiotika unutar stanice (Džidić i sur., 2008.). Smatra se da svake godine u EU kriva primjena antibiotika i stvaranje rezistentnih bakterija uzrokuju i do 25 000 smrtnih slučajeva koji se mogu pripisati antimikrobnoj rezistenciji (Desmarchelier i sur., 2018.).

Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) i Europska agencija za lijekove (EMA) zajednički su uspostavile popis usklađenih pokazatelja kako bi pomogli državama članicama EU u procjeni njihovog napretka u smanjenju uporabe antimikrobnih sredstava i antimikrobne rezistencije kod ljudi te u životinja koje proizvode hranu (EFSA, 2017.a). Predloženi pokazatelji potrošnje antimikrobnih lijekova za ljude koje su prikupile države članice u vrijeme objavljivanja su bili: ukupna potrošnja antimikrobnih lijekova (ograničena na antibakterijska sredstva za sustavnu uporabu), omjer potrošnje pojedinih porodica lijekova širokog spektra antimikrobnog djelovanja, uskog spektra i potrošnja odabranih lijekova širokog spektra koji se koriste u zdravstvenim ustanovama. Za životinje koje proizvode hranu, pokazatelji antimikrobne potrošnje uključuju: ukupnu prodaju veterinarskih antimikrobnih sredstava, prodaja cefalosporina treće i četvrte generacije, prodaja



kinolona i prodaja polimiksina (EFSA, 2017.a)

ECDC i EFSA na temelju podataka zemalja članica EU izrađuju izvješća o integriranim analizama potencijalnih odnosa između potrošnje antimikrobnih sredstava i pojavljivanja bakterijske antimikrobne rezistencije u ljudi i životinjama koje proizvode hranu (EFSA, 2018.a). U ovim izvješćima su kvantitativni podaci o antimikrobnoj rezistenciji u izolatima ljudi, peradi i mesa peradi ocjenjivani pomoću usklađenih epidemioloških graničnih vrijednosti koje definiraju mikrobiološku rezistenciju, tj. smanjenu osjetljivost na testirane antimikrobne lijekove, kao i korištenje kliničkih točaka prekida. Kvalitativni podaci o antimikrobnoj rezistenciji u izolatima ljudi interpretirani su pomoću kliničkih točaka prekida te bili usklađeni s mikrobiološkom otpornošću kombiniranjem "klinički rezistentnih" i

"srednje otpornih" izolata. Izolati iz različitih izvora uspoređivani su izravno samo kada su metode i kriteriji interpretacije bili usporedivi.

U tablici 1 je prikaz antimikrobne rezistenciji indikatorskih bakterija *Salmonella spp.*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* i *Escherichia coli* određene na izolatima iz ljudi i peradi za 2016. godinu. U izolatima *Salmonella spp.* iz mesa pilića utvrđene su visoke rezistencije prema ciprofloksacinu i nalidiksičnoj kiselini od 64,7 % odnosno 61,5 %. U izolatima *S. typhimurium* iz ljudi utvrđena je rezistencija prema sulfonamidima od čak 50,0 %. Izolati *E. coli* iz pilića i pura pokazuju visoke postotke rezistencije prema nalidiksičnoj kiselini, ciprofloksacinu, ampicilinu, sulfametoksazolu, tetraciklinima i trimetoprimu (EFSA, 2018.a).

**Tablica 1.** Antimikrobna rezistencija indikatorskih bakterija u izolatima ljudi i peradi u 2016. godini (EFSA, 2018.a)

**Table 1** Antimicrobial resistance of indicator bacteria in human and poultry isolates in 2016 (EFSA, 2018a)

INDIKATORSKA BAKTERIJA/ INDICATOR BACTERIA	IZOLATI/ ISOLATES	REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIK/ RESISTANCE TO ANTIBIOTICS (%)
<i>Salmonella spp.</i>	Pilići/Broilers	ciprofloksacin/ciprofloxacin 64,7 nalidiksična kiselina/nalidixic acid 61,5
<i>Salmonella spp.</i>	Ljudi/Humans	sulfonamidi/sulfonamides 34,6 ampicilin/ampicillin 29,5 tetraciklini/tetracyclines 29,2
<i>Salmonella typhimurium</i>	Ljudi/Humans	sulfonamidi/sulfonamides 50
<i>Escherichia coli</i>	Pilići/Broilers	nalidiksična kiselina/nalidixic acid 59,8 ciprofloksacin/ciprofloxacin 64,0 ampicilin/ampicillin 58,0 sulfametoksazol/sulfamethoxazole 49,9 tetraciklini/tetracyclines 47,1 trimetoprim/trimethoprim 40,7
<i>Escherichia coli</i>	Pure/Turkeys	tetraciklini/tetracyclines 64,8 ampicilin/ampicillin 64,6 nalidiksična kiselina/nalidixic acid 37,2 ciprofloksacin/ciprofloxacin 46,3 sulfametoksazol l/sulfamethoxazole 42,8 trimetoprim/trimethoprim 34,3
<i>Campylobacter coli</i>	Ljudi/Humans	eritromicin/erythromycin 22,8 – 63,2
<i>Campylobacter jejuni</i>	Pilići/Broilers	ciprofloksacin/ciprofloxacin 66,9 nalidiksična kiselina/nalidixic acid 61,7 tetraciklini/tetracyclines 50,7
<i>Campylobacter jejuni</i>	Pure/Turkeys	ciprofloksacin/ciprofloxacin 76,2 nalidiksična kiselina/nalidixic acid 68,7 tetraciklini/tetracyclines 57,6

EU je donijela legislativu o praćenju antimikrobne rezistencije u životinja, odnosno Odlukom 2013/652/EU izradila je popis kombinacija bakterijskih vrsta, životinjskih populacija koje služe za proizvodnju hrane i prehrambenih proizvoda te time utvrdila prioritet praćenja antimikrobne rezistencije

iz perspektive javnog zdravstva (EC, 2013.). Praćenje antimikrobne rezistencije bakterije *E. coli* postalo je obvezno, kao i za bakterije roda *Salmonella* i *Campylobacter jejuni* u glavnim populacijama životinja za proizvodnju hrane (brojleri, kokoši nesilice, tovne pure, tovne svinje, telad) i njihovog mesa.



Propisano je prikupljanje i izvješćivanje podataka na razini bakterijskih izolata, kako bi se omogućile detaljnije analize, posebno o pojavi rezistencije na više lijekova. Dobiveni podaci se kombiniraju s podacima o izloženosti antimikrobnim lijekovima za pojedine vrste životinja.

EU smatra da se uporaba veterinarskih lijekova treba kontrolirati kako bi se smanjio rizik razvoja pojava rezistentnih vrsta bakterija (EFSA, 2018.a). Europska Komisija usvojila je u 2017. godini novi akcijski plan za borbu protiv antimikrobne rezistencije koji se temelji na pristupu One Health koji se odnosi na rezistenciju u ljudi i životinja (EC, 2017.a). Plan se zasniva na boljim dokazima, boljoj koordinaciji i nadzoru i boljim mjerama kontrole članica EU. Europska Komisija će se kroz svoje aktivnosti usredotočiti na ključna područja i pomoći državama članicama u uspostavljanju, provedbi i nadzoru vlastitih akcijskih planova One Health za antimikrobnu rezistenciju. Također će poticati istraživanja, razvoj i inovacije, odnosno pružati potporu za rješenje i alate za prevenciju i liječenje zaraznih bolesti i poboljšanje dijagnoza radi kontrole širenja antimikrobne rezistencije.

