



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟ ΕΤΟΣ: 2020-2022

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΤΙΤΛΟΣ ΜΔΕ

ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑ ΠΟΥ ΑΠΟΜΟΝΩΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΖΩΑ

ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ



Ειρήνη Α. Καστελλάνου

A.M. : mdy20017

Επιβλέπουσα: Γεωργία Μανδηλαρά, Επίκουρη Καθηγήτρια

Αθήνα, Μάιος 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH POLICY**

**POASTGRADUATE PROGRAM IN PUBLIC HEALTH (MSc)
SPECIALIZATION: PUBLIC HEALTH SCIENCE AND POLICY
ACADEMIC YEAR: 2020-2022**

Master Thesis

THESIS TITLE

**COLISTIN-RESISTANT BACTERIA ISOLATED FROM FOOD PRODUCING
ANIMALS AND THEIR IMPACT ON PUBLIC HEALTH**



Eirini A. Kastellanou

Registration Number: mdy20017

Supervisor: Georgia Mandilara, Assistant Professor

Athens, May 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟ ΕΤΟΣ: 2020-2022

ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑ ΠΟΥ ΑΠΟΜΟΝΩΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΖΩΑ

ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Επιβλέποντα

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/Α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΑΝΔΗΛΑΡΑ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2.	ΝΑΙΡ-ΤΩΝΙΑ ΒΑΣΙΛΑΚΟΥ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3.	ΑΛΚΙΒΙΑΔΗΣ ΒΑΤΟΠΟΥΛΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΑΦΥΠΗΡΕΤΗΣΑΣ)	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ειρήνη Καστελλάνου του Αντωνίου, με αριθμό μητρώου mdy20017 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα



Ειρήνη Α. Καστελλάνου

Copyright © Ειρήνη Α. Καστελλάνου, 2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα Διπλωματική Εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολιστίνη γνωστή και ως πολυμυξίνη Ε ανήκει στην ομάδα των πολυμυξινών οι οποίες συνιστούν κατιονικά πολυπεπτιδικά αντιβιοτικά. Χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία σχεδόν 50 χρόνια στην κτηνιατρική αλλά και στην καλλιέργεια των φυτών, ενώ στην ιατρική σήμερα θεωρείται ως μία από τις τελευταίες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις από πολυ-ανθεκτικά και ανθεκτικά στην καρβαπενέμη Gram-αρνητικά βακτήρια. Η ανακάλυψη μεταβιβάσιμων γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*), τα οποία μεταφέρονται οριζοντίως μεταξύ των βακτηρίων, μέσω πλασμιδίων, επιτρέποντας τη ραγδαία διασπορά της αντοχής στην κολιστίνη, προκάλεσε παγκόσμια ανησυχία και αναγνωρίστηκε ως μείζουσα απειλή για τη δημόσια υγεία. Εξαιτίας της ανησυχητικής εξάπλωσης της μικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη μεταξύ ορισμένων ζωνοσογόνων και μη βακτηρίων, εφαρμόζονται προγράμματα παρακολούθησης -επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής σε παγκόσμιο και ευρωπαϊκό επίπεδο. Η εκτεταμένη και μη ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών και ιδίως της κολιστίνης, στα ζώα παραγωγής τροφίμων φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματεύεται τη χρήση των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία και τη συσχέτισή τους με την εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη σε ζωνοσογόνα και συμβιωτικά βακτήρια που απομονώνονται από τα ζώα παραγωγής τροφίμων. Έχει στόχο την κατανόηση των μηχανισμών που χρησιμοποιούν τα βακτήρια για την ανάπτυξη αντοχής στην κολιστίνη και των διαφορετικών μηχανισμών μετάδοσης της μικροβιακής αντοχής από τα ζώα στους ανθρώπους είτε με την επαφή, είτε μέσω της τροφικής αλυσίδας και του περιβάλλοντος. Απώτερος σκοπός της εργασίας αυτής είναι η ανάδειξη των επιπτώσεων από την εντατική χρήση της κολιστίνης στα παραγωγικά ζώα στην υγεία του ανθρώπου και τη δημόσια υγεία, εξαιτίας της ταχείας εξάπλωσης της αντοχής απειλητικών για την ανθρώπινη ζωή ζωνοσογόνων βακτηρίων.

Λέξεις -κλειδιά: αντοχή στην κολιστίνη, μεταβιβάσιμα γονίδια αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*), ζωνοσογόνα βακτήρια, χρήση αντιμικροβιακών στα ζώα, πολυαντοχή

ABSTRACT

Colistin, also known as polymyxin E, belongs to the group of polymyxins which are cationic polypeptide antibiotics. It has been widely used in veterinary medicine and agriculture for nearly fifty years while, in human medicine it is considered today as one of the last available treatment options for patients with severe infections from multi-resistant and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. The discovery of plasmid-mediated mobile colistin resistance (*mcr*) genes which are transported horizontally between bacteria, allowing for the rapid spread of colistin resistance, caused worldwide concern and was recognized as a major threat to public health. Due to the alarming spread of antimicrobial colistin resistance among certain zoonotic and non-zoonotic bacteria, monitoring programs for antimicrobial resistance are being implemented at global and european level. The extensive and irrational use of antimicrobials, in particular of colistin, in food-producing animals appears to have an important role in the spread of antimicrobial resistance. The present systematic review discusses the use of antibiotics in animal husbandry and their effect on the emergence and isolation of colistin-resistant bacteria from food-producing animals. It aims to understand the mechanisms used by bacteria to develop resistance to colistin and the different mechanisms of transmission of antimicrobial resistance from animals to humans either by contact, or through the food chain and the environment. The ultimate goal of this work is to highlight the effects of the intensive use of colistin on food-producing animals to human and public health due to the rapid spread of resistance to life-threatening zoonotic bacteria.

Key-words: Colistin resistance, mobilised colistin resistance (*mcr*) genes, zoonotic bacteria, antimicrobial use in animals, multidrug resistance

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	i
ABSTRACT	ii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	v
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	viii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	ix
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
Ευχαριστίες	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ.....	4
1. ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΑ ΖΩΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ.....	4
1.1 Ορισμός.....	4
1.2 Ταξινόμηση.....	4
1.3 Χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα παραγωγής τροφίμων	6
1.4 Κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών σχετικά με την επίπτωση τους στην ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής.....	9
1.5 Καταναλώσεις αντιβιοτικών σε παγκόσμιο και ευρωπαϊκό επίπεδο	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ.....	29
2. ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ	29
2.1 Κατάλοιπα και μέγιστα επιτρεπτά όρια.....	29
2.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την παρουσία καταλοίπων	30
2.3 Έλεγχος καταλοίπων στην ΕΕ	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ.....	41
3. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ.....	41
3.1 Υπολείμματα αντιβιοτικών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης και μικροβιακή αντοχή.....	41
3.2 Κατανάλωση αντιβιοτικών στον άνθρωπο και στα ζώα παραγωγής τροφίμων και μικροβιακή αντοχή	42
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ.....	53
4. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	53
4.1 Σκοπός και στόχοι.....	53
4.2 Μεθοδολογία	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ.....	56
5. ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ	56
5.1 Σύντομη περιγραφή, φαρμακολογία και τρόπος δράσης.....	56
5.2 Εφαρμογές στην ιατρική και κτηνιατρική	57

5.3	Μικροβιακή αντοχή στην κολιστίνη	59
5.4	Μηχανισμοί αντοχής στην κολιστίνη	62
5.5	Κατανάλωση κολιστίνης στον άνθρωπο και στα ζώα παραγωγής τροφίμων	64
5.6	Συστήματα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής.....	69
5.7	Ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια που απομονώνονται από τον άνθρωπο και τα ζώα παραγωγής τροφίμων στην Ευρώπη	71
5.7.1	Εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη σε <i>Salmonella</i> spp. που απομονώθηκαν από ανθρώπους	72
5.7.2	Εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη σε <i>Salmonella</i> spp. που απομονώθηκε από ζώα παραγωγής τροφίμων και τρόφιμα (κρέας)	76
5.7.3	Εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη στο δείκτη <i>E. coli</i> που απομονώθηκε από ζώα παραγωγής τροφίμων	84
5.8	Πιθανές σχέσεις μεταξύ της κατανάλωσης κολιστίνης και της εμφάνισης αντοχής σε βακτήρια που απομονώνονται από ζώα παραγωγής τροφίμων	92
5.9	Παγκόσμια εξάπλωση των γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη (<i>mcr</i>).....	96
5.9.1	Παγκόσμιος επιπολασμός των γονιδίων <i>mcr</i> που απομονώνονται από τον άνθρωπο	101
5.9.2	Παγκόσμιος επιπολασμός των γονιδίων <i>mcr</i> ανά δειγματοληπτική πηγή ως δεξαμενή γονιδίων.....	103
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ	109
6.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	109
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ	116
7.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	116
	Βιβλιογραφία	118

