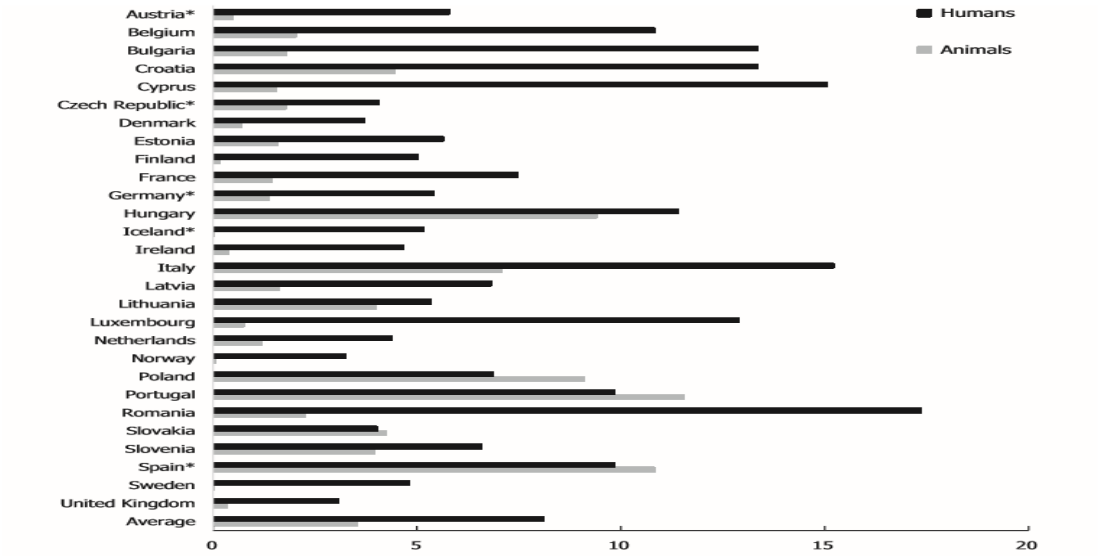
7. Употреба на флуорохинолони и развитие на антимикробна резистентност към тях

7.1.Употреба на флуорохинолони и други хинолони по държави

Хинолоните (флуорохинолони и други хинолони) са класифицирани от Световната здравна организация (СЗО) като едни от най-приоритетните и особено важни антимикробни средства (5-то издание на списъка, изготвен от СЗО на особено важните антимикробни средства (CIAs)) (WHO, 2017).

Изчисленият среден прием на флуорохинолони при хората и продуктивните животни е съответно 8,0 и 2,9 mg/kg биомаса (официални данни, подадени от страните членки на ЕС за 2014 г.). Референтните граници на прием на флуорохинолони са както следва: 3,1–17,1 mg/kg (междинна стойност: 6,2 mg/kg биомаса) при хора и 0–11,4 (междинна стойност: 1,5 mg/kg биомаса) при животни. При хора и продуктивни животни коефициентът на прием на флуорохинолони и други хинолони е разпределен по държави и е показан на фигура 1. В повечето страни приемът на флуорохинолони е по-малък при продуктивните животни, отколкото при хората по данни, подадени от страните от ЕС. При животните потреблението е по-голямо, отколкото при хората в три от страните членки на ЕС. Във всяка от сравняваните страни се наблюдават съществени различия в количеството на приемани флуорохинолони от хора или животни. Съществува значителна взаимовръзка между приемът на флуорохинолони и други хинолони при хора и продуктивни животни в рамките на всяка страна (коефициент на корелация на Spearman: ρ = 0,51, p-стойност = 0,006 и ρ = 0,56, p-стойност = 0,002 съответно). Това е валидно и за данните от 2013 г.



Фигура 1: Прием на флуорохинолони и други хинолони при хора и продуктивни животни, разпределен по държави на ЕС/ЕИП, данни за 2014 г.

Звездата (*) показва, че за хуманната медицина са предоставени данни само за извънболничното потребление.
Изчисленото средно потребление (%) в болничния сектор **е 14,0%** от общото национално потребление на антимикробни средства през 2014 г. за държавите членки на ЕС/ЕИП.
Забележки: 1) необходимо е да се има предвид, че представените оценки не са обработени и трябва да се тълкуват внимателно. Ограниченията, които възпрепятстват сравнението на приема на антимикробни средства при хора и животни, са описани в Раздел 14 от доклада; 2) Горепосочената фигура представя изчислената средна стойност на данните от включените в анализа страни.