Kontaminacija okoliša antibiotskim spojevima neraskidivo je povezana s razvojem antimikrob-

ne rezistencije kod ne ciljanih vrsta bakterija čime je promijenjena struktura i raznolikost mikrobiološke zajednice okoliša. Zbog toga utječu na ključne procese ekosustava koje provode bakterije u prirodi kao što su metogeneza, transformacija dušika i redukcija sulfata (Keen i Patrick, 2013.). Iz uzoraka iz okoliša izolirani su sojevi bakterija koji sadrže gene koji kodiraju za rezistenciju na otpornost na sulfonamide, trimetoprim, fluorokinolone i makrolide (Heuer i sur., 2011.; Sogei i sur., 2009.; Keen i Patrick, 2013.). U svakom trenutku u okolišu su prisutne rezistentne bakterije, geni za rezistenciju na antibiotike, enzimi koji inaktiviraju antibiotike kao i molekule antibiotika. Geni se mogu brzo kretati kroz bakterijsku populaciju putem vertikalnih ili horizontalnih mehanizama prijenosa pa stoga ne čudi da se bakterije mogu brzo prilagoditi novim lijekovima i to ubrzo nakon uvođenja u medicinsku ili poljoprivrednu uporabu (Keen i Patrick, 2013.).

## Proizvodnja mesa u EU i Hrvatskoj

Prema podacima koje iznosi EFSA, najveći proizvođači mesa u EU su Španjolska, Italija, Njemačka, Poljska, Francuska i Ujedinjeno Kraljevstvo (UK) (EFSA, 2017.b). Francuska je najveći

**Tablica 2.** Proizvodnja životinja u 2015. u zemljama EU (EFSA, 2017.b)

**Table 2** Animal production in 2015 in EU countries (EFSA, 2017b)

ČLANICA EU/ EU MEMBER	GOVEDA/ CATTLE *	SVINJE/ PIGS *	OVCE, KOZE/ SHEEP, GOATS *	PERAD/ POULTRY (TONE/TONS)	KONJI/ HORSES*	ZEČEVI/ RABBITS (TONE/TONS)
Španjolska/Spain	2 208 141	39 665 170	7 783 865	1 295 035	50 152	50 592
Italija/Italy	2 602 751	10 046 886	464 501	1 258 800	49 489	33 346
Njemačka/Germany	3 589 878	59 026 965	1 005 011	1 504 731	8 847	552
Poljska/Poland	1 586 221	21 551 492	1 029 251	1 560 158	29 241	3 200
Francuska/France	4 654 107	23 654 628	4 395 117	1 665 380	17 075	43 758
Ujedinjeno Kraljevstvo/ United Kingdom	2 656 000	9 963 000	15 087 000	1 640 000	5 008	0
Belgija/Belgium	808 075	11 945 169	128 048	383 430	8 800	4 191
Rumunjska/Romania	141 321	4 172 659	363 539	402 452	18 262	0
Nizozemska/Netherlands	1 941 000	14 535 900	683 000	957 200	4 300	46
Mađarska/Hungary	94 584	4 222 792	24 082	560 904	1 020	9 792
Danska/Denmark	485 180	18 930 372	81 926	143 048	1 328	0
Irska/Ireland	1 726 461	2 946 858	2 956 323	139 898	7 942	0
Austrija/Austria	675 905	5 376 923	148 999	107 947	943	0
Slovenija/Slovenia	108 702	241 286	9 595	54 159	1 836	22
Hrvatska/Croatia	196 879	973 605	69 907	56 505	710	15

\* broj životinja/number of animals



proizvođač govedine (4,65 milijuna goveda), a za njom slijede Njemačka i Ujedinjeno Kraljevstvo (UK) (tablica 2). Najveći proizvođači svinjskog mesa su Njemačka (59,03 milijuna svinja), a slijede je Španjolska i Francuska. UK proizvodi najveći broj koza i ovaca s 15,08 milijuna životinja, odnosno upola manje od toga Španjolska te Francuska. Približno slični broj proizvodnje peradi u rasponu od 1,56 do 1,65 milijuna tona peradi imale su Poljska, Francuska i UK. Španjolska je najveći proizvođač konja namijenjenih prehrani (50 152 životinja) odnosno zečeva (50,5 t).

U Hrvatskoj je u 2015. proizvedeno 196 879 goveda i 973 605 svinja što je u usporedbi s na primjer Austrijom i Irskom 3,4 i 8,8 puta manje goveda odnosno 5,5 i 3,0 puta manje svinja.

## Prodaja antimikrobnih veterinarskih lijekova u EU i Hrvatskoj

Antibiotici predstavljaju više od 70 % administracije veterinarskih lijekova te se procjenjuje da će njihova globalna potrošnja rasti od 63,151 do 105,596 tona između 2010. - 2030. godine (Song i Guo, 2014.; Van Boeckel i sur., 2015.).

Analizu prodaje antimikrobnih veterinarskih lijekova u 30 zemalja EU (29 članica i Švicarska) u 2015. godini izradila je EMA (EMA, 2017.). Najveća prodaja lijekova zabilježena je u zemljama koje su veliki proizvođači mesa odnosno Španjolskoj (3027,8 t), Italiji (1300,0 t), Njemačkoj (851,1 t), Poljskoj (582,5 t), Francuskoj (501,5) i UK (394,9 t) (tablica 3). Prodaja lijekova u Hrvatskoj u 2015. godini iznosila je ukupno 27,9 tona aktivnih farmakoloških tvari za primjenu u životinja namijenjenih ishrani.

EMA je izradila izvješće o prodaji antimikrobnih lijekova u zemljama EU u 2015. godini (tablica 4) s obzirom na pojedine porodice odnosno tetracikline, peniciline, sulfonamide, makrolide, polimiksine odnosno kolistin, aminoglikozide, fluorokinolone, linkozamide, pleuromutile, trimetoprim i ostale (amfenikoli, cefalosporini, kinoloni i dr.) (EMA, 2017.). Prodaja pojedine porodice antimikrobnih lijekova izražena je u mg prodanih po jedinici korekcije populacije (eng. *population correction unit*, PCU) koja se primjenjuje kao zamjena za veličinu populacije životinja koje se koriste za proizvodnju

**Tablica 3.** Ukupna prodaja antimikrobnih lijekova u zemljama EU u 2015. godini (EMA, 2017.)

**Table 3** Total sales of antimicrobial drugs in EU countries in 2015 (EMA, 2017)

ČLANICA EU/ EU MEMBER	PRODAJA LIJEKOVA U 2015./ DRUGS SALES IN 2015 (T)
Španjolska/Spain	3 027,8
Italija/Italy	1 300,0
Njemačka/ Germany	851,1
Poljska/Poland	582,5
Francuska/France	501,5
Ujedinjeno Kraljevstvo/ United Kingdom	394,9
Belgija/Belgium	258,1
Rumunjska/Romania	257,2
Nizozemska/ Netherlands	213,7
Mađarska/Hungary	176,0
Danska/ Denmark	101,9
Irska/Ireland	96,4
Austrija/Austria	48,5
Slovenija/Slovenia	4,6
Hrvatska/Croatia	27,9

hrane. Najveće količine prodanih lijekova utvrđene su za tetracikline, peniciline i sulfonamide čija je zajednička prodaja na razini EU iznosila 69,6 %, a Hrvatskoj 76,7 %. U razdoblju 2011. - 2015. godine za 15 zemalja utvrđen je pad prodaje lijekova veći od 5 % (raspon od 6,9 % do 53,7 % mg/PCU). S druge strane u nekim državama kao što su Bugarska, Cipar, Irska, Letonija, Mađarska i Švedska povećana je prodaja antibiotika za više od 5 %.

U 2015. godini se u Hrvatskoj prodalo najviše tetraciklina, čak 41,4 % ukupne prodaje antimikrobnih lijekova (mg/PCU) za vrste koje proizvode hranu, uključujući konje te penicilina 21,5 % i sulfonamida 13,8 %. Više od prosjeka u EU (3,5 % mg/PCU) u Hrvatskoj je prodano 6,5 % mg/PCU aminoglikozida. Usporedbom prodaja u 2014. i 2015. godini u Hrvatskoj je u 2015. godini zabilježen pad prodaje s 114,8 na 101,6 mg/PCU.

## Kontrola ostatka antibiotika u hrani životinjskog podrijetla

Članice EU obvezne su provoditi kontrolu ostataka veterinarskih lijekova prema nacionalnim



**Tablica 4.** Prodaja antimikrobnih lijekova izražena u mg prodanih po jedinici korekcije populacije (mg/PCU, %) u zemljama EU u 2015. godini (EMA, 2017.)