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

A/A	Περιγραφή	Σελ.
Πίνακας 1.1.	Πωλήσεις των διαφόρων κατηγοριών αντιβιοτικών που προορίζονται για παραγωγικά ζώα σε mg/PCU στις 31 Ευρωπαϊκές χώρες για το 2021	23
Πίνακας 2.1	Κυριότερες αντιμικροβιακές ουσίες που ελέγχονται για κατάλοιπα ανά ομάδα/κατηγορία ουσιών στα διάφορα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων και προϊόντων στην ΕΕ	34-35
Πίνακας 2.2	Μη συμμορφώσεις για τις απαγορευμένες ουσίες της ομάδας Α6, σε επίπεδο ΕΕ/ΕΟΧ, για το 2021	38
Πίνακας 2.3	Συγκεντρωτικά στοιχεία με τον αριθμό των μη συμμορφούμενων δειγμάτων και το ποσοστό μη συμμόρφωσης ανά ομάδα αντιμικροβιακών ουσιών στην Ελλάδα, την περίοδο 2017-2021	39-40
Πίνακας 2.4	Αναλυτικά στοιχεία σχετικά με τον αριθμό των μη συμμορφούμενων δειγμάτων ανά ομάδα ουσιών και κατάλοιπο που ανιχνεύθηκε στα διάφορα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων/προϊόντων στην Ελλάδα, την περίοδο 2017-2021	40
Πίνακας 3.1	Εύρος, διάμεση και πληθυσμιακά σταθμισμένη μέση κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών συνολικά για τις κατηγορίες που επιλέχθηκαν για ανάλυση σε ανθρώπους και τροφοπαραγωγά ζώα και ανάλυση συσχέτισης της κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών σε ανθρώπους και τροφοπαραγωγά ζώα, για 29 χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ* για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα τόσο για τους ανθρώπους όσο και για τα ζώα, το 2018	51
Πίνακας 5.1	Τάσεις των πωλήσεων αντιμικροβιακών για ζώα παραγωγής τροφίμων (mg/PCU), συμπεριλαμβανομένων των ιπποειδών και των εκτρεφόμενων ψαριών στην Ελλάδα, την περίοδο 2015-2021 σύμφωνα με την 12η Έκθεση ESVAC	69
Πίνακας 5.2	Μικροβιακή αντοχή στη <i>Salmonella</i> spp. (μη τυφοειδείς ορότυποι) από ανθρώπους ανά χώρα το 2020	74
Πίνακας 5.3	Μικροβιακή αντοχή στη <i>Salmonella Enteritidis</i> από ανθρώπους ανά χώρα το 2020	75
Πίνακας 5.4	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε <i>Salmonella</i> spp. από χοίρους πάχυνσης, σε 8 κράτη μέλη της ΕΕ, το 2019 (EFSA & ECDC, 2022)	76
Πίνακας 5.5	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε <i>Salmonella</i> spp. από σμήνη κρεοπαραγωγών ορνιθίων, σε 22 κράτη μέλη της ΕΕ και 3 κράτη μη μέλη, το 2020	77
Πίνακας 5.6	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε <i>Salmonella</i> spp. από σμήνη ωοπαραγωγών ορνιθίων, σε 24 κράτη μέλη της ΕΕ και 2 κράτη μη μέλη, το 2020	78
Πίνακας 5.7	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε <i>Salmonella</i> spp. από σφάγια κοτόπουλων κρεοπαραγωγής, σε 18 κράτη μέλη της ΕΕ και 2 κράτη μη μέλη, το 2020	79
Πίνακας 5.8	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε <i>Salmonella</i> spp. από σφάγια παχυνόμενων χοίρων, σε 26 κράτη μέλη της ΕΕ και 1 κράτος μη μέλος, το 2019	80
Πίνακας 5.9	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στο δείκτη <i>Escherichia coli</i> από χοίρους πάχυνσης, στην ΕΕ/ΕΟΧ, το 2019	86

Πίνακας 5.10	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στο δείκτη <i>Escherichia coli</i> από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής, στην ΕΕ/ΕΟΧ, το 2020	87
Πίνακας 5.11	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στο δείκτη <i>Escherichia coli</i> από μόσχους κάτω του έτους, στην ΕΕ/ΕΟΧ, το 2019	87
Πίνακας 5.12	Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στο δείκτη <i>Escherichia coli</i> από γαλοπούλες, στην ΕΕ/ΕΟΧ, το 2020	88
Πίνακας 5.13	Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών σε ζώα παραγωγής τροφίμων, εκφρασμένης σε mg/kg εκτιμώμενης βιομάζας, και της πιθανότητας αντοχής στις πολυμυξίνες στο δείκτη <i>Escherichia coli</i> από ζώα παραγωγής τροφίμων (λογιστική παλινδρόμηση)	94
Πίνακας 5.14	Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών σε χοίρους και πουλερικά, εκφραζόμενη ως DDDvet/kg εκτιμώμενης βιομάζας/έτος, και της πιθανότητας αντοχής στις πολυμυξίνες στον δείκτη <i>Escherichia coli</i> που απομονώθηκε από χοίρους και πουλερικά σφαγής (κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και γαλοπούλες) και σε <i>Salmonella</i> από χοίρους (λογιστική παλινδρόμηση)	95
Πίνακας 5.15	Αριθμός <i>mcr</i> - θετικών καλλιεργημάτων από ζώα/ζωικά τρόφιμα και ανθρώπους σε διάφορες χώρες στον κόσμο	99-100
Πίνακας 5.16	Επιπολασμός του <i>Escherichia coli</i> ανθεκτικού στην κολιστίνη, από κλινικά δείγματα στις διάφορες ηπείρους	101
Πίνακας 5.17	Επιπολασμός του <i>Escherichia coli</i> ανθεκτικού στην κολιστίνη, σε διάφορες χώρες	102

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

A/A	Περιγραφή	Σελ.
Γράφημα 1.1	Ποσοστά πωλήσεων των αντιβιοτικών για παραγωγικά ζώα ανά κατηγορία επί των συνολικών πωλήσεων, σε mg/PCU, συγκεντρωτικά στις 31 Ευρωπαϊκές χώρες για το 2021	24
Γράφημα 1.2	Ποσοστό πωλήσεων κεφαλοσπορινών 3ης και 4ης γενιάς, φθοριοκινολονών, άλλων κινολονών και πολυμυξινών, επί των συνολικών πωλήσεων, σε mg/PCU, αντιβιοτικών σε ζώα παραγωγής τροφίμων σε 31 ευρωπαϊκές χώρες το 2021	25
Γράφημα 1.3	Τάσεις των συγκεντρωτικών συνολικών πωλήσεων, κεφαλοσπορινών 3ης και 4ης γενιάς, άλλων κινολονών, φθοριοκινολονών και πολυμυξινών, σε mg/PCU, για τις 25 χώρες ΕΕ/ΕΟΧ1 που υπέβαλαν στοιχεία για την ESVAC από το 2011 έως το 2021	26
Γράφημα 2.1	Συνολικός αριθμός στοχευμένων δειγμάτων ανά είδος/προϊόντος που συλλέχθηκαν σε επίπεδο ΕΕ/ΕΟΧ και το ποσοστό των μη συμμορφώσεων για το 2021	37
Γράφημα 2.2	Ποσοστό μη συμμορφούμενων δειγμάτων σε σχέση με το συνολικό αριθμό στοχευμένων δειγμάτων που αναλύθηκαν ανά ομάδα ουσιών την περίοδο 2017-2021 στην ΕΕ/ΕΟΧ.	39
Γράφημα 5.1	Κατανάλωση πολυμυξινών διορθωμένη ως προς τον πληθυσμό (α) σε ανθρώπους και ζώα παραγωγής τροφίμων ανά χώρα σε 29 χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ και (β) μόνο στους ανθρώπους, το 2017	67
Γράφημα 5.2	Σύγκριση των μεταβολών στις πωλήσεις και τις καταναλώσεις πολυμυξινών στην κτηνιατρική και στην ιατρική στην ΕΕ την περίοδο 2005-2018	68
Γράφημα 5.3	Κατανομή του αριθμού των ανθεκτικών στην κολιστίνη καλλιεργημάτων σαλμονέλας ανά ορότυπο, που ανιχνεύθηκαν ανά είδος ζώου και σφάγιου, την περίοδο 2019–2020	82
Γράφημα 5.4	Εμφάνιση αντοχής σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στη <i>S. Enteritidis</i> από ανθρώπους, πουλερικά και σφάγια κρεοπαραγωγής, που αναφέρθηκαν από τα κράτη μέλη της ΕΕ, το 2020	83
Γράφημα 5.5	Διαχρονικές τάσεις στην αντοχή στην κολιστίνη στο δείκτη <i>E. coli</i> από παχυνόμενους χοίρους, στην ΕΕ/ΕΟΧ, την περίοδο 2014–2019 (27 κ-μ, τέσσερα μη κράτη-μέλη). Υποδεικνύεται στατιστικά σημαντική αύξηση (↑) ή μείωση (↓) ($p \leq 0,05$)	90
Γράφημα 5.6	Τάσεις αντοχής στην κολιστίνη στο δείκτη <i>E. coli</i> από χοίρους πάχυνσης στην Ελλάδα, την περίοδο 2015-2021	91
Γράφημα 5.7	Κατανάλωση πολυμυξινών σε ζώα παραγωγής τροφίμων και πιθανότητα αντοχής στη κολιστίνη στον δείκτη <i>Escherichia coli</i> από ζώα παραγωγής τροφίμων, για τις περιόδους (α) 2014–2015, (β) 2015–2016, (γ) 2016–2017 και (δ) 2017–2018	94
Γράφημα 5.8	Κατανάλωση πολυμυξινών σε χοίρους ή πουλερικά και πιθανότητα αντοχής στην κολιστίνη στο δείκτη <i>Escherichia coli</i> που απομονώθηκε από (1) πουλερικά το 1α) 2016 και 1β) 2018 και 2α) από χοίρους σφαγής το 2017 (λογιστική παλινδρόμηση)	95