7.2. Прием на флуорохинолони при хора и развитието на антимикробна резистентност при бактерии от човешки изолати

Флуорохинолоните са най-често приложими при хората за медикаментозно лечение на инфекции с грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, включително инфекции от *E. coli* и такива, причинени от *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp*. Флуорохинолоните се считат от СЗО като приоритетни антимикробни средства и широко се използват в болниците (WHO, 2017). Те са класифицирани в категория 2 според AMEG (Antimicrobial Advice Expert Group), което значи, че тези антимикробни средства трябва да се използват във ветеринарната медицина, само ако няма разрешени алтернативни такива за съответните целеви видове и показания за това прилагане.

Инвазивни изолати на *E. coli.*

Данни за възможните взаимовръзки между приема на флуорохинолони при хора и появата на резистентност при инвазивни щамове *E. coli* (изразено в среден дневен прием (DDD) за 1000 души на ден), са събрани и анализирани за 2013, 2014 и 2015г. За горепосочения период са подадени данни от всички държави членки на Европейския съюз и две държави от ЕИП. Анализът показва сериозна връзка между общото потребление и резистентността на инвазивни щамове на *E. coli* към флуорохинолони за периода 2013-2015 г. ($p < 0.001$). При завишен прием на флуорохинолони право пропорционално се завишава резистентността към тях (Таблица 2). Като пример може да послужи анализа за 2013 г., където **всяка единица увеличение на потреблението на флуорохинолони (на 1 DDD на 1000 жители на ден) води до 56% по-голяма вероятност за поява на резистентност при инвазивни изолати на *E. coli*. За 2014 г. и 2015 г. вероятността за развитие на резистентност е съответно 48% и 53%.**

Year	Countries included in the analysis	OR	95% PL CI	p-value
Invasive *E. coli*				
2013	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n = 30)	1.56	1.40–1.75	< 0.001
2014	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n = 30)	1.48	1.28–1.72	< 0.001
2015	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n = 30)	1.53	1.38–1.69	< 0.001

Таблица 2: Резултати от логистична регресия за общият прием (извънболничен и болничен) на флуорохинолони при хора (DDD на 1000 жители на ден) и вероятността за резистентност към тях при инвазивни *E.coli* изолати от хора, ЕС / ЕИП, 2013-2015 г.
OR: коефициент на вероятност; PL CI: доверителен интервал за вероятност, 95%.
OR варира от 0 до безкрайност. Когато OR е равно на 1 или CI включва 1, асоциацията не се счита за статистически значима.

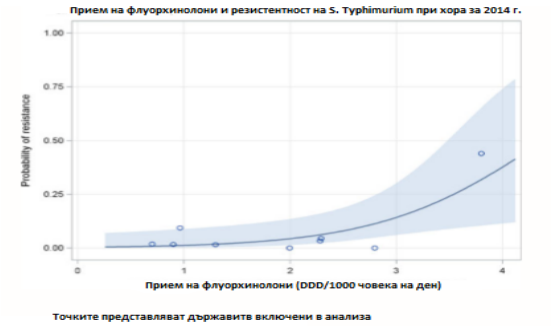
S. Enteritidis, S. Typhimurium, монофазна *S. Typhimurium* и *S. Infantis*

Анализът на корелацията между общият прием (извънболничен и болничен) и резистентността на *S. Enteritidis, S.Typhimurium* и *S. Infantis* към флуорохинолоните не е значителна за периода 2013-2015г. Анализът между общият прием (извънболничен и болничен) и резистентността на *S. Enteritidis, S.Typhimurium* и *S. Infantis* към флуорохинолоните показва

незначителна взаимовръзка между тях за периода 2013-2015г. Изключение прави монофазната *S. Typhimurium* през 2014 г., при която общият прием на флуорохинолони е значително свързан с резистентността към тях Този анализ включва данни от девет страни (Таблица 3).

Year	Countries included in the analysis	OR	95% PL CI	p-value
Monophasic *S.* Typhimurium – total consumption (community and hospital)				
2013	AT, DK, EL, ES, FR, HU, IE, IT, LU, NL (n = 10)	1.30	0.75–2.23	0.330
2014	AT, DK, ES, FR, IE, IT, LU, NL, PT (n = 9)	3.64	1.41–11.56	0.013
2015	AT, DK, EE, ES, FR, HU, IE, IT, LU, NL, PT (n = 11)	1.23	0.91–1.65	0.162
Monophasic *S.* Typhimurium – community consumption				
2013	AT, DK, EL, ES, FR, HU, IE, IT, LU, NL (n = 10)	1.33	0.73–2.44	0.349
2014	AT, DK, ES, FR, IE, IT, LU, NL, PT (n = 9)	4.17	1.32–18.3	0.028
2015	AT, DK, EE, ES, FR, HU, IE, IT, LU, NL, PT (n = 11)	1.25	0.91–1.75	0.184
***S.* Enteritidis – community consumption**				
2013	AT, BE, DE, EE, EL, ES, FI, FR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, RO, SI, SK, UK (n = 21)	1.18	0.79–1.77	0.412
2014	AT, BE, DE, ES, FI, FR, HU, IE, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PT, RO, SI, SK, UK (n = 19)	1.74	1.01–3.06	0.047
2015	AT, DE, EE, EL, ES, FI, FR, HU, IE, IT, LT, LU, MT, NL, NO, PT, RO, SI, SK, UK (n = 20)	0.87	0.48–1.54	0.639