**Table 4** Sales of antimicrobial drugs expressed in mg sold per population correction unit (mg/PCU, %) in EU countries in 2015 (EMA, 2017)

SKUPINA ANTIBIOTIKA/ ANTIBIOTIC FAMILY	PRODAJA U 2015. / SALES IN 2015 (MG/PCU, %)		ČLANICA EU S NAJVIŠOM PRODAJOM/ EU MEMBER WITH LARGEST SALES
	EUROPSKA UNIJA/ EUROPEAN UNION	HRVATSKA/ CROATIA	
Tetraciklini/Tetracyclines	32,8	41,4	Španjolska/Spain, Mađarska/Hungary
Penicilini/Penicillins	25,0	21,5	Španjolska/Spain, Italija/Italy
Sulfonamidi/ Sulfonamides	11,8	13,8	Španjolska/Spain, Italija/Italy, Belgija/Belgium
Makrolidi/ Macrolides	7,2	2,2	Španjolska/Spain, Italija/Italy, Belgija/Belgium
Polimiksini (kolistin)/ Polymyxins (colistin)	6,8	2,6	Španjolska/Spain, Italija/Italy
Aminoglikozidi/ Aminoglycosides	3,5	6,5	Španjolska/Spain, Rumunjska/Romania
Fluorokinoloni/ Fluoroquinolones	2,1	3,5	Španjolska/Spain, Mađarska/Hungary, Poljska/ Poland
Linkozamidi/ Lincosamides	3,2	0,2	Cipar/Cyprus
Pleuromutili/ Pleuromutilins	2,8	1,6	Cipar/Cyprus, Mađarska/Hungary
Trimetoprim/ Trimethoprim	1,9	2,1	Španjolska/Spain, Belgija/Belgium
Ostali/Others*	3,0	4,6	Hrvatska/Croatia, Španjolska/Spain, Italija/Italy

\* amfenikoli, cefalosporini, drugi kinoloni i dr./amphenicols, cephalosporins, other quinolones and others

planovima praćenja ostataka lijekova (NPPR) u životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane koji su definirani prema Direktivi Vijeća 96/23/EZ (EC, 1996.). Na temelju podataka proizvodnje pojedina članica određuje učestalost odnosno broj uzorkovanja za meso goveda, ovca, koza, svinja, konja, peradi, kunića i divljači. Direktiva Vijeća 96/23/EZ svrstava veterinarske lijekove u skupinu B, u kojoj su antibiotici svrstani u skupinu B1.

U 2017. godini donesena je Uredba 2017/625 o službenim kontrolama i drugim službenim aktivnostima kojima se osigurava primjena propisa o hrani i hrani za životinje, pravila o zdravlju i dobrobiti životinja, zdravlju bilja i sredstvima za zaštitu bilja (EC, 2017.b). Njena primjena počinje u prosincu 2019. godine i zamijenit će Direktivu Vijeća 96/23/EZ čije određene odredbe ostaju na snazi do prosinca 2022. Također se trenutno radi na reviziji određenih odredaba Direktive vezanim na izmjene monitoringa tvari te ostataka tvari u živim životinjama i životinjskim proizvodima te mjerama koje se trebaju poduzimati u slučaju nesukladnih rezultata

veterinarskih lijekova.

Najveće dopuštene količine ostataka (NDK) veterinarskih lijekova u hrani životinjskog podrijetla regulirane su Uredbom Komisije (EZ) br. 37/2010 od 22. prosinca 2009. o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua u hrani životinjskog podrijetla (EC, 2010). U tablici 5 prikazani su primjeri NDK definirani Uredbom prema kojima se provodi kontrola u hrani.

Postupci određivanja NDK uključuju izrade studija procjene rizika koje se temelje na provođenju mnogobrojnih sigurnosnih studija te in vitro studija u kojim se utvrđuje prihvatljiv dnevni unos (eng. *Acceptable daily intake*, ADI). U ovom procesu sudjeluje niz agencija. EMA je regulatorno tijelo u EU za procjenu rizika i određivanje NDK rezidua za antibiotike u prehrambenim proizvodima životinjskog podrijetla, kao što su mišići, jetra, bubreg, masno tkivo, mlijeko i jaja. U ovome postupku sudjeluje i Odbor za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP - *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*). Nezavisno tijelo za procjenu rizika koje preporučuje NDK

**Tablica 5.** Primjeri najvećih dopuštenih količina ostataka (NDK) pojedinih antibiotika prema Uredbi Komisije (EZ) br. 37/2010 (EC, 2010.)**Table 5** Examples of maximum permitted levels of residues (MDK) of some antibiotics according to Commission Regulation (EC) 37/2010 (EC, 2010)

FARMAKOLOŠKI DJELATNA TVAR/ PHARMACOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE	MARKER REZIDUA/ RESIDUE MARKER	VRSTA ŽIVOTINJE/ ANIMAL SPECIES	NDK/MRL	CILJNO TKIVO/ TARGET TISSUE	TERAPEUTSKA KLASIFIKACIJA/ THERAPEUTIC CLASSIFICATION
Oksitetraciklin/ Oxytetracycline	Zbroj izvornoga spoja i njegovoga 4-epimera/ Sum of parent drug and its 4-epimer	Sve vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane/ All food-producing species	100 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg	Mišić/Muscle Jetra/Liver Bubreg/Kidney	Protuupalne tvari/ Anti-infectious agents / Antibiotici/Antibiotics
Doksiciklin/ Doxycycline	Doksiciklin/ Doxycycline	Sve vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane/ All food-producing species	100 µg/kg 300 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg	Mišić/Muscle Masno tkivo/Fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	Protuupalne tvari/ Anti-infectious agents / Antibiotici/Antibiotics
Ampicilin/ Ampicillin	Ampicilin/ Ampicillin	Sve vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane/ All food-producing species	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg	Mišić/Muscle Masno tkivo/Fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	Protuupalne tvari/ Anti-infectious agents / Antibiotici/Antibiotics
Benzilpenicilin/ Benzylpenicillin	Benzilpenicilin/ Benzylpenicillin	Sve vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane/ All food-producing species	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg	Mišić/Muscle Masno tkivo/Fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	Protuupalne tvari/ Anti-infectious agents / Antibiotici/Antibiotics
Sulfonamidi (sve tvari koje pripadaju skupini sulfonamida)/ Sulfonamides (all substances belonging to the sulfonamide group)	Izvorna tvar/ Parent drug	Sve vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane/ All food-producing species	100 µg/kg 100 µg/kg 100 µg/kg 100 µg/kg	Mišić/Muscle Masno tkivo/Fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	Protuupalne tvari/ Anti-infectious agents / Kemoterapeutici/ Chemotherapeutics/
Enrofloksacin/ Enrofloxacin	Zbroj enrofloksacina i ciprofloksacina/ Sum of enrofloxacin and ciprofloxacin	Goveda/Bovine, ovce/ovine i koze/caprine	100 µg/kg 100 µg/kg 300 µg/kg 200 µg/kg	Mišić/Muscle Masno tkivo/Fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	Protuupalne tvari/ Anti-infectious agents/ Antibiotici/Antibiotics
		Svinje/porcine i/and kunići/rabbit	100 µg/kg 100 µg/kg 300 µg/kg 200 µg/kg	Mišić/Muscle Masno tkivo/Fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	
		Perad/Poultry	100 µg/kg 100 µg/kg 300 µg/kg 200 µg/kg	Mišić/Muscle Koža i masno tkivo/Skin and fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	
		Sve ostale vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane/ All food-producing species	100 µg/kg 100 µg/kg 200 µg/kg 200 µg/kg	Mišić/Muscle Masno tkivo/Fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	
Spiramicin/ Spiramycin	Zbroj spiramicina i neospiramicina/ Sum of spiramycin and neospiramycin	Goveda/Bovine	200 µg/kg 300 µg/kg 300 µg/kg 300 µg/kg	Mišić/Muscle Masno tkivo/Fat Jetra/Liver Bubreg/Kidney	Protuupalne tvari/ Anti-infectious agents /Antibiotici/ Antibiotics
		Kokoši/Chicken	200 µg/kg 300 µg/kg 400 µg/kg	Mišić/Muscle Koža i masno tkivo/ Skin and fat Jetra/Liver	
	Svinje/Porcine	250 µg/kg 2 000 µg/kg 1 000 µg/kg	Mišić/Muscle Jetra/Liver Bubreg/Kidney		



vrijednosti je Zajednička agencija za hranu i poljoprivredu/Stručni odbor za prehrambene aditive Svjetske zdravstvene organizacije (JECFA, eng. *The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*). Pored toga Codex Alimentarius (CAC - *Codex Alimentarius Commission*) je komisija također involvirana u uspostavu međunarodnih standarda za ostatke veterinarskih lijekova (Fejzuli i sur., 2018.).