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

A/A	Περιγραφή	Σελ.
Εικόνα 1.1	Χρονοδιάγραμμα με τις νέες κατηγορίες αντιβιοτικών ανά δεκαετία	5
Εικόνα 1.2	Κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών της AMEG για χρήση σε ζώα	17-18
Εικόνα 1.3	Γεωγραφική κατανομή των συνολικών πωλήσεων, σε mg/PCU, των αντιβιοτικών για ζώα παραγωγής τροφίμων σε 31 ευρωπαϊκές χώρες το 2021	22
Εικόνα 1.4	Κύρια σημεία της 12ης Έκθεσης ESVAC για το 2021 (EMA, 2022)	27
Εικόνα 1.5	Τάσεις των πωλήσεων, σε mg/PCU, αντιμικροβιακών που προορίζονται για παραγωγικά ζώα στην Ελλάδα, την περίοδο 2015-2021 (EMA, 2022)	28
Εικόνα 2.1	Ηλεκτρονικό σύστημα συλλογής δεδομένων της EFSA	36
Εικόνα 3.1	Παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών ανά χώρα το 2000-2015	45
Εικόνα 3.2	Παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών βάσει το εισόδημα των χωρών το 2000-2015	46
Εικόνα 3.3	Σχηματική επισκόπηση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ κατανάλωσης αντιμικροβιακών και μικροβιακής αντοχής σε ανθρώπους και ζώα παραγωγής τροφίμων που διερευνήθηκαν στην έκθεση JIACRA III (ECDC, EFSA & EMA, 2021)	49
Εικόνα 5.1	Πιθανές οδοί μετάδοσης των ανθεκτικών στην κολιστίνη εντεροβακτηριδίων. Τα ανθεκτικά στην κολιστίνη εντεροβακτηρίδια εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της χρήσης της κολιστίνης στον κτηνοτροφικό τομέα, στις κλινικές ζώων και στα νοσοκομεία. Τα ανθεκτικά μικρόβια μπορούν να εξαπλωθούν μεταξύ των διαφορετικών τομέων (κόκκινα βέλη)	61
Εικόνα 5.2.	Χρονολογική ανακάλυψη γονιδίων <i>mcr</i> (<i>mcr-1</i> έως <i>mcr-9</i>) σε ζώα και ανθρώπους	98
Εικόνα 5.3	Παγκόσμια κατανομή των γονιδίων <i>mcr</i> μεταξύ των διαφόρων ξενιστών, βακτηρίων και τύπων πλασμιδίων. Οι χώρες λευκού χρώματος είναι αυτές που δεν έχουν ακόμη υποβάλει σχετικά στοιχεία	103
Εικόνα 5.4	Επιπολασμός των γονιδίων <i>mcr</i> από πολλαπλές πηγές (A), βακτήρια (B), πλασμίδια (C), παθογόνο <i>E. coli</i> sequence type (ST) (D)	105
Εικόνα 7.1	Επιπτώσεις στη δημόσια υγεία από τη μη ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα παραγωγής τροφίμων	117

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AOK	Ανώτατα όρια καταλοίπων
ADI	Αποδεκτή ημερήσια δόση -Acceptable Daily Intake
AMEG	Συμβουλευτική ομάδα εμπειρογνομόνων του EMA σχετικά με τους αντιμικροβιακούς παράγοντες- Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group
AmpC	Ομάδα ενζύμων που διασπούν τα αντιμικροβιακά που ανήκουν στις β-λακτάμες
Codex Alimentarius	Κώδικας Τροφίμων
DDD	Καθορισμένη ημερήσια δόση- Defined Daily Dose
DDDvet	Καθορισμένη ημερήσια δόση για τα ζώα
ECDC	Ευρωπαϊκό κέντρο πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων- European Centre for Disease Prevention and Control
EC	Ευρωπαϊκή Επιτροπή-European Commission
EE/EU	Ευρωπαϊκή Ένωση- European Union
EFSA	Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων- European Food Safety Authority
EMA	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων- European Medicines Agency
EOX	Ευρωπαϊκός Οικονομικός χώρος
ESBL	Ευρέος φάσματος β-λακταμάσες- Extended spectrum beta-lactamase
ESVAC	Ευρωπαϊκή Επιτήρηση της κατανάλωσης κτηνιατρικών αντιμικροβιακών ουσιών- European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
FAO	Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών- Food and Agriculture Organisation
GLASS	Παγκόσμιο σύστημα επιτήρησης μικροβιακής αντοχής και χρήσης- Global antimicrobial resistance and use surveillance system
MDR	Πολυ-αντοχή/πολυανθεκτικό- Multi-drug resistance/resistant
OIE/ WOAΗ	Παγκόσμιος Οργανισμός για την Υγεία των Ζώων- World Organisation for Animal Health
SIMR	Συνοπτικός δείκτης μικροβιακής αντοχής- Summary indicator of microbiological resistance
WHO/ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας- World Health Organisation
VCIA	Κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακά για την κτηνιατρική- Veterinary Critical Important Antimicrobials
VHIA	Εξαιρετικής σημασίας αντιμικροβιακά για την κτηνιατρική- Veterinary Highly Important Antimicrobials
ΠΟΕΣΕ	Πολυετές Ολοκληρωμένο Εθνικό Σχέδιο Ελέγχων
ΥΠΑΑΤ	Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ευχαριστίες

Για την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας και του μεταπτυχιακού, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα μου, καθηγήτρια κα Μανδηλαρά Γεωργία, η οποία με επιμονή και υπομονή με καθοδήγησε στα μονοπάτια που βοήθησαν στην εκπόνησή της.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες, για τη βοήθεια και υποστήριξη, στην καθηγήτρια κα Βασιλάκου Τώνια-Ναίρ, υπεύθυνη του μεταπτυχιακού προγράμματος, και στον καθηγητή κ. Βατόπουλο Αλκιβιάδη, οι οποίοι στάθηκαν αρωγοί στην προσπάθεια ολοκλήρωσης αυτού του μεταπτυχιακού.

Σε όλους όσους συνέδραμαν, με όποιο τρόπο, αυτά τα δύο χρόνια για την επιτυχή παρακολούθηση των μαθημάτων αυτού του προγράμματος.

