

Toorpiima kvaliteedistandardi näitajate paketi väljatöötamine kõrgema lisandväärtusega toodete arendamiseks

III osa, Mittesteroidsete põletiku- ja valuvastaste ravimite kasutamine, nende jääkide määramise võimalused toorpiimast, piimatööstuses kasutatavate kiirtestide tundlikkuse määramine enamkasutatavate mittesteroidsete põletiku- ja valuvastaste ravimite jääkide suhtes toorpiimas ning ravimijääkide võimalik mõju bakterikultuuridele piimatoodete valmistamisel.

B. Antibiootikumi- ja teiste ravimijääkide määramiseks mõeldud kiirtestide kasutamine Eesti piimatööstustes

Koostaja: Piret Kalmus, Eesti Maaülikool

Tellijaja: MTÜ Piimaklaster



Euroopa Maaelu Arengu
Põllumajandusfond:
Euroopa Investeeringud
maapiirkondadesse

Tartu 2020

Sisukord

Sissejuhatus	3
Antibiootikumi- ja teiste ravimijääkide määramiseks mõeldud kiirtestide kasutamine Eesti piimatööstustes	5
Antibiootikumide kasutamine veiste haiguste ravis	7
Järeldused	10
Soovitused	10

Sissejuhatus

Põletiku- ja valuvastases ravis kasutatakse veistel mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (*non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*). NSAIDe toimel vähenevad põletikutunnused, valu ning alaneb palavik. Seega on nende põletiku ja valuvastane ravi veistele sageli näidustatud ning kasutamine täiskasvanud veiste ja vasikate haiguste ravis laialdane.

NSAID'de hulka kuuluvad erinevat tüüpi ravimid, mida jagatakse üheksaks rühmaks. Teatud ravimrühmade toimeainetel on kehtestatud piimakeeluaeg.

Veistel tohib kasutada fenamaatide rühmast tolfenaamhapet ja fluniksiini, millel on 24 tunnine piimakeeluaeg. Oksikaamide rühmast on kasutusel meloksikaam, mille piimakeeluaeg on 60 tundi. Äädikhape derivaatidest on kasutusel diklofenak, millel on 6-päevane piimakeeluaeg. Lisaks NSAIDle toimub veiste haiguste ravi ka glükokortikosteroididega, mida kasutatakse küll harvem, kuid nt. deksametasoonil on piimakeeluaeg 72 tundi.

Projekt koosnes kahest osast: olemasolevate andmete ja kirjanduse analüüs ning eksperimentaalne uuring.

Projekti uurimisküsimused ja tegevused olid järgmised (iga osa kokkuvõtte on eraldi dokument):

- A. Millised on meetodikad ja võimalused NSAID ühendite jääkide määramiseks piimas? Teaduskirjanduse põhjal koostati ülevaade olemasolevatest meetodikatest NSAID ühendite jääkide määramiseks piimas (põhimõte, määramispiirid, tundlikkus jt. olulisemad näidikud).
- B. Kuidas ja millise meetodikaga on piimatööstustes korraldatud NSAIDi jääkide analüüs toorpiimast? Eesmärgi täitmiseks viidi läbi intervjuud ning küsitlus piimatööstuste laboritega, et uurida NSAIDde jääkide määramise protseduure tööstusesse tulevast toorpiimast. Lisaks analüüsiti kasutatavate kiirtestide seost müüdüd antibiootikumidega.
- C. Kui palju ja milliseid põletiku- ja valuvastaseid toimeaineid Eesti farmides kasutatakse? Milliste haiguste korral on NSAIDe ravimrühm kasutusel? Eesmärgi täitmiseks analüüsiti 20 Eesti lüpsikarja (loomade arv enam kui 100) eelmise aasta raviandmeid,

et kindlaks määrata kasutatud NSAIDde toimeained, nende kogus ning kasutamise näidustus

- D.** Kuidas võivad NSAID ühendite jäägid mõjutada piimatoodete valmistamisel kasutatavaid bakterikultuure? Teaduskirjanduse põhjal koostati ülevaade NSAID ühendite jääkide võimalike mõjude kohta erinevatele bakterikultuuridele.
- E.** Eksperimentaaluuring: Kas NSAID jäägid mõjutavad tavapäraselt piima analüüsimiseks kasutatavate testide tulemusi? Millised on NSAID ühendite kontsentratsioonid, millest alates on nende jäägid ravitud loomade piimas käesoleval hetkel piimatööstuses kasutuses olevate testidega tuvastatavad? Uuriti kolme enamkasutatava toimeaine (fluniksiin, meloksikaam ja ketoprofeen) mõju 12le erinevale testile viiel erineval ravimijäägi kontsentratsioonil piimas, kõik analüüsid teostati kolmes korduses.
- F.** Uuriti ravitud loomade piimas leiduvate NSAID jääkide mõju piima testidele, milleks analüüsiti erinevatel lahjendustel 10 ravitud lehma piimaproove.