Veterinarski lijekovi mogu se klasificirati prema kemijskim ili terapijskim svojstvima. Međutim iz analitičke perspektive njihova kemijska svojstva su najvažnija. Metode koje se koriste u kontroli ostataka antibiotika dijele se na orijentacijske (eng. *screening methods*) i potvrđne metode (eng. *confirmatory methods*) (EC, 2002.). Metode primjenjivane u svrhu screeninga i potvrde moraju ispunjavati kriterije određene Odlukom Komisije 2002/657/EZ (EC, 2020.). Orijentacijske metode mogu biti mikrobiološki testovi, imuno-enzimski testovi kao i fizikalno-kemijske kromatografske metode koje omogućuju i spektroskopsku kvantifikaciju primjenom različitih detektora (De Brabander i sur., 2009.; Fejzuli i sur., 2018.). Ove metode su u osnovi jednostavne i brze, koriste za otkrivanje prisutnosti analita ili porodice antibiotika, međutim omogućuju analizu ograničenog broja analita i vrsta uzoraka odnosno ograničene su obzirom na specifičnost detekcije analita (Delatour i sur. 2018.). Potvrđne metode danas se zasnivaju na kromatografskom razdvajanju ostataka lijekova nakon čega slijedi spektroskopska kvantifikacija te omogućuju visoku osjetljivost, niske granice detekcije, selektivnost i preciznost. Najčešće se primjenjuje tekućinska kromatografija u kombinaciji s tandemskom spektrometrijom masa (Economou i sur., 2012.; Desmarchelier i sur., 2018.a). Danas su u primjeni visoko selektivne tehnike masene spektrometrije (MS), tandem masene spektrometrije (MS/MS) i masene spektrometrije s detektorom vremena leta (TOF/MS), koje su zajedno sa napretkom u kromatografskoj tehnologiji omogućile razvoj multimetoda (Stubbings i Bigwood, 2009.; Delatour i sur. 2018.).

S obzirom na to da rastu zahtjevi za viskom pouzdanosti i selektivnosti metoda te zahtjevi postizanja kriterija što bolje zaštite potrošača, posebna pozornost posvećena je opsegu metoda u smislu broja analiziranih lijekova, vrsta uzoraka odnosno proizvoda te granice otkrivanja. Stoga je danas prioritet razvoj učinkovitih osjetljivih analitičkih metoda za određivanje prisutnosti lijekova u proizvodima životinjskog podrijetla koje omoguću-

vaju istovremenu analizu ostataka koji pripadaju različitim porodicama antibiotika i vrstama lijekova. Razvijene su multimetode koje omogućuju identifikaciju i kvantifikaciju 100 i više analita različitih veterinarskih lijekova (Kaufmann i sur., 2008.; Robert i sur., 2013.; Delatour i sur. 2018.; Desmarchelier i sur., 2018.b)

## Rezultati kontrole ostataka antibiotika u zemljama EU - Nacionalni programi praćenja rezidua (NPPR) u 2015. i 2016.

Svaka članica EU prema EFSA-i šalje godišnja izvješća o rezultatima ostataka veterinarskih lijekova utvrđenih u okviru nacionalnih planova praćenja rezidua (NPPR) koje su provele prema Direktivi Vijeća 96/23/EZ (EC, 1996.). EFSA na temelju tih podataka za svaku godinu sačinjava godišnji izvještaj i sumira utvrđene rezultate dajući ukupan broj analiza po pojedinim vrstama životinja te broj nesukladnih rezultata.

U okviru NPPR svih država članica EU u 2015. i 2016. godini analizirano je na antibiotike u svim vrstama proizvoda ukupno 114 485 odnosno 106 121 uzoraka (EFSA, 2017.b, 2018.b). Ukupan postotak nesukladnih rezultata na antibiotike u 2015. i 2016. godini iznosio je 0,20 % i 0,17 % dok se taj postotak u razdoblju od 2007. do 2015. kretao u rasponu 0,18 – 0,29 %. Ukupan broj nesukladnih rezultata antibiotika u uzorcima mesa u 2015. i 2016. godini bio je 250 odnosno 195 (tablica 6). Međutim pri ubrajanju i dodatnih uzoraka koji se analiziraju u postupcima postupanja nakon utvrđenih nesukladnih uzoraka taj broj je i veći što se vidi u podacima nesukladnih rezultata raščlanjenih po pojedinim porodicama antibiotika. Nesukladni rezultati pojedinih porodica antibiotika u okviru NPPR zemalja EU odnosno tetraciklina, sulfonamida, kinolona, beta-laktama, makrolida i aminoglikozida u 2015. i 2016. godini u mesu svih vrsta životinjskih vrsta koje su namijenjene ljudskoj prehrani prikazane su u tablicama 7. do 10. (EFSA, 2017.b, 2018.b).

Tetraciklini su antibiotici širokog spektra djelovanja koji se u životinja koriste u liječenju infekcija Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija no i rikecija i virusa (Šeol i sur., 2010.). Djeluju na način da u bakterijskoj stanici inhibiraju biosintezu proteina i tako sprječavaju proces očitavanja amino-kiselina i sintezu peptida s mRNA u ribosomima što



**Tablica 6.** Nesukladni rezultati kontrole antibiotika članica EU u mesu u okviru nacionalnih planova praćenja rezidua u 2015. i 2016. godini (EFSA, 2017.b, 2018.b)

**Table 6** Non-compliant results of antibiotics in meat determined under national residue monitoring plans in 2015 and 2016 of EU Member States (EFSA, 2017b, 2018b)

GODINA/ YEAR	VRSTA ŽIVOTINJE/ ANIMAL SPECIES	BROJ ŽIVOTINJA (Ž), PROIZVODNJA (T)/ NUMBER OF ANIMALS (Ž), PRODUCTION (T)	BROJ ANALIZIRANIH UZORAKA/ NUMBER OF ANALYZED SAMPLES	BROJ NESUKLADNIH UZORAKA/ NUMBER OF NON-COM- PLIANT SAMPLES	BROJ NESUKLADNIH REZULTATA/ NUMBER OF NON-COM- PLIANT RESULTS
2016	Goveda/Bovine	21 414 980 ž	21 053	32	36
	Svinje/Porcine	229 090 419 ž	41 164	60	60
	Ovce/Koze/ Ovine/ Caprine	26 783 426 ž	6 190	20	25
	Perad/Poultry	12 239 495 t	16 872	30	31
	Zečevi/Rabbits	117 239 t	641	2	29
	Konji/Horses	177 309 ž	503	8	9
	Akvakultura/ Aqua- culture	603 868 t	1 464	5	5
	<b>Ukupno/ Total</b>		<b>87 887</b>	<b>157</b>	<b>195</b>
2015	Goveda/Bovine	25 463 018 ž	23 536	82	85
	Svinje/Porcine	251 197 203 ž	42 417	59	64
	Ovce/Koze/ Ovine/ Caprine	31 554 480 ž	7 978	64	67
	Perad/Poultry	13 394 013 t	17 847	20	21
	Zečevi/Rabbits	162 216 t	902	6	7
	Konji/Horses	190 540 ž	595	1	1
	Akvakultura/ Aqua- culture	633 541 t	1 546	5	5
	<b>Ukupno/ Total</b>		<b>94 821</b>	<b>237</b>	<b>250</b>

ima za posljedicu reprimiranje produljivanja polipeptidnog lanca (Makovec i sur., 2014.). Najviše su prodavani lijekovi u EU odnosno Hrvatskoj sa 32,8 % mg/PCU odnosno 41,4 % mg/PCU (EMA, 2017.).