Στην οικογένειά μου, για την κατανόηση, υπομονή και στήριξη κατά τη διάρκεια αυτού του μεταπτυχιακού.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολιστίνη συνιστά μια αντιμικροβιακή ουσία η οποία ανήκει στην ομάδα των κατιονικών πολυπεπτιδικών αντιβιοτικών, γνωστά ως πολυμυξίνες. Τα τελευταία χρόνια επανήλθε στην πρώτη γραμμή για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων του ανθρώπου από ανθεκτικά ή/και πολυανθεκτικά βακτήρια (El-Sayed Ahmed et al, 2020). Μολονότι, είναι γνωστή από τη δεκαετία του '50, στη συνέχεια περιορίστηκε σημαντικά η χρήση της στην ιατρική λόγω της αυξημένης νευροτοξικότητας και νεφροτοξικότητάς της στους ασθενείς. (Li et al, 2006). Με τη ραγδαία ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής, ειδικά στο ενδοσκομειακό περιβάλλον, η κολιστίνη αποτελεί σήμερα την τελευταία επιλογή άμυνας για τη θεραπεία λοιμώξεων στον άνθρωπο προκαλούμενων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια όπως *Klebsiella pneumoniae* και *Acinetobacter baumannii* ιδίως, στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η ουσία αυτή κατατάσσεται στα κρίσιμης σημασίας αντιβιοτικά για τον άνθρωπο. Στην κτηνιατρική, η κολιστίνη χρησιμοποιείται ευρέως, περισσότερο από 60 χρόνια, στα ζώα παραγωγής τροφίμων για την αντιμετώπιση ποικίλων παθολογικών καταστάσεων αλλά και ως αυξητικός παράγοντας για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων. Αποτέλεσμα αυτής της αυξημένης χρήσης είναι η ολοένα και συχνότερη απομόνωση ανθεκτικών στην κολιστίνη μικροοργανισμών από τα παραγωγικά ζώα (π.χ. *Salmonella* spp., *Escherichia coli*) (Binsker, Käsbohrer & Hammerl, 2022). Σύμφωνα με μελέτες η συν-αντοχή στην κολιστίνη και σε άλλα αντιμικροβιακά έχει εντοπιστεί σε διάφορα Gram-αρνητικά βακτήρια τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στη διασπορά της πολυ-αντοχής (MDR) μέσω της μετάδοσης των υπεύθυνων γονιδιακών μηχανισμών. Η μετάδοση της μικροβιακής αντοχής μέσω οριζόντιας και κάθετης μεταφοράς των μεταβιβάσιμων γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη, με τη διαμεσολάβηση πλασμιδίων (*mcr-mobile colistin resistance*), μπορεί να ενισχύσει την ταχεία εξάπλωση της αντοχής παγκοσμίως (EFSA, 2021). Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί 10 γονίδια *mcr* (*mcr-1- mcr-10*) τα οποία προσδίδουν ανθεκτικότητα στα Gram αρνητικά βακτήρια έναντι της κολιστίνης που απομονώθηκαν από ζώα, τρόφιμα ζωικής προέλευσης, ανθρώπους και περιβάλλον (Hussein et al, 2021). Δεδομένου, ότι η μικροβιακή αντοχή στην κολιστίνη σημειώνει ανησυχητική ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια, χρήζει ανάλογης προσοχής σε παγκόσμιο επίπεδο. Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ισχυρισμούς σχετικά με την επίδραση της χρήσης της κολιστίνης στην κτηνοτροφία, στην

ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων ζωικής προέλευσης, καθώς και μελέτες που συσχετίζουν την χρήση της με την ανάπτυξη πολυανθεκτικών βακτηρίων επικίνδυνων για την ανθρώπινη υγεία (Luo et al, 2020; Binsker et al, 2022). Λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς μηχανισμούς μετάδοσης της μικροβιακής αντοχής από τα ζώα στους ανθρώπους είτε, με την επαφή είτε, μέσω της τροφικής αλυσίδας αλλά και του περιβάλλοντος, προκύπτει η ανάγκη να αναδειχθεί η σχέση μεταξύ της εντατικής χρήσης της κολιστίνης στα παραγωγικά ζώα και της ανάπτυξης αντοχής σημαντικών για τον άνθρωπο ζωονοσογόνων βακτηρίων (π.χ. *Salmonella* spp.) καθώς, και οι πιθανές επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου και τη δημόσια υγεία. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει στόχο να ερευνήσει την κατανάλωση της κολιστίνης σε ανθρώπους και ζώα, τον επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής επιλεγμένων βακτηρίων σε αυτή την ουσία, καθώς και τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ τους. Γίνεται αναφορά σε επίσημα στοιχεία και επιδημιολογικά δεδομένα σε παγκόσμιο, ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο, με κύριο θέμα την αντοχή στην κολιστίνη βακτηρίων από ζώα παραγωγής τροφίμων και τον άνθρωπο. Εξετάζονται επίσης, τα δεδομένα των καταναλώσεων αντιβιοτικών και ειδικά της κολιστίνης, τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο και το πως αυτά σχετίζονται με την εμφάνιση μικροβιακής αντοχής. Αναλύονται ακόμη, τα αποτελέσματα των προγραμμάτων επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής σε ευρωπαϊκό επίπεδο, καθώς και οι μηχανισμοί διασποράς της αντοχής στην κολιστίνη και της πολυ-αντοχής (MDR) και οι επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου. Ιδιαίτερη αναφορά, γίνεται σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα και στα επιδημιολογικά δεδομένα του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων (ΥΠΑΑΤ) και της EFSA. Τέλος, η παρούσα εργασία παρουσιάζει δεδομένα σχετικά με την παγκόσμια εξάπλωση των γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*) σε μικροοργανισμούς, καθώς και την επίπτωσή τους στη δημόσια υγεία, με σκοπό την ανάδειξη του ρόλου της εκτεταμένης χρήσης της κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων στην εμφάνιση ανθεκτικών βακτηρίων που απομονώνονται από αυτά και την επίδραση της στη διασπορά γονιδίων αντοχής σε άλλα παθογόνα σημαντικά για τη δημόσια υγεία.

Ως εκ τούτου, αυτή η εργασία αναμένεται να προωθήσει τις γνώσεις μας σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή στην κολιστίνη, ενώ παράλληλα θα υποστηρίξει τις προσπάθειες για την καλύτερη διαχείριση και την ορθότερη χρήση των αντιμικροβιακών στα ζώα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΑ ΖΩΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

1.1 Ορισμός

Τα αντιβιοτικά ορίζονται ως «οργανικές ενώσεις, που παράγονται από δευτερογενή προϊόντα του μεταβολισμού μικροοργανισμών, ή συντίθενται τεχνητά ή ημι-τεχνητά και προκαλούν είτε το θάνατο μικροοργανισμών είτε παρεμβαίνουν σε βασικές βιοχημικές διεργασίες του μεταβολισμού τους» (Du et al, 2012).

Ουσιαστικά, τα αντιβιοτικά είναι φυσικές ή συνθετικές ή ημισυνθετικές χημικές ουσίες, ικανές να καταστρέφουν ή να αναστέλλουν την ανάπτυξη ή τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων, με σκοπό τη θεραπεία των λοιμώξεων που προκαλούνται από αυτά στον άνθρωπο, στα ζώα και σε ορισμένες περιπτώσεις στα φυτά (φυτοπροστατευτικές ουσίες). Τα αντιβιοτικά εντάσσονται σε μια ευρύτερη κατηγορία, τους αντιμικροβιακούς παράγοντες στην οποία σήμερα, περιλαμβάνονται και τα αντικα, αντιμυκητιασικά και τα αντιπρωτοζωικά φάρμακα (WHO, 2020; Καν. (ΕΕ)2019/6).

Η ανακάλυψη των αντιβιοτικών και η χρήση τους στην κλινική πράξη ήταν αναμφισβήτητο το σημαντικότερο γεγονός-σταθμός του 20ού αιώνα στην εξέλιξη της ιατρικής. Η χρήση των αντιβιοτικών, εκτός από τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών, κατέστησε δυνατές πολλές σύγχρονες ιατρικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας του καρκίνου, των μεταμοσχεύσεων οργάνων και της χειρουργικής επέμβασης ανοιχτής καρδιάς. Ωστόσο, η κακή χρήση αυτών των πολύτιμων ενώσεων είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία αύξηση της μικροβιακής αντοχής με ορισμένες λοιμώξεις να είναι πλέον ουσιαστικά μη θεραπεύσιμες (Hutchings, Truman & Wilkinson, 2019).