Таблица 3: Резултати от логистична регресия за общия прием (извънболничен и болничен) на флуорохинолони при хора, изразени в DDD на 1000 жители на ден и вероятността за резистентност към флуорохинолони в избрани серовари на *Salmonella*, изолирани от хора, ЕС / ЕИП, 2013-2015 г.
OR: коефициент на вероятност; PL CI: доверителен интервал за вероятност, 95%.
OR варира от 0 до безкрайност. Когато OR е равно на 1 или CI включва 1, асоциацията не се счита за статистически значима.



Фигура 4: Графики на логистичен регресионен анализ на общия прием на флуорохинолони от хора, изразени в DDD на 1000 жители на ден и вероятността за развитие на резистентност към флуорохинолони при монофазна *S. Typhimurium* изолирана от хора, ЕС / ЕИП, 2014 г.

При извършеният анализ за 2014 г., са били наблюдавани значителни взаимовръзки между приемът на флуорохинолони в обществото (извънболничен прием) и развитие на резистентни изолати от *S. Enteritidis* и монофазна *S. Typhimurium*. За *S. Enteritidis* е регистрирано по-голямо потребление на флуорохинолони, което право пропорционално увеличава вероятността за развитие на резистентност. При монофазна *S. Typhimurium* вероятността за резистентност е четирикратно завишена. Страните, показващи високи нива на употреба и резистентност са пропуснати в анализа за чувствителността поради факта, че връзката между двата изследвани показателя става пренебрежимо малка при *S. Enteritidis* и при монофазна *S. Typhimurium* (съответно p = 0.454 и p = 0.834).

***Campylobacter jejuni* и *C. Coli* изолати от хора**

За периода 2013 –2015 г. не е установена връзка между общият прием (извънболничен и болничен), както и само между извънболничният прием на флуорохинолони и резистентността към тях при човешки изолати на *C. jejuni* и *C. Coli.*

Year	Countries included in the analysis	OR	95% PL CI	p-value
C. jejuni				
2013	AT, DK, EE, ES, FR, IT, LT, LU, MT, NL, NO, RO, SI, SK, UK (n = 15)	1.36	0.95–1.98	0.095
2014	AT, EE, ES, FR, IT, LT, LU, MT, NL, NO, PT, RO, SI, SK (n = 14)	1.91	0.78–1.86	0.430
2015	AT, CY, DK, EE, ES, FI, FR, HU, IS, IT, LT, LU, MT, NL, NO, PT, RO, SI, SK, UK (n = 20)	1.33	0.94–1.93	0.114
C. coli				
2013	AT, ES, FR, IT, LT, LU, MT, NL, SI, SK, UK (n = 11)	1.29	0.84–2.01	0.251
2014	AT, ES, FR, LT, LU, MT, NL, PT, SI, SK (n = 10)	1.10	0.61–2.07	0.755
2015	AT, CY, EE, ES, FI, FR, IT, LT, LU, MT, NL, PT, RO, SI, SK, UK (n = 16)	1.10	0.70–1.81	0.671

Таблица 5:Резултати от логистична регресия за общото потребление на флуорохинолони при хора и вероятността за развитие на резистентност към тях при *C. jejuni* и *C. coli* изолати, ЕС/ЕИП, 2013-2015 г.
OR: коефициент на вероятност; PL CI: доверителен интервал за вероятност, 95%.
OR варира от 0 до безкрайност. Когато OR е равно на 1 или CI включва 1, асоциацията не се счита за статистически значима.