U okviru NPRR članica EU u 2015. i 2016. godini utvrđeno je ukupno 176 odnosno 128 nesukladnih količina tetraciklina, oksitetraciklina, klor-tetraciklina i doksiciklina što je prikazano u tablici 7 (EFSA, 2017.b, 2018.b). Najveći broj nesukladnih rezultata utvrđen je za oksitetraciklin u goveda u obje godine od 48 odnosno 55 rezultata. Doksiciklin je u najvećem broju utvrđen u svinja s 20 odnosno 44 te u peradi s 14 i 14 nesukladnih rezultata tijekom 2015. i 2016. godine. Niti jedan nesukladni rezultat nije utvrđen u Hrvatskoj. U prijašnjem istraživanju u Hrvatskoj analiza tetraciklinskih antibiotika u mesu, jetri te masnom tkivu svinja, govedem mesu i jetri, te mesnim proizvodima pokazala je da u niti jednoj vrsti uzoraka nisu utvrđene koncentracije iznad NDK od 100 µg/kg (meso) odnosno 300 µg/kg (jetra) (Bilandžić i sur., 2018.a).

Sulfonamidi su također antibiotici širokog spektra djelovanja učinkoviti u liječenju infekcija Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija te djeluju na bakterijske stanice tako što inhibiraju

sintezu nukleinskih kiselina (Šeol i sur., 2010.). Nakon tetraciklina najčešće su prodavani lijekovi u EU i Hrvatskoj sa 25 % mg/PCU odnosno 21,5 % mg/PCU (EMA, 2017.). Prema izvješću EFSA za 2015. i 2016. godinu utvrđeno je ukupno 89 odnosno 80 nesukladnih rezultata sulfonamida u okviru NPRR svih zemalja EU (tablica 8) (EFSA, 2017.b, 2018.b). Najčešće određeni nesukladni sulfonamidi su bili sulfadiazin, sulfadimetoksin, sulfametazin, sulfadimidin, sulfametoksipiridin, sulfadoksin, sulfamerazin te sulfatiazol. U 2015. godini najveći broj nesukladnih sulfonamida određen je za ovce i koze (51 rezultat), dok je u 2016. najveći bio za svinje (45 rezultata). U mesu životinja analiziranih na sulfonamide u okviru NPRR u Hrvatskoj nisu utvrđeni nesukladni rezultati u 2015. i 2016. godini. U nedavnom istraživanju u Hrvatskoj istraživanje sulfonamida u uzorcima svinjskog i govedeg mesa te mesnih proizvoda u periodu od 2015. do 2017. godine nisu određene koncentracije iznad NDK od 100 µg/kg (Bilandžić i sur., 2018.b).

Beta-laktami su antibiotici širokog spektra djelovanja koji se koriste u liječenju zaraznih bolesti, kao što su mastitis ili listerioza u preživača. Najveće skupine beta-laktama u smislu primjene i broja



**Tablica 7.** Nesukladni rezultati tetraciklinskih antibiotika članica EU u okviru NPPR (EFSA, 2017.b, 2018.b)  
**Table 7** Non-compliant results of tetracycline antibiotics of EU members within NRMP (EFSA, 2017b, 2018b)

GODINA/ YEAR	VRSTA ŽIVOTINJE/ ANIMAL SPECIES	BROJ NESUKLADNIH REZULTATA/ NUMBER OF NON-COMPLIANT RESULTS				UKUPNO/ TOTAL
		TETRACIKLIN/ TETRACYCLINE	OKSITETRACIKLIN/ OXYTETRACYCLINE	KLORTETRACIKLIN/ CHLORTETRACYCLINE	DOKSICIKLIN/ DOXYCYCLINE	
2016	Goveda/Bovine	4	48	1	3	56
	Svinje/Porcine	4	16	2	20	42
	Ovce/Koze/ Ovine/Caprine		7		1	8
	Perad/Poultry		4	4	14	22
	<b>Ukupno/ Total</b>	<b>8</b>	<b>75</b>	<b>7</b>	<b>38</b>	<b>128</b>
2015	Goveda/Bovine	7	55	1	3	66
	Svinje/Porcine	10	19	4	44	77
	Ovce/Koze/ Ovine/Caprine		11	3	1	15
	Perad/Poultry		1	1	14	16
	Zečevi/Rabbits		1			1
	Akvakultura/ Aquaculture		1			1
	<b>Ukupno/ Total</b>	<b>17</b>	<b>88</b>	<b>9</b>	<b>62</b>	<b>176</b>

**Tablica 8.** Nesukladni rezultati sulfonamida članica EU utvrđenih u okviru NPPR (EFSA, 2017.b, 2018.b)  
**Table 8** Non-compliant results of sulfonamides of EU members within NRMP (EFSA, 2017b, 2018b)

GODINA/ YEAR	VRSTA ŽIVOTINJE/ ANIMAL SPECIES	BROJ NESUKLADNIH REZULTATA SULFONAMIDA/ NUMBER OF NON-COMPLIANT SULFONAMIDE RESULTS	ČLANICA EU KOJA JE PRIJAVILA NESUKLADAN REZULTAT / EU MEMBER REPORTING A NON-COMPLIANT RESULT
2016	Goveda/Bovine	13	Češka/Czech Republic, Estonija/Estonia, Francuska/France, Italija/Italy, Irska/Ireland, Njemačka/Germany, Ujedinjeno Kraljevstvo/ United Kingdom
	Svinje/Porcine	45	Austrija/Austria, Belgija/Belgium, Cipar/Cyprus, Estonija/Estonia, Francuska/France, Ujedinjeno Kraljevstvo/ United Kingdom
	Ovce/Koze/ Ovine/Caprine	17	Cipar/Cyprus, Estonija/Estonia, Portugal/ Portugal
	Konji/Horses	1	Estonija/Estonia
	Perad/Poultry	4	Estonija/Estonia
	<b>Ukupno/ Total</b>	<b>80</b>	
2015	Goveda/Bovine	12	Estonija/ Estonia, Francuska/France, Italija Italy, Poljska/ Poland
	Svinje/Porcine	19	Austrija/Austria, Belgija/Belgium, Cipar/Cyprus, Češka/ Czech Republic, Estonija/Estonia, Francuska/France, Italija Italy, Njemačka Germany, Poljska/Poland, Ujedinjeno Kraljevstvo/ United Kingdom
	Ovce/Koze/ Ovine/Caprine	51	Estonija/Estonia, Francuska/France
	Perad/Poultry	1	Francuska/France
	Zečevi/Rabbits	4	Francuska/France, Italija Italy
	Akvakultura/ Aquaculture	2	Irska/Ireland
	<b>Ukupno/ Total</b>	<b>89</b>	

spojeva su penicilini i cefalosporini (Lara i sur., 2012.). Beta-laktami se ponekad daju u kombinaciji s inhibitorima  $\beta$ -laktamaze kako bi se poboljšala učinkovitost pa se tako npr. amoksicilin daje s klavulanskom kiselinom ili cefoperazon sa sulbaktamom (Bessaire i sur., 2018.).

Kinoloni se koriste u liječenju raznih bakterijskih infekcija sa značajnom djelotvornosti prema Gram-negativnim enterobacilima (*Enterobacteria-*

*ceae* sp., *Pseudomonas aeruginosa*), Gram-negativnim bacilima, a učinkoviti su i prema stafilokokima, mikoplazmi, klamidijama i ureaplazmi (Andreu i sur., 2007.). Djeluju direktno na DNA bakterije odnosno inhibiraju sintezu nukleinskih kiselina i sprječavaju stvaranje DNA superzavojnice čime izazivaju smrt bakterija (Yorke i Froc, 2000.).