Antibiootikumi- ja teiste ravimijääkide määramiseks mõeldud kiirtestide kasutamine Eesti piimatööstustes

Uuringu eesmärk oli välja selgitada milliseid antibiootikumide ja/või teiste ravimijääkide määramise kiirteste kasutatakse Eesti suuremates piimatööstustes.

Uuring viidi läbi telefoniintervjuuna. Eelnevalt saadeti viie piimatööstuse kvaliteedi- või laborijuhatajale alljärgnev küsimustik. Telefoniintervjuu viidi läbi nelja piimatööstuse esindajaga.

Küsimus 1. Millist antibiootikumijääkide ja/või põletikuvastaste ainete määramise kiirtesti te praegu kasutate?

Kiirtestidest olid antud hetkel kasutusel alljärgnevad kiirtestid: 4Sensor (Unisensor), Betastar 4D, BetastarS (Neogen Corporation) ning Milksafe 2 DC (Chr. Hansen Holding A/S). Seega kasutasid kõik piimatööstused erinevaid teste. Ühe piimatööstuse vastusest selgus, eksportijate nõue on hinnata teatud grupi antibiootikumide suhtes testimist ja seetõttu nad kasutavad 4Sensor kiirtesti.

Küsimus 2. Milliseid antibiootikumide kiirteste olete kasutanud eelnevalt?

Kõik vastanutest on eelnevalt kasutanud Betastar kiirteste, olenevalt siis kas BetastarS, Betastar 25.

Küsimus 3. Millise testiga te vajadusel esialgset tulemust kinnitate?

Kõikides vastanud piimatööstustest kasutatakse positiivse kiirtesti tulemuse kinnitamiseks Delvo SP-NT testi. Mitme vastaja arvates on selle testiga probleeme, kuid seadusest tulenevalt tuleb seda testi kasutada. Üks piimatööstus kasutab tulenevalt Venemaa tolliliidu nõuetest ka Betastar 4D testi positiivse kiiresti tulemuse kinnitamiseks.

Küsimus 4. Milliseid probleeme on esinenud kiirtestide kasutamisel?

Kõik vastajad ütlesid, et vahetevahel esineb valepositiivseid proove. Ühe piimatööstuse arvates on probleemiks see, et nad ei tea, milliseid antibiootikume nende klientide farmides kasutatakse ning seetõttu on õige testi valik raskendatud.

Küsimus 5. Kui suurest piima hulgast AB jääkide kiirtest tehakse?

Kolm piimatööstust teevad iga sissetuleva auto piimatsisternist algselt ühe koondproovi. Piimakogus varieerub 14-27 tonnini. Kui kiirtesti tulemus on positiivne, siis uuritakse igast farmist võetud piimaproovi eraldi. Üks piimatööstus teeb farmidest kogutud proovidest piimatööstuses kohapeal koondproovid, milles ei ole enam kui viis farmi. Kui piimaautos on ühest farmist pärinev piim (24 tonni), tehakse üks proov. Kui koormas on näiteks 12st farmist pärinev piim, tehakse kolm koondproovi, milles on nelja farmi individuaalproovid.

Küsimus 6. Milliseid kiirteste plaanite hakata kasutama tulevikus?

Piimatööstus, kes kasutas Unisensor4-sensor testi, jätkab sellega. Kaks piimatööstust plaanivad hakata kasutama Milk Safe™ (Chr. Hansen Holding A/S) teste, kus ühe valikuks on Milk Safe 2BC ja teisel Milk Safe 4BTSC. Üks piimatööstus plaanib juurutada Charm MRL-BLTET2 ja MRL-BLRFTET2 (Charm Science Inc.).

Küsitluse tulemusena võib öelda, et kõik piimatööstused kasutavad antibiootikumide määramiseks erinevaid kiirteste, kuid kinnitav test positiivse leiu korral on kõigil sarnane. Alljärgnev tabel (Tabel 1) iseloomustab antibiootikumide ja teiste ravimite rühmi, mida saab kasutuses olevate kiirtestidega määrata.

Tabel 1. Neljas Eesti piimatööstustes kasutatavad antibiootikumijääkide määramise kiirtestidega tuvastatavad antibiootikumide rühmad.