7.3. Сравнение между приложението на флуорохинолони и други хинолони при животни и изграждането на резистентност при бактериите от животински изолати

При продуктивни животни

Изследвани са възможните взаимовръзки между прилагането на флуорохинолони и други хинолони при животни и развитието на резистентни бактерии *E. coli*, *Salmonella spp.*, *C. jejuni* и *C. coli*, изолирани от продуктивни животни. Данните за употребата на ципрофлоксацин, флуорохинолони и други хинолони при *E. coli*, *Salmonella spp.*, *C. jejuni* и *C. Coli* за периода 2013 – 2015 г. са обобщени на ниво държава. В категорията "продуктивни животни" за 2013 г. са включени бройлери, свине и говеда, а за периода 2014-2015 г. - бройлери, пуйки, свине и телета.
Сравнителен анализ на база вариациите в резистентността към ципрофлоксацин при индикаторни *E. coli*, *Salmonella spp*., *C. jejuni* и *C. coli* е направен между държавите членки на ЕС. Данните за статистически значимите взаимовръзки между резистентността към ципрофлоксацин при индикаторни *E. coli*, *Salmonella spp*., *C. jejuni* и *C. Coli* и приема на флуорохинолони и други хинолони при животни са за периода 2013-2015 г.
Данните за 2013 г. показват по-конкретната връзка между приложението на всички хинолони при продуктивните животни и риска от понижена чувствителност към ципрофлоксацин .Типичен е примерът с изолати на *E. coli*, *C. jejuni*, *C. coli* и *Salmonella spp*. при две отделни групи държави, като едната съобщава за ниски нива на AMC (antimicrobial consumption) и ниски нива на AMR (antimicrobial resistance), а другата – за високи нива на AMC и висока AMR. Данните за микробиологична резистентност на изолати *E. coli* от продуктивни животни са за периода 2014-2015г. В анализа са включени данни и от други държави, по-специално такива, които отчитат средната доза на прием на флуорохинолони и нивата на антимикробна резистентност и взаимовръзките между тези два показателя. Анализите на чувствителността към флуорохинолони при индикаторни *E. coli* и *Salmonella spp*. показват силна взаимовръзка между средната доза на прием на флуорохинолони и нивата на антимикробна резистентност за периода 2014-2015г. (пренебрегват се трите точки, показани в горната средна област на графиката за индикаторни *E. coli* (23 наблюдения, OR = 1,23, 95% PL CI: 1,13- 1.31, p <0.001) и точката, показана в горната средна област на графиката за *Salmonella spp.* (7 наблюдения, OR = 1.16, 95% PL CI: 1.03-1.32, p <0.015)).

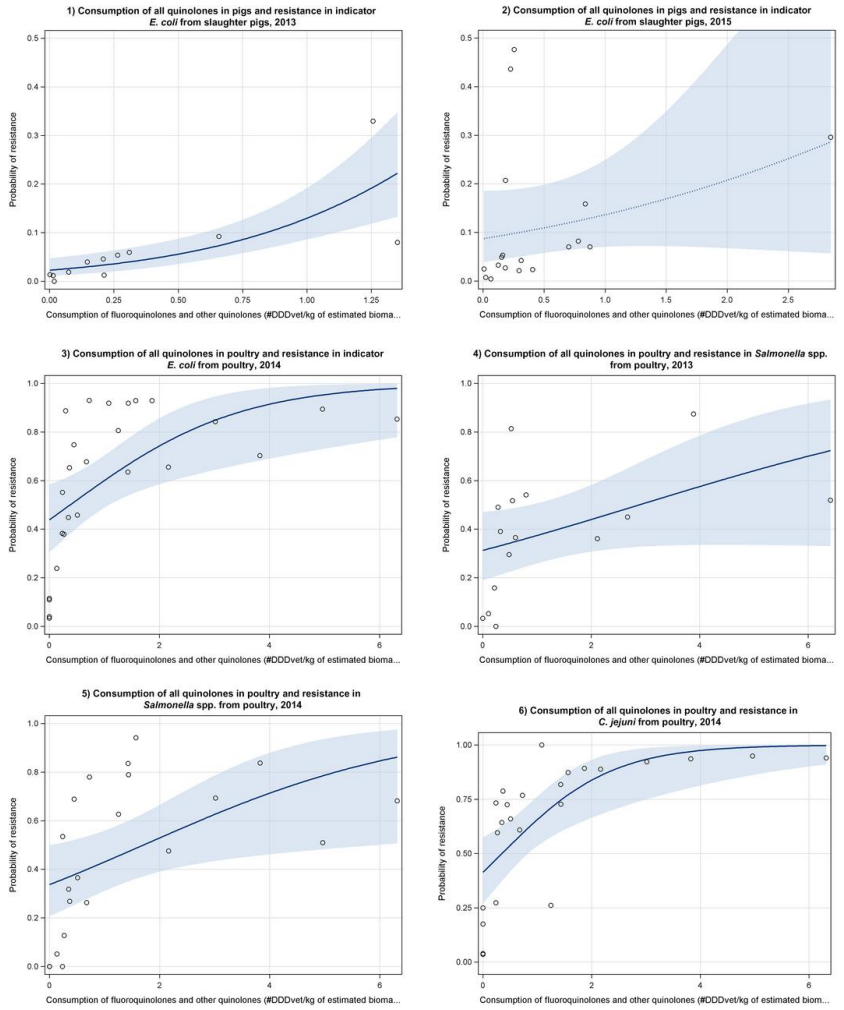
Year	Countries included in the analysis	OR[(a)]	95% PL CI	p-value
Indicator *E. coli*				
2013[(b)]	AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, HU, NL, PL, SE (n = 11)	1.22	1.13–1.32	< 0.001
2014–2015	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n = 26)	1.21	1.10–1.33	< 0.001
***Salmonella* spp.**				
2013[(b)]	BE, DE, DK, ES, IE, IT, NL, PL, UK (n = 9)	1.31	1.10–1.61	0.046
2014–2015	BE, CZ, DK, ES, FR, HR, IT, PT (n = 8)	1.17	0.99–1.41	0.072
C. jejuni				
2013[(b)]	AT, CH, DE, DK, ES, FI, NL, SE (n = 8)	1.25	1.12–1.42	< 0.001
C. coli				
2013[(b)]	CH, ES, FR, HU, NL, UK (n = 6)	1.26	1.09–1.51	0.002