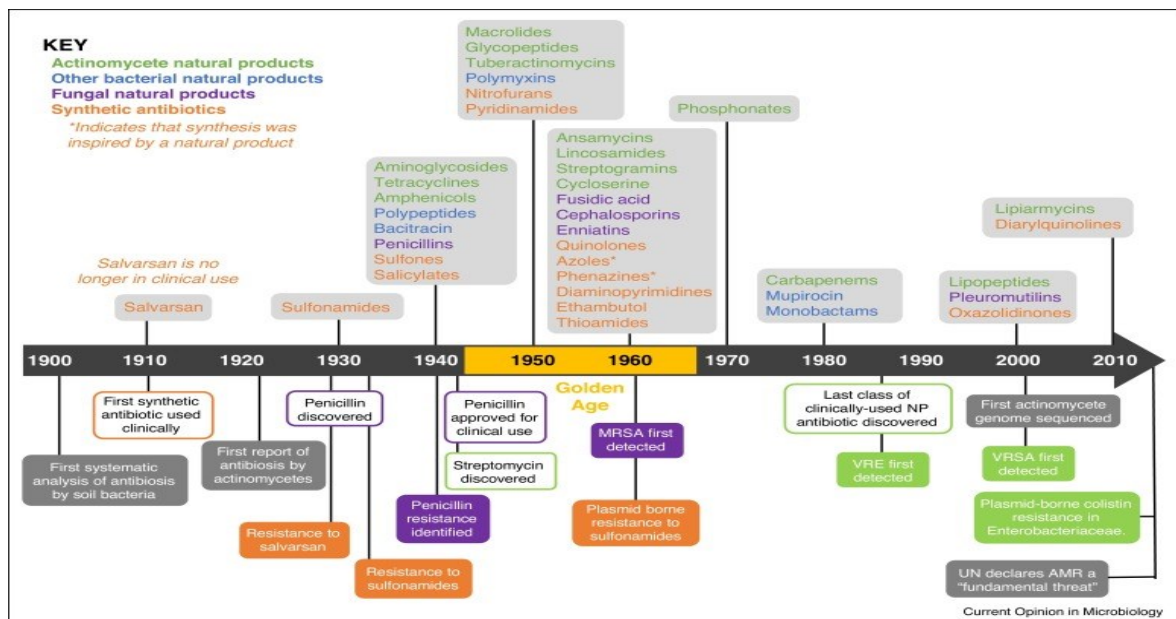
1.2 Ταξινόμηση

Τα αντιβιοτικά κατηγοριοποιούνται με βάση διάφορα κριτήρια όπως τη χημική τους σύσταση, τον τρόπο και το μηχανισμό δράσης τους, τον οργανισμό που τα παράγει και την πορεία της βιοσύνθεσης τους. Η χημική δομή των διαφόρων αντιβιοτικών και συνεπώς η αποτελεσματικότητά τους ενάντια στα διάφορα βακτήρια ποικίλλει.

Με βάση τον τρόπο δράσης τους διακρίνονται σε «βακτηριοστατικά» τα οποία εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων (π.χ. σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνες) και «βακτηριοκτόνα» τα οποία προκαλούν εκλεκτικά το θάνατο των βακτηρίων (π.χ. πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες). Κυρίως όμως, ταξινομούνται με βάση το πεδίο δράσης τους, σε «ευρέως φάσματος» όταν επιδρούν σε πολλά είδη βακτηρίων και σε «στενού φάσματος» όταν επιδρούν σε ένα είδος ή σε μία ομάδα βακτηρίων (π.χ. Gram θετικά ή Gram αρνητικά βακτήρια). Η ταξινόμηση αυτή παρουσιάζει και το μεγαλύτερο ενδιαφέρον στην ιατρική και κτηνιατρική γιατί βάσει αυτής, επιλέγονται ορισμένα αντιβιοτικά έναντι άλλων για την αντιμετώπιση διαφόρων λοιμώξεων.

Από την ανακάλυψη του πρώτου συνθετικού αντιβιοτικού arsphenamine (salvorsan), το 1908 και την ανακάλυψη της πενικιλίνης το 1928, από τον Α. Φλέμινγκ, μέχρι σήμερα, πολλές κατηγορίες αντιβιοτικών αναπτύχθηκαν και πολλές δραστικές ουσίες ανακαλύφθηκαν (Εικόνα 1.1).

Εικόνα 1.1. Χρονοδιάγραμμα με τις νέες κατηγορίες αντιβιοτικών ανά δεκαετία



Χρονοδιάγραμμα που δείχνει τις νέες κατηγορίες αντιβιοτικών ανά δεκαετία που έφτασαν στην κλινική πράξη. Τα αντιβιοτικά είναι χρωματισμένα ανάλογα με την πηγή τους: πράσινο = ακτινομύκητες, μπλε = άλλα βακτήρια, μοβ = μύκητες και πορτοκαλί = συνθετικά. Στο κάτω μέρος του χρονοδιαγράμματος υπάρχουν βασικές ημερομηνίες που σχετίζονται με την ανακάλυψη των αντιβιοτικών και τη μικροβιακή αντοχή, συμπεριλαμβανομένων των πρώτων αναφορών ανθεκτικών στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA), εντερόκοκκων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη (VRE), ανθεκτικών στη βανκομυκίνη *S. aureus* (VRSA) και αντοχή στην κολιστίνη που μεταδίδεται μέσω πλασμιδίων στα Εντεροβακτηριοειδή (Hutchings et al, 2019)

Οι κυριότερες κατηγορίες αντιβιοτικών είναι οι πενικιλλίνες, κεφαλοσπορίνες, τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, κινολόνες, αμινογλυκοσίδες, μακρολίδια, λινκοζαμίδες, αμφενικόλες, πολυμυξίνες, καρβαπενέμες και τα ιμιδαζόλια.

Η κολιστίνη ειδικά, είναι μέλος της ομάδας των πολυμυξινών, οι οποίες συνιστούν κατιονικά πολυπεπτιδικά αντιβιοτικά.

1.3 Χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα παραγωγής τροφίμων

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται στα παραγωγικά ζώα (βοοειδή, αιγοπρόβατα, χοίροι, πτηνά, κουνέλια, ψάρια, μέλισσες) για τη θεραπεία ποικίλων νοσημάτων που προκαλούνται από ένα ευρύ φάσμα παθογόνων βακτηρίων, κυρίως αναπνευστικών και γαστρεντερικών λοιμώξεων, μαστίτιδων στις αγελάδες και τα αιγοπρόβατα, δερματικών και άλλων λοιμώξεων καθώς και για την πρόληψη και τον έλεγχο αυτών. Ο ρόλος των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία και υδατοκαλλιέργεια είναι εξαιρετικά σημαντικός για τη διασφάλιση της υγείας των ζώων.

Μολονότι, στις εκτροφές παραγωγικών ζώων εφαρμόζονται μέτρα σύμφωνα με τους διεθνείς και ευρωπαϊκούς κανόνες για την υγεία και ευζωία των ζώων, τις ορθές ζωοτεχνικές πρακτικές για την υγιεινή και τη διατροφή των ζώων, καθώς και τη βιοασφάλεια, τα ζώα ακόμα μπορούν να νοσήσουν. Ασθένειες που προκαλούνται από ένα ευρύ φάσμα παθογόνων μικροοργανισμών χρειάζεται να θεραπευτούν ή να προληφθούν με την άμεση χορήγηση αντιβιοτικών για λόγους υγείας και καλής διαβίωσης των ζώων. Ιδιαίτερα, στις σύγχρονες εντατικές μορφές εκτροφής ζώων όπως των βοοειδών, χοίρων και πουλερικών, λόγω της υψηλής πυκνότητας του πληθυσμού ευνοείται η γρήγορη μετάδοση των παθογόνων παραγόντων συνεπώς και των λοιμώξεων, με αποτέλεσμα να γίνεται αυξημένη χρήση αντιβιοτικών στα ζώα.

Στο παρελθόν, τα αντιβιοτικά είχαν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα, παγκοσμίως, ως αυξητικοί παράγοντες¹ για την ενίσχυση της ανάπτυξης των ζώων και την αύξηση της παραγωγής λόγω της επίδρασής τους στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου (Costa et al, 2017). Σε ορισμένες χώρες στην Ασία, Αφρική και τη Λατινική Αμερική εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων με την προσθήκη τους σε

¹ Οι αυξητικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται κυρίως στα ζώα παραγωγής τροφίμων με σκοπό την προώθηση της ανάπτυξης, τη βελτίωση της κατανομής του λίπους και των πρωτεϊνών και την αύξηση του ποσοστού μετατροπής της τροφής σε μυϊκό ιστό.

χαμηλές υποθεραπευτικές δόσεις στις ζωοτροφές, αντίθετα στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχει απαγορευθεί η χρήση αυτή από το 2006 με τον Κανονισμό (ΕΚ)1831/2003 (European Commission, 2018).