Toimeaine	Betastar		4Sensor	Milk Safe		Charm MRL	
	S	4D	BSTQ	2BC	4BTSC	BLTET2	BLRFTET2
Beetalaktaamid	+	+	+	+	+	+	+
Tsefalosporiinid 1.-2. põlvkond	+	+	+	+	+	+	+
Tsefalosporiinid 3.-5. põlvkond	+	+	+	+	+	+	+
Tetratsükliinid	+	+	+	-	+	+	+
Sulfoonamiidid	-	-	+	-	-	-	-
Florokinoloonid	-	-	+	-	-	-	-
Linkosamiidid/ makroliidid	-	-	-	-	-	-	-
Klooramfenikool	-	+	-	-	+	-	-
Streptomütsiin	-	+	-	-	+	-	-
NSAID							
Flunkiksiin	-	-	-	-	-	-	-
Meloksikaam	-	-	-	-	-	-	-
Diklofenak	-	-	-	-	-	-	-
Ketoprofeen	-	-	-	-	-	-	-

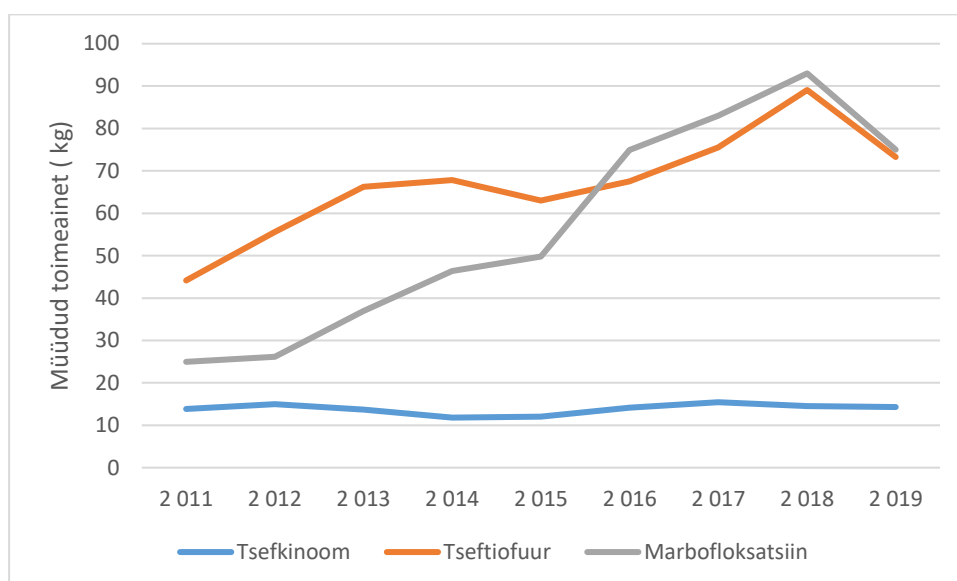
Antibiootikumide kasutamine veiste haiguste ravis

Tulenevalt kasutusel olevate testide toimeainete valikust tekkis projekti jooksul vajadus ka analüüsida, kas veiste haiguste raviks peamiselt kasutatavad antibiootikumid on kiirtestide paneelides esindatud.

Tulenevalt EV Põllumajandusministri määrusest, on loomaarst ja produktiivloomade pidaja kohustatud registreerima kõik antibiootikumiraviga seotud andmed, nagu looma identifitseerimisnumber, diagnoos, ravikuuri pikkus, ravimi partii number ja kehtestatud piima- ning lihakeelujad. Seetõttu on igas produktiivloomi pidavas ettevõttes olemas kirjalik ravimiarvestus. Samas ei ole üldist kohustust nende andmete esitamiseks ega loodud võimalust andmete üleriigiliseks kogumiseks ja analüüsiks. Raviamet dokumenteerib kvartaalselt ravimite väljamüüki hulgimüügi tasemel, kuid kuna paljud veterinaarravimid on registreeritud kasutamiseks mitmel loomaliigil, puudub ülevaade ravimite tegelikust kasutamisest.