Таблица 6: Резултати от логистична регресия за прилагане на флуорохинолони и други хинолони при продуктивни животни, изразени в mg/kg биомаса/ година и вероятността за развитие на резистентност към флуорохинолони при бактериите, изолирани от продуктивни животни.

OR: коефициент на вероятност; PL CI: доверителен интервал на вероятност, 95%.
OR варира от 0 до безкрайност. Когато OR е равно на 1 или CI включва 1, асоциацията не се счита за статистически значима. По отношение на данните за резистентността, категорията "продуктивни животни" включва бройлери, прасета и говеда за 2013 г. и бройлери, пуйки, прасета и телета за периода 2014-2015 г.
(а): OR се взима предвид при увеличение от 0,1 единици.
б): при липсата на данни за резистентност за 2013 г. може да са били използвани данни за годините преди 2013 г.
Точките представляват държавите, включени в изследването. Категорията продуктивни животни включва говеда, бройлери и свине, 2013 г.

При свине и птици

Извършен е и сравнителен анализ на дозата на прием на флуорохинолони и други хинолони при свине (изразена в DDD mg/kg биомаса) и появата на резистентност към ципрофлоксацин в индикаторни *E. coli* от свине за клане. Отчетеният период е 2013 - 2015 г. съответно за 12 и 18 държави. През двете години (2013 и 2015 г.), връзките са положителни като за статистически значими са оценени само връзките за 2013 г. Значителна взаимовръзка се наблюдава между прогнозираното приложение на всички хинолони при свине и чувствителността към ципрофлоксацин на индикаторни *E. coli*, от свине за клане за 2015 г. (не се взимат предвид трите точки, показани в горния ляв ъгъл на графиката (15 наблюдения, OR0.1-единица = 2.54, 95% PL CI: 3.25, p <0.001).
Сравнителен анализ е извършен и на приема на флуорохинолони и други хинолони при домашните птици (изразена в DDD mg/kg биомаса) и резистентността на индикаторни *E. coli, Salmonella spp.* и *C. jejuni* към ципрофлоксацин, изолирани от домашни птици (бройлери и пуйки) през 2013 г. и 2014 г. Има подадени данни за резистентност към ципрофлоксацин и приложението на флуорохинолони и други хинолони при домашните птици от 15 и 20 държави за *Salmonella spp.* (2013 г. и 2014 г.) , от 26 държави - за *E. coli* и от 24 държави за *C. jejuni* (2014 г.). Взаимовръзките, между употребата на флуорохинолони и други хинолони и устойчивостта към цефотаксим при индикаторни *E. coli*, *Salmonella spp.* и *C. jejuni* през 2013 г. и 2015 г., са сериозни, с изключение на връзката между горепосочените показатели, която е пренебрежима за *Salmonella spp.* през 2013 г.