Η διεθνής αναγνώριση του κινδύνου της μικροβιακής αντοχής είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη, από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 2000, “των παγκόσμιων αρχών για τον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής στα παραγωγικά ζώα” με τη συμμετοχή του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (FAO) και του Διεθνούς Γραφείου Επιζωοτιών (ΟΙΕ)², με στόχο τον τερματισμό της χρήσης των αντιμικροβιακών ουσιών στα ζώα για την προώθηση της ανάπτυξης (αυξητικοί παράγοντες) (WHO, 2000). Λίγο αργότερα, το 2002, ο ΠΟΥ σε συνεργασία με τον ΟΙΕ και το FAO, έθεσε σε εφαρμογή ένα «πρόγραμμα παρακολούθησης της χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών σε ζώα παραγωγής τροφίμων» για την προστασία της δημόσιας υγείας και την αξιολόγηση του αντίκτυπου από τον τερματισμό της χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών ως αυξητικών παραγόντων στα ζώα, σε παγκόσμιο επίπεδο (WHO, 2018).

Σύμφωνα με την τελευταία έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού για την Υγεία των Ζώων (ΟΙΕ) «6η Ετήσια Έκθεση συλλογής δεδομένων για τους αντιμικροβιακούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στα ζώα», που δημοσιεύθηκε το 2022, από τις 157 χώρες που συμμετείχαν, οι 108 χώρες μεταξύ αυτών και η Ελλάδα, ανέφεραν ότι δεν χρησιμοποιούν αντιμικροβιακούς παράγοντες για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων (ποσοστό 69%). Ωστόσο, 40 χώρες στον κόσμο εξακολουθούν να χρησιμοποιούν τα αντιβιοτικά για την αύξηση του σωματικού βάρους των ζώων παραγωγής τροφίμων (ποσοστό 26%). Από τα παραπάνω προκύπτει ότι το 2020, η χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων για την προώθηση της ανάπτυξης στα ζώα δεν αποτελεί πλέον πρακτική στα 3/4 των συμμετεχόντων χωρών, με ή χωρίς νομοθετικές/κανονιστικές διατάξεις για τη χρήση τους. Υπό την αιγίδα του παγκόσμιου σχεδίου δράσης για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής, ο ΟΙΕ ενθαρρύνει τα μέλη του να συνεχίσουν τις προσπάθειές για την εφαρμογή πολιτικών σχετικά με τον περιορισμό της χρήσης των αντιβιοτικών σε χερσαία και υδρόβια ζώα και τη σταδιακή κατάργησή τους για την προώθηση της ανάπτυξης (WOAH, 2022).

Στην Ευρώπη η χρήση των αντιβιοτικών στα παραγωγικά ζώα ιδίως, στις χώρες της ΕΕ και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ), τις τελευταίες δεκαετίες, διέπεται από

² Το Διεθνές Γραφείο Επιζωοτιών (ΟΙΕ) μετονομάστηκε στη συνέχεια σε Παγκόσμιο Οργανισμό για την Υγεία των Ζώων και μόλις τον Μάιο 2022 άλλαξε το ακρωνύμιο του σε WOAH.

αυστηρούς κανόνες που απορρέουν από την Οδηγία 2001/82/ΕΚ³, τους Κανονισμούς (ΕΚ)470/2009, (ΕΕ)2019/6, (ΕΕ)2019/4 και στην Ελλάδα επίσης από την αριθ.282371/2006 ΚΥΑ (ΦΕΚ 731 Β΄). Σύμφωνα με το παραπάνω νομικό πλαίσιο επιτρέπεται η χρήση μόνον εγκεκριμένων αντιβιοτικών φαρμάκων στην ΕΕ ενώ άλλα όπως τα νιτροφουράνια και η χλωραμφαινικόλη απαγορεύεται η χορήγηση τους στα παραγωγικά ζώα.

Ειδικότερα, στον Κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 «για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ» ορίζεται ρητά ότι τα αντιβιοτικά δεν πρέπει να χορηγούνται συστηματικά στα ζώα ούτε να χρησιμοποιούνται για την αντιστάθμιση κακών συνθηκών υγιεινής, ανεπαρκούς ζωοτεχνίας ή ελλιπούς φροντίδας και εν γένει της κακής διαχείρισης μιας εκτροφής. Απαγορεύεται επίσης, να χρησιμοποιούνται στα παραγωγικά ζώα με σκοπό την προαγωγή της ανάπτυξης ή την αύξηση της απόδοσης. Στον παραπάνω κανονισμό περιλαμβάνονται επίσης, αυστηροί κανόνες όσον αφορά στις προϋποθέσεις κυκλοφορίας, εμπορίας και συνταγογράφησης των κτηνιατρικών αντιμικροβιακών προϊόντων, καθώς και την προβλεπόμενη ή μη χρήση αυτών στα ζώα παραγωγής τροφίμων. Στα εν λόγω ζώα τα κτηνιατρικά φάρμακα γενικότερα, επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται «μόνον εφόσον οι φαρμακολογικά δραστικές ουσίες που περιέχονται σε αυτά έχουν αξιολογηθεί ως ασφαλείς» σύμφωνα με τον Καν. (ΕΚ) 470/2009 για τα κατάλοιπα στους ζωικούς ιστούς και τα τρόφιμα.

Η χορήγηση των αντιβιοτικών στις εκτροφές παραγωγικών ζώων πραγματοποιείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή, με ενέσιμα σκευάσματα σε μεμονωμένα ζώα ή με την τροφή (φαρμακούχες ζωοτροφές) και το νερό σε ομάδες ζώων. Η αγωγή αφορά τη θεραπεία μεμονωμένων ζώων ή ομάδες ζώων με κλινικά συμπτώματα για σύντομο χρονικό διάστημα στην κατάλληλη θεραπευτική δοσολογία υπό την ευθύνη του κτηνιάτρου. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις όμως, χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά για προφύλαξη σε μεμονωμένα ζώα ή περιορισμένο αριθμό ζώων προκειμένου να προληφθεί η εμφάνιση μιας νόσου για την οποία υπάρχει υψηλός κίνδυνος μόλυνσης ή για μεταφύλαξη με σκοπό τον έλεγχο της μετάδοσης μιας διαγνωσμένης νόσου σε ζώα χωρίς κλινικά συμπτώματα που όμως βρίσκονται σε στενή επαφή με τα ασθενή, για τον περιορισμό των πιθανών σοβαρών συνεπειών.

³ Η Οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6^{ης} Νοεμβρίου 2001 περί κοινοτικού κώδικα για τα κτηνιατρικά φάρμακα καταργήθηκε από 28-1-2022 από τον καν. (ΕΕ) 2019/6.

Σε μερικές περιπτώσεις επίσης, εφαρμόζονται στα ζώα αντιβιοτικά φάρμακα εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας τους (off label ή cascade use) είτε σε άλλο είδος ζώου, είτε με άλλη οδό χορήγησης, είτε σε μεγαλύτερη δοσολογία, ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι αναφέρεται στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καταλοίπων στα ζωικά προϊόντα και την ανάπτυξη και διασπορά της μικροβιακής αντοχής (Καν. (ΕΕ) 2019/6).

1.4 Κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών σχετικά με την επίπτωση τους στην ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής

Ο κίνδυνος ανάπτυξης και εξάπλωσης της μικροβιακής αντοχής αναγνωρίστηκε από την επιστημονική κοινότητα, ως παγκόσμια απειλή για τη δημόσια υγεία και την υγεία των ζώων, πριν από δύο δεκαετίες περίπου. Πρώτος ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), ήδη από το 1997, εξέφρασε την ανησυχία για τη δημόσια υγεία σχετικά με την αντοχή στα αντιμικροβιακά, ως φαινόμενο, που επηρεάζεται τόσο από την χρήση τους στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Τότε εντοπίστηκαν για πρώτη φορά, ιατρικά προβλήματα που προέκυψαν από τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στα παραγωγικά ζώα και εκφράστηκαν ανησυχίες ότι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά παθογόνα θα μπορούσαν να μεταδοθούν στον άνθρωπο μέσω της τροφικής αλυσίδας. Ειδικότερα, υπήρξε έντονη ανησυχία στην ιατρική κοινότητα όταν διαπιστώθηκαν ενδείξεις για τον ιατρικό αντίκτυπο της χρήσης κινολονών στα ζώα παραγωγής τροφίμων με την εμφάνιση εντερικών βακτηρίων (*Salmonella* spp.) ανθεκτικών στις κινολόνες (φθοριοκινολόνες) (WHO, 2005).