Makrolidni antibiotici djeluju na bakterijske stanice tako da inhibiraju sintezu proteina te djeluju



**Tablica 9.** Nesukladni rezultati određivanja beta-laktama, kinolona i makrolida članica EU utvrđenih u okviru NPPR (EFSA, 2017.b, 2018.b)**Table 9** Non-compliant results of beta-lactames, quinolones and macrolides of EU members within NRMP (EFSA, 2017b, 2018b)

GODINA/ YEAR	VRSTA ŽIVOTINJE/ ANIMAL SPECIES	BROJ NESUKLADNIH REZULTATA/ NUMBER OF NON-COMPLIANT RESULTS			UKUPNO/ TOTAL
		BETA-LAKTAMI/ BETA-LACTAMES	KINOLONI/ QUINOLONES	MAKROLIDI/ MACROLIDES	
2016	Goveda/Bovine	22	28	30	80
	Svinje/Porcine	11	4	8	23
	Ovce/Koze/ Ovine/Caprine	2		1	3
	Konji/Horses		3		3
	Perad/Poultry		4	13	17
	Zečevi/Rabbits		1		1
	<b>Ukupno/ Total</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>52</b>	<b>127</b>
2015	Goveda/Bovine	30	27	13	70
	Svinje/Porcine	16	15	2	33
	Ovce/Koze/ Ovine/Caprine	2			2
	Perad/Poultry		3		3
	Zečevi/Rabbits		3		3
	Akvakultura/ Aquaculture	3			3
	<b>Ukupno/ Total</b>	<b>51</b>	<b>48</b>	<b>15</b>	<b>114</b>

na bakterije kao što su *Campylobacter* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella pneumoniae* i *Mycobacterium* spp. (Šeol i sur., 2010.).

Nesukladni rezultati utvrđeni u okviru NPPR članica EU tijekom 2015. i 2016. godine za beta-laktame, kinolone i makrolide prikazani su u tablici 9. U obje godine najveći broj nesukladnih rezultata za sve tri porodice antibiotika utvrđen je za goveda sa ukupno 70 odnosno 80 nesukladnih rezultata. Najčešći nesukladni rezultati među beta-laktamima su amiksicilin, ampicilin, benzilpenicilin i ceftiofur, među kinolonima su ciprofloksacin, danofloksacin, enrofloksacin, te marbofloksacin, odnosno među makrolidima su gamitromicin, spiramicin, tildipirozin, tilmikozin, tilozin i tulatromicin (EFSA, 2017.b, 2018.b). Tijekom te dvije godine u okviru NPPR u Hrvatskoj utvrđeni su nesukladni rezultati enrofloksacina i ciprofloksacina u goveda u dva odnosno jednom uzorku (oba kinolona). U istraživanju u Hrvatskoj u kojem su određivane koncentracije enrofloksacina, marbofloksacina i flumekina u uzorcima govedine, svinjetine i piletine tijekom 2013. godine nisu utvrđene vrijednosti iznad NDK vrijednosti (Vrbić i sur., 2014.).

Aminoglikozidi antibiotici pokazuju najveću djelotvornost u liječenju infekcija koje uzrokuju aerobne i fakultativno anaerobne Gram-negativne bakterije, a manje su učinkoviti prema Gram-pozitivnim bakterijama, osobito streptokokima (Fejzuli i sur., 2018.). Članica EU su tijekom 2015. i 2016.

godine ukupno prijavile 54 odnosno 69 nesukladnih rezultata aminoglikozida (streptomycin, dihidro-streptomycin, gentamicin, neomicin, spektinomycin) u okviru NPPR što je prikazano u tablici 10 (EFSA, 2017.b, 2018.b). Najveći broj nesukladnih rezultata u te dvije godine utvrđen je za dihidrostreptomycin u goveda od 22 odnosno 19 rezultata iznad NDK od 500 µg/kg.

## Zaključak

Antibiotici mijenjaju strukturu i funkciju mikrobnih zajednica u ljudi i životinja i time olakšavaju razvoj i širenje rezistencije kritičnih vrsta bakterija odnosno patogenih vrsta koji su opasni za zdravlje ljudi. Kombinirani utjecaj rezistentnih sojeva bakterija, gena za rezistenciju na antibiotike, enzima koji inaktiviraju antibiotike i antibiotskih spojeva mogu imati dubok utjecaj na zdravlje ljudi i ekosustava. Kontaminacija okoliša antibioticima samo je jedan od čimbenika u jednadžbi koja definira zdravstvene posljedice rezistencije antibiotika na bakterije. Zaštita od štetnih posljedica prekomjernog razvoja rezistencije patogena na antibiotike može se provesti poduzimanjem napora koji uključuju nadzor nad uporabom lijekova i razumno korištenje antibiotika u medicini te veterinarskoj medicini. Također je važno da se provode kampanje u podizanju javne svijesti i najvažnije je da vodeća tijela neke države budu predana u vođenju ovakvih inicijativa. U EU je



**Tablica 10.** Nesukladni rezultati određivanja aminoglikozida članica EU u okviru NPPR (EFSA, 2017.b, 2018.b)  
**Table 10** Non-compliant results of aminoglycosides of EU members within NRMP (EFSA, 2017b, 2018b)

GODINA/ YEAR	VRSTA ŽIVOTINJE/ ANIMAL SPECIES	DIHIDROSTREPTOMICIN/ DIHYDROSTREPTOMYCIN	GENTAMICIN/ GENTAMICIN	NEOMICIN/ NEOMYCIN	SPEKTINOMICIN/ SPECTINOMYCIN	STREPTOMICIN/ STREPTOMYCIN	UKUPNO/ TOTAL
2016	Goveda/Bovine	19	9	9	3		40
	Svinje/Porcine	9	2	1	2		14
	Ovce/Koze/ Ovine/Caprine	2					2
	Perad/Poultry				13		13
	<b>Ukupno/ Total</b>	<b>30</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>18</b>		<b>69</b>
2015	Goveda/Bovine	22	12	1		1	36
	Svinje/Porcine	13	3		1		17
	Ovce/Koze/ Ovine/Caprine	1					1
	<b>Ukupno/ Total</b>	<b>36</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>54</b>

uspostavljena koordinirana i cjelovita kontrola veterinarskih lijekova. Također laboratoriji u EU obvezni su da svojom opremom i razvojem metoda omogućće kontrolu lijekova koji se koriste u veterinarskoj

medicini. Legislativa, baš kao i analitičke metode, se neprestano nadograđuju i razvijaju. Sustav ovakve učinkovite kontrola ostataka lijekova bitan je za osiguranje visoke razine zaštite zdravlja potrošača.

\*Rad je prezentiran na skupu SIGURNOST I KVALITETA HRANE - JUČER, DANAS, SUTRA, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za znanstvenoistraživački i umjetnički rad, Velika Gorica, 01. ožujka 2019.

## Literatura

- [1] Andreu, V., C. Blasco, Y. Pico (2007): Analytical strategies to determine quinolone residues in food and the environment. *Trends in Analytical Chemistry* 26, 534-556.
- [2] Bessaire, T., C. Mujahid, A. Beck, A. Tarres, M.-C. Savoy, P.-M. Woo, P. Mottier, A. Desmarchelier (2018): Screening of 23  $\beta$ -lactams in foodstuffs by LC-MS/MS using an alkaline QuEChERS-like extraction. *Food Additives & Contaminants A* 35, 661-673.
- [3] Beyene T. (2016): Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. *Journal of Veterinary Science & Technology* 7, 1-7.
- [4] Bilandžić, N., B. Solomun Kolanović, I. Varenina, I. Varga, M. Krpan, M. Hruškar (2018a): Koncentracije tetraciklinskih antibiotika u mesu i mesnim proizvodima. *Meso XX* (3), 220-227.
- [5] Bilandžić, N., P. Vrkljan, B. Solomun Kolanović, I. Varenina, I. Varga, M. Krpan, M. Hruškar (2018b): Ostaci sulfonamida u mesu i mesnim proizvodima tijekom trogodišnjeg razdoblja. *Veterinarska stanica* 49 (3), 149-158.
- [6] De Brabander, H.F., H. Noppe, K. Verheyden, J.V. Bussche, K. Wille, L. Okerman, L. Vanhaecke, W. Reybroeck, S. Ooghe, S. Croubels (2009): Residue analysis: Future trends from a historical perspective. *Journal of Chromatography A* 1216, 7964-7976.
- [7] Delatour, T., L. Racault, T. Bessaire, A. Desmarchelier (2018): Screening of veterinary drug residues in food by LC-MS/MS. Background and challenges. *Food Additives & Contaminants A* 35, 632-645.
- [8] Desmarchelier, A., S. Anizan, M.M. Tien, M.-C. Savoy, C. Bion (2018a): Determination of five tetracyclines and their epimers by LC-MS/MS based on a liquid-liquid extraction with low temperature partitioning. *Food Additives & Contaminants A* 35, 686-694.
- [9] Desmarchelier, A., K. Fan, M. M. Tien, M.-C. Savoy, A. Tarres, D. Fuger, A. Goyon, T. Bessaire, P. Mottier (2018b): Determination of 105 antibiotic, antiinflammatory, antiparasitic agents and tranquilizers by LC-MS/MS based on an acidic QuEChERS-like extraction. *Food Additives & Contaminants A* 35, 646-660.
- [10] Džidić, S., J. Šušković, B. Kos (2008): Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. *Food Technology and Biotechnology* 46, 11-21.
- [11] EC (1996): Council Directive 96/23/EC of 29 of April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC. *Official Journal of the European Union L* 125, 10-32.
- [12] EC (2002): Commission Decision 2002/657/EC of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation *Official Journal of the European Union L* 221, 8-28.
- [13] EC (2010): Council Regulation 37/2010/EU of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. *Official Journal of the European Union L* 15, 1-72.
- [14] EC (2013): Commission Implementing Decision 2013/652/EU of 12 November 2013 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria. *Official Journal of the European Union L* 303, 26-39.