Фигура 7: Графики на логистичният регресионен анализ на прогнозираното приложение на всички хинолони при свине и вероятността за развитие на резистентност към ципрофлоксацин в индикаторни *E. coli* от свине за клане 2013 г. (1) и 2015 г. (2). На графика (3) е показан анализа на прогнозираното приложение на всички хинолони при домашните птици и вероятността за развитие на резистентност към ципрофлоксацин при индикаторни *E. coli* от домашни птици (2014г.) Графиките на логистичния регресионен анализ на прогнозираното приложение на всички хинолони при домашните птици и вероятността за развитие на резистентност към ципрофлоксацин в индикаторни *Salmonella spp.* от домашни птици за 2013 г. и 2014 г. са показани на графики (4 и 5), а в *Campylobacter jejuni* от домашни птици през 2014 г.

7.4. Сравнителен анализ на резистентността към флуорохинолони на бактерии от човешки и животински изолати

Резистентност при инвазивни *E.coli,* изолирани от хора и резистентност при индикаторни *E. coli,* изолирани от животни

Извършен е сравнителен анализ на данни за наличието на резистентност към флуорохинолони при инвазивни *E.coli,* изолирани от хора (2013-2015 г.) и при индикаторни *E. coli* , изолирани от свине и говеда (2013 г. и 2015 г.), както и от птици, бройлери и пуйки (2013 г. и 2014 г.). За всички анализирани данни са установени значими взаимовръзки, с изключение на данните за едър рогат добитък за 2013 г. През 2013 г. при птици и през 2014 г. при бройлери или пуйки, увеличаването на резистентността на *E. coli* с 1% е право пропорционално на

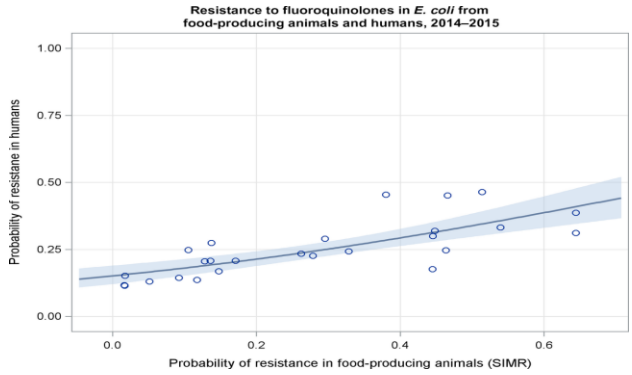
увеличаването вероятността за поява на резистентност при инвазивни *E. coli*, изолирани от хора с 1%. Нарастването с 1% на случаите на резистентност на *E. coli* , изолирани от едър рогат добитък и свине е свързано с увеличаване съответно с 4% и 2% на вероятността за възникване на резистентност на инвазивни *E.coli* , изолирани от хора през 2015 г.

Animal	Year	Countries	OR	95% PL CI	p-value
E. coli					
FPA[(a)]	2014–2015	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n = 26)	1.02	1.01–1.03	< 0.001
Broilers	2013	AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, HR, HU, NL, PL, SE (n = 12)	1.01	1.01–1.02	< 0.001
	2014	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n = 28)	1.01	1.01–1.02	0.001
Turkeys	2014	AT, DE, ES, FR, HU, IT, PL, PT, RO, SE, UK (n = 11)	1.01	1.01–1.02	< 0.001
Pigs	2013	AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, HU, NL, PL, SE, UK (n = 12)	1.04	1.02–1.05	< 0.001
	2015	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n = 28)	1.02	1.01–1.03	0.001

Таблица 8: Резултати от логистичната регресия на вероятността от развитие на резистентност към флуорохинолони при *E. coli*, изолирани от продуктивни животни и хора

FPA: продуктивни животни; OR: коефициент на вероятност; PL CI: доверителен интервал на вероятност, 95%. Забележка: OR варира от 0 до безкрайност. Когато OR е равно на 1 или CI включва 1, асоциацията не се счита за статистически значима. (a): продуктивни животни за периода 2014-2015 г. - тази категория включва бройлери, пуйки, свине и телета.

Взимайки предвид обобщените данни за 2014 г. и 2015 г., резистентността към флуорохинолони на инвазивни *E.coli*, изолирани от хора е значително свързана с резистентността към флуорохинолоните в индикаторни *E. coli*, изолирани от продуктивни животни (SIMR)
Точките представляват държавите включени в изследването



Фигура 11: Графики на логистичен регресионен анализ на вероятността от развитие на резистентност към флуорохинолони при инвазивни *E. coli*, изолирани от хора и при индикаторни *E. coli* (SIMR), изолирани от продуктивни животни(комбинирани данни за периода 2014-2015г.)
Точките представляват държавите включени в изследването.