2019 aastal müüdi loomaarstidele kokku 7168,7 kg antibiootikume, mis on 313 kg võrra rohkem võrreldes 2018 aastaga. Suukaudselt manustatavate antibiootikumide osakaal oli 58%. Ravimrühmade lõikes manustati kõige enam suu kaudu doksütsükliini, tiamuliini, sulfoonamiidi ja trimetoprimi kombinatsioone. Süstitava ravimvormina kasutati enim penitsilliini, aminoglükosiide, kinoloone ja 3.-4. põlvkonna tsefalosporiine. Seega saab öelda, et üle poolte juhtudest on produktiivloomade ravis kasutusel rühmaravi. Ravimiomaduste kokkuvõtte (SPC) põhjal võib sama ravimpreparaati (st. toimeainet ja kirjeldatud ravimvormi) kasutada erinevate loomaliikide raviks. Seetõttu ei ole antud hetkel teada, milliste loomaliikide ja bakternakkuste raviks müüdnud antibiootikume kasutatud on. Siiski võib oletada, et suukaudseid antibiootikume kasutatakse peamiselt sigadel, lindudel ja lemmikloomadel.

Veterinaarseks otstarbeks müüdnud antibiootikumide üldkogus suurenes 2019. aastal võrreldes 2018. aastaga. Suurenemine toimus sulfoonamiidide ja tetratsükliinide arvelt. Kuni 2018. aastani suurenes igal aastal 3.- 4. põlvkonna tsefalosporiinide müügikogus. Kasv pidurdus 2019. aastal. Fluorokinolonide üldine müügikogus on samuti vähenenud, mida võib seostada sigade arvu vähenemisega Eestis ja antibiootikumide vähendamise kava rakendamisega suurimas linnukasvatusettevõttes. Veistel peamiselt süsteemselt manustatud tsefkinoomi, tseftiofuuri ja marbofloksatsiini müügikoguste muutust kirjeldab joonis 1. Nii marboflokstatiini kui tseftiofuuri müügikogused on langenud 2016. aasta tasemele.



Joonis 1. Tsefkinoomi, tseftiofuuri ja marbofloksatsiini müügikoguse (kg toimeainet) muutus Eestis aastatel 2011-2019.

Täiskasvanud veistele manustatakse antibiootikume valdavalt lihastesiseselt, nisa- ja emakasiseselt. Seega on risk leida pärast antibiootikumiravi lõppu just nimetatud viisidel manustatud antibiootikume piimast.

Aastatel 2019-2020 analüüsiti antibiootikumiresistentsuse rakendusuuringu käigus 40 eesti piimaveisefarmi viimase 12 kuu antibiootikumiravi andmeid. Esialgsete tulemuste analüüsil on selgunud, et uuringualustes karjades kasutati kokku 31 erinevat toimeainet. Kõige enam raviti antibiootikumidega kliinilist udarapõletikku (17165 ravijuhtu) ning tehti kinnisperioodiaegset ravi. Kliinilise mastiidi korral manustati ravimeid võrdselt nii lihastesiseselt kui intramammaarselt. Enim kasutatud toimeaineks oli beetalaktaamantibiootikumid. Siiski kasutati 14% juhtudest raviks fluorokinoloone. Kinnisperioodiaegses ravis oli enim kasutusel penitsilliinid ja nende kombinatsioon aminoglükosiididega, kloksatsilliin ja tsefkinoom. Seega võib kokkuvõtvalt väita, et peamiselt kasutatakse veiste ravis beetalaktaamantibiootikume, kuid fluorokinolonide osakaal sõltub farmist.

Tabel 2 iseloomustab erinevate toimeainete müügikoguseid, mida on kõikidele loomaliikidele Eestis 2019 aastal manustatud.

Tabel 2. Müüdnud antibiootikumide (veterinaarravimid) kogus ja ravimvormide jaotus Eestis 2019. aastal.