Για την αντιμετώπιση των επιπτώσεων στη δημόσια υγεία που συνδέονται με τη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων σε ζώα παραγωγής τροφίμων, ο WHO εισήγαγε την έννοια των «κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακών ουσιών για τον άνθρωπο» και καθόρισε τα κριτήρια για τον ορισμό αυτών ανά κατηγορία και/ή υποομάδες και, στη συνέχεια, ανέπτυξε έναν κατάλογο με αυτές τις ουσίες λαμβάνοντας υπόψη τα σχετικά βακτήρια, τόσο παθογόνα όσο και συμβιωτικά (ή τα γονίδιά τους), τα οποία είναι πιθανό να μεταδοθούν στους ανθρώπους από τα ζώα, τα τρόφιμα ή το περιβάλλον (π.χ. *E. coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. και *Enterococcus* spp.).

Ο κατάλογος των «κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακών ουσιών» για την ανθρώπινη ιατρική (WHO CIA List), αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 2005, σε συνεργασία με τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (FAO) και τον Παγκόσμιο

Οργανισμό για την Υγεία των Ζώων (ΟΙΕ), με σκοπό να χρησιμεύσει ως εργαλείο για τις στρατηγικές διαχείρισης κινδύνου από την μη ανθρώπινη χρήση των αντιμικροβιακών.

Από τότε, ο κατάλογος αυτός τροποποιήθηκε και ενημερώθηκε αρκετές φορές (2007, 2009, 2011, 2013, 2016) και πιο πρόσφατα το 2018.

Αρχικά, τα αντιμικροβιακά κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τα παρακάτω δύο κριτήρια:

- 1ο Κριτήριο: «αντιβακτηριακά που συνιστούν μοναδική θεραπεία ή μία από τις λίγες εναλλακτικές λύσεις για τη θεραπεία σοβαρής ανθρώπινης νόσου»
- 2ο Κριτήριο: «αντιβακτηριακά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενειών που προκαλούνται από οργανισμούς που ενδέχεται να μεταδοθούν μέσω των ζώων/τροφίμων ή ασθένειες που προκαλούνται από οργανισμούς που ενδέχεται να αποκτήσουν γονίδια αντοχής από τα ζώα».

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, τα αντιμικροβιακά ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες τρεις ομάδες:

- «κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακά» τα οποία πληρούν τα κριτήρια 1 και 2
- «εξαιρετικά σημαντικά αντιμικροβιακά» τα οποία πληρούν τα κριτήρια 1 ή 2
- «σημαντικά αντιμικροβιακά» εκείνα που δεν πληρούν κανένα από τα κριτήρια.

Αργότερα, το 2007, τα κριτήρια αυτά επανεξετάστηκαν, υπό το φως της ανάπτυξης νέων φαρμάκων και επιστημονικών πληροφοριών και οι κατηγορίες φαρμάκων που πληρούσαν όλα τα κριτήρια προτεραιότητας ονομάστηκαν «υψηλής προτεραιότητας κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακά». Ο κατάλογος των «κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακών» επικαιροποιήθηκε το 2011, με πρόσθετες πληροφορίες για τα κτηνιατρικά φάρμακα που εμπίπτουν στις ίδιες κατηγορίες αντιμικροβιακών ουσιών με εκείνα που χρησιμοποιούνται στην ανθρώπινη ιατρική. Αυτό συνέβαλε στον πιο εύκολο εντοπισμό των φαρμάκων που ήταν ανάλογα με εκείνα που χρησιμοποιούνται στην ιατρική και, ως εκ τούτου, είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να επιδρούν στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής στα κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακά για την ανθρώπινη ιατρική. Σε μια περαιτέρω αναθεώρηση του καταλόγου, οι πολυμυξίνες ταξινομήθηκαν στα «υψηλής προτεραιότητας κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακά» λόγω της αυξανόμενης χρήσης της κολιστίνης για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων σε ανθρώπους σε πολλά μέρη του κόσμου, της ανακάλυψης των γονιδίων «*mcr*» που προσδίδουν μεταβιβάσιμη αντοχή στην κολιστίνη και της εξάπλωσης ανθεκτικών στην κολιστίνη βακτηρίων μέσω της τροφικής αλυσίδας. Αντίθετα, οι πλευρομουτιλίνες δεδομένου ότι μέχρι σήμερα, έχουν

χρησιμοποιηθεί μόνο για τοπική θεραπεία σε ανθρώπους, και δεν υπήρξε μετάδοση αντοχής στο *S. aureus*, συμπεριλαμβανομένου του MRSA, από τα ζώα ή τα τρόφιμα, αυτή η ομάδα μεταφέρθηκε στην κατηγορία «σημαντικά αντιμικροβιακά» (WHO, 2018).

Το 2017, αναπτύχθηκε, από τον WHO η ταξινόμηση των αντιβιοτικών «AwaRe» για την επιλογή και τη χρήση βασικών φαρμάκων ως εργαλείο, για την υποστήριξη των προσπαθειών διαχείρισης των αντιβιοτικών σε τοπικό, εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο. Λαμβάνοντας υπόψη τον αντίκτυπο των διαφόρων αντιβιοτικών και κατηγοριών αντιβιοτικών στη μικροβιακή αντοχή, τονίζοντας ωστόσο, τη σημασία της κατάλληλης χρήσης τους, τα αντιβιοτικά ταξινομούνται σε τρεις ομάδες:

- προσβάσιμα (Access)
- επιτηρούμενα (Watch) και
- εφεδρικά ή προστατευόμενα (Reserve)

Στην ομάδα «προσβάσιμα» περιλαμβάνονται αντιβιοτικά που έχουν δράση έναντι ενός ευρέος φάσματος ευπαθών παθογόνων που συναντώνται συχνά, ενώ παρουσιάζουν επίσης χαμηλότερο δυναμικό αντοχής από τα αντιβιοτικά των άλλων ομάδων. Συνιστώνται ως βασικές εμπειρικές θεραπείες πρώτης ή δεύτερης επιλογής για την αντιμετώπιση κοινών λοιμώξεων.

Στην ομάδα «επιτηρούμενα» περιλαμβάνονται τα περισσότερα από τα αντιβιοτικά υψηλότερης προτεραιότητας μεταξύ των εξαιρετικά σημαντικών αντιμικροβιακών στην ιατρική και/ή αντιβιοτικά που εμφανίζουν σχετικά υψηλό κίνδυνο επιλογής για την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Αυτά τα αντιβιοτικά θα πρέπει να τίθενται υπό παρακολούθηση, κατά προτεραιότητα, στα προγράμματα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής. Συνιστώνται ως βασικές εμπειρικές θεραπείες πρώτης ή δεύτερης επιλογής για περιορισμένο αριθμό ειδικών λοιμώξεων.

Τέλος, στην ομάδα «εφεδρικά» περιλαμβάνονται αντιβιοτικά που πρέπει να φυλάσσονται μόνον για τη θεραπεία επιβεβαιωμένων ή πιθανολογούμενων λοιμώξεων που οφείλονται σε πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς. Τα αντιβιοτικά της εφεδρικής ομάδας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως επιλογές «έσχατης ανάγκης». Αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να προστατεύονται και να αποτελούν βασικούς στόχους των εθνικών και διεθνών προγραμμάτων παρακολούθησης και αναφοράς χρήσης, για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Η επικαιροποίηση της ταξινόμησης AWaRe για το 2021 περιλαμβάνει επιπλέον 78 αντιβιοτικά που δεν είχαν ταξινομηθεί προηγουμένως, ανεβάζοντας το σύνολο τους σε 258.

Η ταξινόμηση αυτή αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών, τον καθορισμό στόχων και την παρακολούθηση των επιπτώσεων των πολιτικών διαχείρισης που αποσκοπούν στη βελτιστοποίηση της χρήσης αντιβιοτικών και στον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής. Το 13ο Γενικό Πρόγραμμα Εργασίας του ΠΟΥ για την περίοδο 2019-2023 περιλαμβάνει έναν στόχο σε επίπεδο χώρας, σύμφωνα με τον οποίο τουλάχιστον το 60% της συνολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών θα είναι αντιβιοτικά της ομάδας Access. Είναι ουσιώδες, οι κατάλογοι των κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακών ουσιών να αναθεωρούνται σε τακτική βάση στο πλαίσιο συνεργατικής και συντονισμένης προσέγγισης από τον WHO, FAO και τον OIE (WHO, 2021).