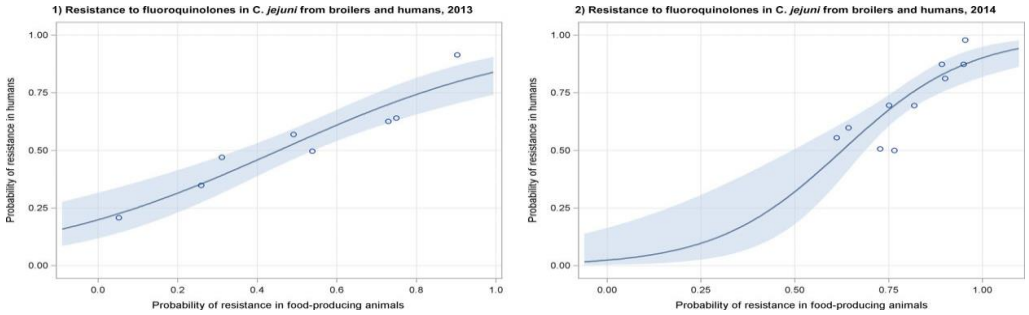
Взаимовръзката между резистентността към флуорохинолони на *E. coli*, изолирани от хора и продуктивни животни остава значима, дори когато две страни (отклонения) са изключени от анализа.

Резистентност при *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* и *S. Infantis*, изолирани от хора и животни

Данните за случаи на инфекция при хора и за изолирани от бройлери, птици, свине или говеда *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* и *S. Infantis* са подадени от малко държави за периода 2013-2015 г. След анализ на подадената информация от пет държави се забелязва значима връзка само за *S. Infantis* изолирани от бройлери и хора през 2013 г.

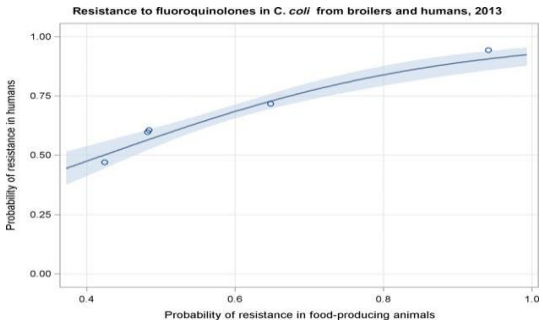
Резистентност при *C. jejuni* и *C. coli,* изолирани от хора и животни

След анализ на данни от 2013 г. е установена значителна взаимовръзка между резистентността на *C. jejuni,* изолирани от бройлери и резистентността на *C. jejuni* изолати от хора към флуорохинолони. Подобни резултати се наблюдават и за 2014г. , с уточнението, че в анализа не са включени данни за пуйки, поради недостатъчна информация.



Фигура 12: Анализ на логистична регресия на вероятността за развитие на резистентност към флуорохинолони при *C. jejuni*, изолирани от хора и животни (1) 2013, (2) 2014 .

Резистентността на *C. coli* към флуорохинолони при бройлери е в тясна взаимовръзка с резистентността на *C. Coli* при хора, данните са от 2013г. Данни за резистентност на *C. Coli*, изолирани от свине са подадени само от 4 държави за периода 2013 – 2015 г. и не са включени в анализа.



Фигура 13: Анализ на логистична регресия на вероятността за развитие на резистентност към флуорохинолони при *C. jejuni*, изолирани от бройлери и хора 2013 г.

7.5. Прием на флуорохинолони от продуктивни животни, сравнен с резистентността на бактериите в човешките изолати

За да се проучат и анализират възможните взаимовръзки между приема при продуктивните животни и устойчивостта на бактериите, причиняващи инфекции при хората към флуорохинолони или други хинолони, появата на резистентност на *E. coli BSI* и *Salmonella spp.,* изолати от хора, се прави сравнителен анализ, включващ данни за общото потребление на флуорохинолони и хинолони (mg/kg биомаса) за 2013 г., 2014 г. и 2015 г. на ниво държава. Значителна връзка се наблюдава между резистентността към флуорохинолони на *E. coli BSI*, изолирани от хора и общото

потребление на флуорохинолони и други хинолони при животни. Данните са за период 2013 – 2015 г. Оценяваната взаимовръзка е осезателно последователна през анализираният период; завишения прием на флуорохинолони и други хинолони с 1 mg/kg биомаса води до повишаване на риска от резистентност с около 10% към флуорохинолони при *E. coli BSI,* изолирани от хората.
По отношение на *Salmonella spp*. изолати, в анализа се включват данни само за 2014г.