- [15] EC (2017a): A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_action\\_plan\\_2017\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf). Pristupljeno 08.05.2019.
- [16] EC (2017b): Regulation (EU) 2017/625 of the European Parliament and of the Council of 15 March 2017 on official controls and other official activities performed to ensure the application of food and feed law, rules on animal health and welfare, plant health and plant protection products. Official Journal of the European Union L 95, 1-142.
- [17] Economou, A., O. Petraki, D. Tsipi, E. Botitsi (2012): Determination of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of sulfonamides, trimethoprim and dapsone in honey and validation according to Commission Decision 2002/657/EC for banned compounds. *Talanta* 97, 32-41.
- [18] EFSA (2017a): 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.
- [19] EFSA (2017b): Report for 2015 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal product. *EFSA Supporting publication* 2017:EN-1150.
- [20] EFSA (2018a): The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. *EFSA Journal* 16 (2), 5182.
- [21] EFSA (2018b): Report for 2016 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal product. *EFSA Supporting publication* 2018:EN-1358.
- [22] EMA (2017): Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Trends from 2010 to 2015. Seventh ESVAC report. European Medicines Agency, EMA/184855/2017.
- [23] Falagas, M.E., S.K. Kasiakou (2005): Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical Infectious Disease* 40, 1333–1341.
- [24] Fejzuli, L., B. Solomun Kolanović, J. Šušković, B. Kos, N. Bilandžić (2018): Aminoglikozidini antibiotici – primjena u veterinarstvu i kontrola u hrani životinjskog podrijetla. *Hrvatski časopis za prehrambenu tehnologiju, biotehnologiju i nutricionizam* 13 (3-4), 39-50.
- [25] Heuer, H., Q. Solehati, U. Zimmerling, K. Kleineidam, M. Schloter, T. Tanja Müller, A. Focks, S. Thiele-Bruhn, K. Smalla (2011): Accumulation of sulfonamide resistance genes in arable soils due to repeated application of manure containing sulfadiazine. *Applied and Environmental Microbiology* 77, 2527–2530.
- [26] Kaale, E. M., Chambuso, J. Kitwala (2008): Analysis of residual oxytetracycline in fresh milk using polymer reversed-phase column. *Food Chemistry* 107, 1289-1293.
- [27] Kaufmann A., P. Butcher, K. Maden, M. Widmer (2008): Quantitative multiresidue method for about 100 veterinary drugs in different meat matrices by sub 2-mm particulate high-performance liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 1194, 66–79.
- [28] Lara, F.J., M. Del Olmo-Iruela, C. Cruces-Blanco, C. Quesada-Molina, A.M. Garcia-Campana (2012): Advances in the determination of  $\beta$ -lactam antibiotics by liquid chromatography. *Trends in Analytical Chemistry* 38, 52–66.
- [29] Robert, C., N. Gillard, P.-Y. Brasseur, G. Pierret, N. Ralet, M. Dubois, Ph. Delahaut (2013): Rapid multi-residue and multi-class qualitative screening for veterinary drugs in foods of animal origin by UHPLC-MS/MS. *Food Additives & Contaminants A*, 30, 443-457.
- [30] Savoy, M.-C., P.M. Woob, P. Ulricha, A. Tarresa, P. Mottiera, A. Desmarcheliera (2018): Determination of 14 aminoglycosides by LC-MS/MS using molecularly imprinted polymer solid phase extraction for clean-up. *Food Additives & Contaminants A* 35, 674–685.
- [31] Soge, O.O., L.D. Tivoli, J.S. Meschke, MC. Roberts (2009): A conjugative macrolide resistance gene, *mef(A)*, in environmental *Clostridium perfringens* carrying multiple macrolide and/or tetracycline resistance genes. *Journal of Applied Microbiology* 106, 34–40.
- [32] Song, W., M. Guo (2014): Applied manure and nutrient chemistry for sustainable agriculture and environment. Chapter 2, Residual veterinary pharmaceuticals in animal manures and their environmental behaviors in Soils. Dordrecht: Springer Science+Business Media. p. 23–52.
- [33] Stubbings, G., T. Bigwood (2009): The development and validation of a multiclass liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) procedure for the determination of veterinary drug residues in animal tissue using a QuEChERS (QUick, Easy, CHeap, Effective, Rugged and Safe) approach. *Analytica Chimica Acta* 637, 68–78.
- [34] Šeol, B., K. Matanović, S. Terzić (2010): Antimikrobna terapija u veterinarskoj medicini. Ur. Herak-Perković, V., *Medicinska naklada*, Zagreb.
- [35] Thornton, P.K. (2010): Livestock production: Recent trends, future prospects. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 365, 2853–2867.
- [36] Van Boeckel, T.P., C. Brower, M. Gilbert, B.T. Grenfell, S.A. Levin, T.P. Robinson, A. Teillant, R. Laxminarayan (2015): Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112, 5649–5654.
- [37] Yorke, J. C., P. Froc (2000): Quantitation of nine quinolones in chicken tissues by HPLC with fluorescence detection. *Journal of Chromatography A* 882, 63-67.

Dostavljeno: 21.05.2019.

Prihvaćeno: 01.06.2019.



## Control of antibiotics in meat and meat products in European Union

### Abstract

Today, more than 400 drugs in veterinary medicine are used in three main purposes, in the treatment of microbial infections, infection prevention, and growth promoters in order to achieve a faster animal growth. Residues of medicines in meat and meat products can have a number of negative effects on consumer health, ranging from hypersensitivity to cancerous, mutagenic or teratogenic effects, normal intestinal flora disorders, and antibiotic-resistant bacterial strains. In the European Union (EU), the largest meat producers are Spain, Italy, Germany, Poland, France and the United Kingdom, which also have the largest drug sales. The largest quantities of drugs sold were found for tetracyclines, penicillins and sulphonamides whose combined sales at EU level in 2015 were 69.6 % and in Croatia 76.7 %. EU members under Council Directive 96/23/EC carry out control of residues of veterinary drugs according to national residue monitoring plans (NRMP) in animals used for food production. Screening and confirmatory methods are used to control of drug residues. Most commonly, liquid chromatography in combination with tandem mass spectrometry is used. Today, priority is the development of effective multimethods that allow simultaneous analysis of residues of different antibiotic families. Every year, the European Food Safety Authority (EFSA) summarizes the results of the NRMP of the EU Member States in a joint report. The total number of non-compliant antibiotic results in meat samples in 2015 and 2016 was 250 and 195, respectively. The highest number of non-compliant results was found for tetracyclines. A coordinated and comprehensive control of veterinary medicines is established in the EU necessary for a high level of consumer health protection. The system of regulations just as well as analytical methods are constantly being upgraded and developed.