Antibiootikumid	Üldkogus	Suukaudne	Parenteraalne (sh. intramammaarne ja intrauteriinne)
	kg	kg (%)	kg (%)
Penitsilliinid sh.	1824	606 (33,2)	1218 (66,8)
* bensüülpenitsilliin (QJ01CE, QJ51CE)	697	0	697 (100)
*amoksitsilliin (QJ01CA)	1063	606 (57)	457 (43)
Tetratsükliinid sh.	1861	1528 (82,2)	333 (17,8)
*doksütsükliin (QJ01AA02)	1510	1510 (100)	0
*oksütetratsükliin (QJ01AA06)	227	18 (10,6)	209 (89,4)
Aminoglükosiidid sh.	507	96 (18,9)	411 (81,1)
*dihüdrostreptomütsiin (QJ01G)	285	0	285 (100)
*paromomütsiin (QA07AA06)	96	96(100)	0
Makroliidid sh.	215	196 (91,2)	19 (8,8)
* tülosiin, tüvalosiin (QJ01FA90-92)	196	196 (100)	0
* tulatromütsiin (QJ01FA94)	6	0	6 (100)
*spiramütsiin	5	0	5 (100)
Pleuromutiliinid			
*tiamuliin (QJ01XQ01)	956	956 (100)	0
Fluorokinoloonid	131	20 (15,2)	111 (84,8)
*marbofloksatsiin	75	2 (2,6)	73 (97,4)
*enrofloksatsiin	56	18 (24)	38 (67,8)
Sulfoonamiidid, trimetoprim	651	540 (82,9)	111 (17,1)
*sulfadiasiin (QJ01EQ10)	118	25 (21,2)	93 (78,8)
*sulfametoksasool (QJ01EQ11)	393	393 (100)	0
*trimetoprim (QJ01EW10, QJ01EQ11)	109	90 (82,5)	19 (17,4)
Polümüksiinid	44		
* kolistiin (QA07AA10)	44	44 (100)	0
Linkosamiidid			
*linkomütsiin (QJ51RF84, QJ01FF02)	66	32 (48,4)	34 (51,5)
Amfenikoolid sh.	49	26 (53)	23 (47)
* florfenikool (QJ01BA90)	47	26 (55,3)	24 (44,7)
1.-2. põlvkonna tsefalosporiinid	55	45 (81,8)	10 (18,2)
*tsefaleksiin (QJ01DB01, QJ51DB01)	51	45 (88,2)	6 (11,8)
3.-4. põlvkonna tsefalosporiinid	88	0	88 (100)
*tseftiofuur (QJ01DD90)	73	0	73 (100)
*tsefkinoom (QJ01DE90, QJ51DE90)	14	0	14 (100)
Teised antibakteriaalsed ained	723	711 (98,3)	12 (1,7)
*monensiin	709	709 (100)	0
*rifaksimiin	6	0	6(100)
* novobiotsiin	4	0	4 (100)
Kokku	7168	4164 (58,1)	3004 (41,9)

*Tabelis on märgitud igast ravimrühmast kõige enim müüdnud toimeained

Järeldused

- Eesti Piimatööstused kasutavad erinevaid antibiootikumijääkide määramise kiirteste, mille valik sõltub nii toimeainetest kui ka ekspordipartnerite nõuetest.
- Kinnitavaks testiks on kõigil piimatööstuses Delvo SP-NT- Selle testiga ei olnud mitmed tööstused rahul, mistõttu tuleks edaspidi täpsemalt arutleda kiirestide ja kinnitava testi tundlikkuse ja spetsiifilisuse üle.
- Ükski kasutusel olev kiirtest **ei määra** mittesteroidsete põletikuvastaste ainete ravimjääke piimas.
- Kõik kasutatavad testid määravad piimast beetalaktaamantibiootikumide sh. tsefalosporiinide ja tetratsükliini olemasolu (v.a Milk Safe 2BC).
- Toimeainete jaotus kiirtestides on mõnevõrra erinev
- Sulfoonamiidide ja fluorokinoloonijääkide olemasolu piimas saab määrata ainult ühe kasutuses oleva testiga.
- Kõige enam kasutatakse süstitavatest toimeainetest Eestis penitsilliine, amoksitsilliini ning oksütetratsükliini. Seega võib järeldada, et piimatööstustes kasutavad kiirestid võimaldavad need toimeained tuvastada.
- Täiskasvanud veiste ravis kasutatakse Eestis võrreldes teiste EL liikmesriikide oluliselt sagedamini 3.-4. põlvkonna tsefalospriine, eeskätt tseftiofuuri ja tsefkinoomi. Kuna nendel toimeainetel puudub piimakeeluaeg, siis on oluline kinni pidada keeluaaja definitsioonist (piima on lubatud kasutada inimtoiduks **pärast ravi lõppu**) ja seda vajadusel farmipõhiselt kontrollida.
- Täiskasvanud veiste ravis kasutatakse Eestis võrreldes teiste EL liikmesriikide oluliselt sagedamini fluorokinoloone, mille **olemasolu piimast tuvastab ainult üks test.**
- Intramammaarseks raviks ning vähemal määral lihastesiseseks raviks kasutatakse Eesti piimalehmadel linkosamiide, **mille jääke ükski kasutusel olev test ei tuvasta.**

Soovitused

- Antibiootikumijääkide testi valikul võiks piimatööstus lähtuda informatsioonist, milliste ravimitega piima tarniva farmide lehma ravitakse. See võimaldab tugevdada vastuvõetava piima kvaliteedikontrolli.
- Piimatööstustes kasutatavad kiirtestid on soovitatav valideerida