7.6. Многовариантен анализ

Escherichia coli

Извършеният обобщен анализ на всички подадени данни, свидетелства за значимостта на приема на флуорохинолони и други хинолони както при хората, така и при животните и за факта, че приема на тези антимикробни средства е пряко свързан с резистентността при инвазивни *E. coli.*
След обобщаване на подадената от държавите членки информация и статистическите модели, изготвени на база информацията, става ясно, че вариабилността на показателя за резистентност при хора и животни е съответно 69% и 38%. Връзката между приема на флуорохинолони и други хинолони при хора и резистентността при инвазивни *E. coli* към тях може да обясни пропуските между резистентността и устойчивостта при животните и при хората.

Обощеният анализ обхваща само 10 държави, за които са били подадени всички необходими данни.
Обобщеният анализ върху резистентността към флуорохинолони на *Salmonella spp.* изолати от хора и животни, доказва, че потреблението на флуорохинолони и други хинолони при хората варира незначително.

Campylobacter jejuni

Като се имат предвид малкото данни за резистентността на *Campylobacter jejuni*, изолати от свине, статистическият модел включва само данни за устойчивостта на *C. jejuni* от домашни птици. В анализа и изготвянето на статистическия модел са включени 15 страни, които са подали данни. В заключение, използването на флуорохинолони и други хинолони при хората варира незначително в модела.

7.7. Основни изводи за флуорохинолоните

- Флуорохинолоните са категоризирани от AMEG в категория 2, което означава, че са необходими ограничения при употребата им за животни, които се отглеждат за производство на храни (EMA / AMEG, 2016). По обобщени данни в повечето страни приложението на флуорохинолони е по-слабо при продуктивните животни, отколкото при хората, като същевременно разликата в потреблението им е по-малка от тази при цефалоспорините от трето и четвърто поколение. В хуманната медицина флуорохинолоните се приемат свободно в обществото/извън болничните заведения/, за разлика от 3-то и 4-то поколение цефалоспорини, които се прилагат основно в болничните заведения.
- При хората са наблюдавани значителни взаимовръзки между прилагането и устойчивостта на флуорохинолони при инвазивни *E. coli*, но не и при *Salmonella spp*. или *Campylobacter spp.* Като заключение, може да бъде отбелязано, че прекомерната употреба на флуорохинолони, особено извън болничните заведения, допринася за повишаване устойчивостта към флуорохинолони при инвазивните *E.coli,* от хората, на ниво ЕС / ЕИП.
- При продуктивните животни, по-специално свине и домашни птици, през периода на проведеното изследване се наблюдават значителни корелации между употребата и резистентността на индикаторни *E. coli, Salmonella и Campylobacter spp.* към флуорохинолони.

- Сравнителният анализ на микробиологичната резистентност към флуорохинолоните при инвазивни *E. coli* от хора и животни сочи за значителни взаимовръзки при всички анализирани комбинации. В допълнение, резистентността на индикаторни *E. coli* от продуктивни животни, към флуорохинолоните, е също така значимо свързана с резистентността при инвазивни *E.coli* от хора (данни 2014-2015 г.). В допълнение, след анализ на обобщените данни за двете години (2014-2015 г.) и за всички животински видове, не са открити връзки между резистентността към хинолони на *Salmonella spp.*от хора и продуктивни животни. Значителна положителна зависимост е установена между резистентността към флуорхинолони при *C. jejuni* и *C.coli* от хора и от бройлери.
- За резистентност към флуорохинолони на *S. Typhimurium, S. Enteritidis* и *S. Infantis,* изолирани от животни и хора, няма достатъчно данни. Достатъчни данни за анализ са налични само за бройлери и хора. Не се открива значима връзка, като единственото изключение е *S. Infantis,* изолиран от бройлери и хора.
- При многовариантния анализ на *E. coli,* единственият значителен ефект върху резистентността към флуорохинолоните при инвазивни *E. coli* от хората е силното директно въздействие от употребата на флуорохинолони при хората. Този мултивариантен анализ също показва, че употребата на флуорохинолони при животни има силно въздействие върху устойчивостта на бактерии, изолирани от животни. Не се наблюдава съществена връзка между резистентността на индикаторни *E. coli* от продуктивни животни и устойчивостта на инвазивни *E.coli* изолати от хора.
- И двата многовариантни анализа на *Salmonella spp.* и *C. jejuni* свидетелстват за значителна корелация между резистентността към флуорохинолони и други хинолони на бактериите, изолирани от хора и тази на бактерии, изолирани от продуктивни животни, което от своя страна е пряко свързано с консумацията на флуорохинолони и други хинолони от тези животни.

Изготвили:

д-р Светослав Стоев, главен експерт
Дирекция“ Оценка на риска по хранителната верига“ при ОРХВ, ЦОРХВ

Красимира Захариева, главен експерт
Дирекция „Комуникация на риска, обучение и Контактен център“ при ЦОРХВ