**Key words:** veterinary drugs, antibiotics, meat, drug sales, antibiotic control

## Kontrolle der Antibiotika in Fleisch und Fleischerzeugnissen in der Europäische Union

### Zusammenfassung

Gegenwärtig werden mehr als 400 Arzneimittel in der Tiermedizin zu drei Hauptzwecken eingesetzt: zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen, zur Vorbeugung von Infektionen und zur Förderung des Wachstums, um ein schnelleres Tierwachstum zu erreichen. Arzneimittelrückstände in Fleisch und Fleischprodukten können eine Reihe von negativen Auswirkungen auf die Gesundheit des Verbrauchers haben, die von Überempfindlichkeit über krebserzeugende, erbgutverändernde oder teratogene Wirkungen bis hin zu Störungen der normalen Darmflora und der Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterienstämmen reichen. In der Europäischen Union (EU) sind die größten Fleischproduzenten Spanien, Italien, Deutschland, Polen, Frankreich und das Vereinigte Königreich. Diese Länder verzeichnen darüber hinaus den größten Arzneimittelverkauf. Die größten Mengen an verkauften Arzneimitteln wurden für Tetracycline, Penicilline und Sulfonamide festgestellt, deren gemeinsamer Umsatz auf der EU-Ebene im Jahr 2015 69,6 % und in Kroatien 76,7 % betrug. Die EU-Mitgliedstaaten kontrollieren gemäß der Richtlinie 96/23/EG des Rates die Rückstände von Tierarzneimitteln gemäß den nationalen Rückstandsüberwachungsplänen (NRMP) bei Tieren, die zur Lebensmittelerzeugung verwendet werden. Um die Arzneimittelrückstände zu kontrollieren, werden Screening- und Bestätigungsmethoden verwendet. Am häufigsten wird die Flüssigkeitschromatographie in Kombination mit der Tandem-Massenspektrometrie verwendet. Heute steht die Entwicklung effektiver Multimethoden im Vordergrund, die die gleichzeitige Analyse von Rückständen verschiedener Antibiotika-Familien ermöglichen. Die Europäische Behörde für



Lebensmittelsicherheit (EFSA) fasst jedes Jahr die Ergebnisse der NRMP-s der EU-Mitgliedstaaten in einem gemeinsamen Bericht zusammen. Die Gesamtzahl der nicht konformen Antibiotika-Ergebnisse in Fleischproben in den Jahren 2015 und 2016 betrug 250 bzw. 195. Die höchste Anzahl nicht konformer Ergebnisse wurde für Tetracycline gefunden. In der EU wurde eine koordinierte und umfassende Kontrolle von Tierarzneimitteln aufgebaut, die für ein hohes Gesundheitsschutzniveau der Verbraucher erforderlich ist. Das Regelwerk sowie die Analysemethoden werden ständig aktualisiert und weiterentwickelt.

**Schlüsselwörter:** Tierarzneimittel, Antibiotika, Fleisch, Arzneimittelverkauf, Antibiotikakontrolle

## El control de antibióticos en carne y productos cárnicos en la Unión Europea

### Resumen

Hoy en día en la medicina veterinaria está en uso más de 400 medicamentos veterinarios para tres propósitos principales, el tratamiento de las infecciones microbianas, la prevención de infecciones y promoción del crecimiento para el crecimiento de animal más rápido. Los residuos de los medicamentos en la carne y los productos cárnicos pueden tener varios efectos negativos sobre la salud del consumidor, desde la hipersensibilidad hasta los efectos carcinogénicos, mutagénicos o teratogénicos, trastornos de la flora intestinal normal y el desarrollo de las cepas de bacterias resistentes a los antibióticos. En la Unión Europea (UE), los mayores productores de carne son España, Italia, Alemania, Polonia, Francia y el Reino Unido, que también tienen la mayor venta de medicamentos. Las mayores cantidades de medicamentos vendidos se establecieron para tetraciclinas, penicilinas y sulfonamidas, cuyas ventas combinadas a nivel de la UE en 2015 fueron 69,6% y en Croacia 76,7%. Los miembros de la UE bajo la Directiva del Consejo 96/23/EC controlan los residuos de medicamentos veterinarios de acuerdo con los planes nacionales de monitoreo de residuos (NRMP) en animales utilizados para la producción de alimentos. Para controlar los residuos de medicamentos se utilizan los métodos de revisión y de confirmación. Más a menudo se utiliza la cromatografía líquida en combinación con la espectrometría de masas en tándem. Hoy en día, la prioridad es el desarrollo de métodos múltiples efectivos que permitan el análisis simultáneo de residuos de diferentes familias de antibióticos. Cada año, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) resume los resultados del NRMP de los estados miembros de la UE en un informe conjunto. El número total de resultados de antibióticos no conformes en muestras de carne en 2015 fue 250 y en 2016 fue 195. El mayor número de resultados no conformes se encontró para las tetraciclinas. En la UE fue establecido el control coordinado y completo de medicamentos veterinarios, necesario para un alto nivel de protección de la salud del consumidor. El sistema de regulaciones, así como los métodos analíticos, se actualizan y desarrollan constantemente.

**Palabras claves:** medicamentos veterinarios, antibióticos, carne, venta de medicamentos, control de antibióticos

## Controllo degli antibiotici in carne e nei prodotti di carne nell'Unione Europea

### Riassunto

Nella medicina veterinaria d'oggi sono in uso oltre 400 medicinali veterinari i quali si applicano per tre scopi principali: la cura delle infezioni microbiche, la prevenzione delle infezioni e come promotori di crescita ai fini dell'aumento del numero di animali. I residui dei medicinali nella carne e nei prodotti di



carne possono avere molti effetti negativi sulla salute umana, a cominciare dalla reazione d'ipersensibilità fino all'effetto cancerogeno, mutageno, o teratogeno, lo squilibrio della normale flora intestinale e lo sviluppo delle sorte batteriche resistenti agli antibiotici. Nell'Unione Europea (UE) i più grandi produttori di carne sono: Spagna, Italia, Germania, Polonia, Francia e Regno Unito i quali, nello stesso tempo, sono i maggiori venditori di medicinali. Le maggiori quantità di medicinali venduti si riferiscono alle tetracicline, le penicilline e i sulfonamidi, la cui vendita complessiva, al livello dell'Unione Europea, era nel 2015 il 69,6 %, mentre in Croazia era il 76,7 %. I membri dell'Unione Europea secondo la Direttiva del Consiglio n. 96/237/CE, attuano il controllo dei residui dei medicinali veterinari secondo i piani nazionali di monitoraggio dei residui dei medicinali (PNMM) negli animali i quali vengono impiegati per la produzione del cibo. Nel controllo dei residui dei medicinali si utilizzano i metodi orientativi e confermativi. Il metodo più usato è la cromatografia in liquido in combinazione con la spettrometria tandem delle masse. Oggi si dà la priorità allo sviluppo degli efficaci multimetodi di sensibilità i quali permettono l'analisi simultanea dei vari residui degli antibiotici. Ogni anno, l'Agenzia europea per la sicurezza degli alimenti (EFSA) fa la somma dei risultati dei Piani nazionali di monitoraggio dei residui dei medicinali (PNMM) dei membri dell'UE, redigendo un rapporto comune. Il numero totale dei risultati non conformi degli antibiotici nei campioni di carne, nel 2015 e nel 2016, era 250 rispettivamente 195. I risultati maggiormente non conformi si riferivano agli antibiotici tetraciclinici. Nell'Unione Europa è stato instaurato il controllo integrale e coordinato dei medicinali veterinari, indispensabile per ottenere l'alto livello della protezione della salute dei consumatori. Il sistema regolamentare e i metodi analitici continuano ad aggiornarsi e a svilupparsi costantemente.

**Parole chiave:** medicinali veterinari, antibiotici, carne, vendita di medicinali, controllo degli antibiotici

**OSMI MEĐUNARODNI KONGRES**  
**VETERINARSKA ZNANOST I STRUKA**  
**ZAGREB • 10.-12. LISTOPADA 2019. GODINE**  
**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU • VETERINARSKI FAKULTET**