Αντίστοιχος κατάλογος με τα κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακά για τα ζώα καταρτίστηκε το 2007, από τον Παγκόσμιο Οργανισμό για την Υγεία των Ζώων (OIE). Οι κύριοι παράγοντες ασθενειών που λήφθηκαν υπόψη είναι τα βακτήρια, ειδικά εκείνα που είναι γνωστό ότι είναι δυνατό να μεταδοθούν από τα ζώα παραγωγής τροφίμων στον άνθρωπο είτε ως ζωνοσογόνοι μικροοργανισμοί είτε ως συμβιωτικοί (π.χ. *E. coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. και *Enterococcus* spp.). Επιπλέον, λήφθηκαν υπόψη και άλλα βακτήρια που θα μπορούσαν, ενδεχομένως, να μεταδοθούν στον άνθρωπο μέσω της τροφικής αλυσίδας ή του περιβάλλοντος όπως επίσης, και η δυνατότητα μεταφοράς των γονιδίων αντοχής μεταξύ βακτηρίων (WHO, 2018).

Για την κατάρτιση του καταλόγου, έγινε κοινή παραδοχή, ότι κάθε αντιμικροβιακός παράγοντας «εγκεκριμένος για χρήση στην κτηνιατρική, σύμφωνα με τα κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας όπως ορίζονται στον κώδικα υγείας χερσαίων ζώων (κεφάλαιο 6.10 Υπεύθυνη και συνετή χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στην κτηνιατρική)» είναι σημαντικός. Ως εκ τούτου, η κατηγοριοποίηση των ουσιών γίνεται βάσει της σημασίας τους στη θεραπεία συγκεκριμένων νόσων των ζώων (OIE, 2021).

Στην επιλογή των κριτηρίων για τον ορισμό των σημαντικών αντιμικροβιακών παραγόντων στην κτηνιατρική, λήφθηκε υπόψη μια σημαντική διαφορά μεταξύ της χρήσης τους στον άνθρωπο και στα ζώα, η οποία εντοπίζεται στα πολλά διαφορετικά είδη ζώων που πρέπει

να αντιμετωπίζονται στην κτηνιατρική. Έτσι για την κατηγοριοποίηση των παραπάνω ουσιών χρησιμοποιήθηκαν δύο κριτήρια :

- Κριτήριο 1: Ποσοστό ανταπόκρισης των χωρών μελών στο ερωτηματολόγιο του ΟΙΕ σχετικά με τους κτηνιατρικά σημαντικούς αντιμικροβιακούς παράγοντες. Το κριτήριο αυτό πληρούνταν όταν η πλειονότητα των ερωτηθέντων (άνω του 50%) προσδιόρισε τη σημαντικότητα της κατηγορίας των αντιμικροβιακών στην απάντησή τους στο ερωτηματολόγιο.
- Κριτήριο 2: Θεραπεία σοβαρών ασθενειών των ζώων και διαθεσιμότητα εναλλακτικών αντιμικροβιακών παραγόντων. Αυτό το κριτήριο πληρούνταν όταν οι ουσίες εντός της κατηγορίας αναγνωρίστηκαν ως απαραίτητες έναντι συγκεκριμένων λοιμώξεων και υπήρχε έλλειψη επαρκών θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, καθορίστηκαν οι ακόλουθες κατηγορίες :

- «κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακοί παράγοντες στην κτηνιατρική (VCIA)»: είναι εκείνοι που πληρούν και τα δύο κριτήρια (1 και 2)
- «εξαιρετικά σημαντικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες στην κτηνιατρική (VHIA)»: είναι εκείνοι που πληρούν ένα από τα κριτήρια (1 ή 2)
- «σημαντικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες στην κτηνιατρική (VIA)»: είναι εκείνοι που δεν πληρούν κανένα από τα κριτήρια.

Ο κατάλογος των αντιμικροβιακών παραγόντων κτηνιατρικής σημασίας του ΟΙΕ, από το 2007 μέχρι σήμερα, επικαιροποιήθηκε αρκετές φορές λαμβάνοντας υπόψη, τους κορυφαίους αντιμικροβιακούς παράγοντες κρίσιμης σημασίας για την ιατρική του αναθεωρημένου καταλόγου του WHO, καθώς και το παγκόσμιο σχέδιο δράσης για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής. Αναγνωρίζοντας επίσης, την ανάγκη διατήρησης της αποτελεσματικότητας των αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται μόνον στην ιατρική, αυτά δεν περιλαμβάνονται στον εν λόγω κατάλογο και η πιθανή χρήση τους στα ζώα ή η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας τους για κτηνιατρική χρήση, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Κάθε χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στα ζώα θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τα διεθνή πρότυπα σχετικά με την υπεύθυνη και συνετή χρήση όπως ορίζονται στο κεφάλαιο 6.9. του «Κώδικα Υγείας των χερσαίων ζώων» και στο κεφάλαιο 6.3. του «Κώδικα Υγείας των υδρόβιων ζώων» (ΟΙΕ, 2021).

Για ορισμένους αντιμικροβιακούς παράγοντες ωστόσο, δεν υπάρχουν καθόλου ή υπάρχουν λίγες εναλλακτικές λύσεις για τη θεραπεία ορισμένων νόσων σε συγκεκριμένα

είδη ζώων-στόχων. Επίσης, μεταξύ των κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακών ουσιών στον κατάλογο του ΟΙΕ, ορισμένες θεωρούνται κρίσιμης σημασίας τόσο για την υγεία των ανθρώπων όσο και των ζώων όπως είναι οι φθοριοκινολόνες, οι τρίτης και τέταρτης γενιάς κεφαλοσπορίνες και η κολιστίνη. Επομένως, αυτές οι κατηγορίες αντιβιοτικών και η κολιστίνη συστήνεται να μην χρησιμοποιούνται στα ζώα ως προληπτική θεραπεία, ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, ούτε ως πρώτης επιλογής θεραπεία εκτός και αν βασίζεται σε εργαστηριακές δοκιμές ευαισθησίας. Επίσης, η χρήση τους εκτός των όρων άδειας κυκλοφορίας (off-label/cascade) πρέπει να περιορίζεται μόνον στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις, στο πλαίσιο της καλής διαβίωσης των ζώων (ΟΙΕ, 2021).

Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) το 2014, κατηγοριοποίησε επίσης, τα αντιμικροβιακά λαμβάνοντας υπόψη, τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής από τη χρήση τους στην κτηνιατρική και τον κατάλογο μόνον των κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακών (CIAs) του WHO (EMA, 2019). Αρχικά, η αρμόδια ομάδα εμπειρογνομώνων (AMEG⁴) του EMA κατέταξε τα αντιμικροβιακά σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες:

- Κατηγορία 1: αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική με εκτιμώμενο κίνδυνο για τη δημόσια υγεία χαμηλό ή περιορισμένο
- Κατηγορία 2: αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική με εκτιμώμενο κίνδυνο για τη δημόσια υγεία υψηλότερο και
- Κατηγορία 3: αντιμικροβιακά που δεν έχουν εγκριθεί για χρήση στην κτηνιατρική.

Αργότερα το 2016, μετά την ανακάλυψη του γονιδίου αντοχής στην κολιστίνη (*mcr-1*) το 2015, το οποίο μεταδίδεται μέσω πλασμιδίου σε βακτήρια ζώων παραγωγής τροφίμων, αναθεωρήθηκε η ταξινόμηση της κολιστίνης, κατατάσσοντας τη στα αντιμικροβιακά με υψηλότερο κίνδυνο, των οποίων η χρήση στα ζώα θα πρέπει να περιορίζεται στο απολύτως αναγκαίο και όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικά αντιβιοτικά. Ο λόγος ήταν η ολοένα αυξανόμενη σημασία της κολιστίνης στη θεραπεία πολυανθεκτικών λοιμώξεων στον άνθρωπο (EMA, 2019).

Ο κατάλογος των κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακών στη συνέχεια, επικαιροποιήθηκε το 2017, λαμβάνοντας υπόψη την αποκτηθείσα εμπειρία, ιδίως όσον αφορά τη χρήση

⁴ AMEG: είναι το ακρωνύμιο της ειδικής συμβουλευτικής ομάδας εμπειρογνομώνων του EMA σχετικά με τους αντιμικροβιακούς παράγοντες (Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group)

αμινογλυκοσιδών και αμινοπενικιλινών στα ζώα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής λόγω της χρήσης τους και τις πιθανές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και την υγεία των ζώων. Κατά τη νέα κατηγοριοποίηση συμπεριλήφθηκαν μόνο κατηγορίες αντιβιοτικών που έχουν εγκριθεί για ανθρώπινη ή και κτηνιατρική χρήση στην ΕΕ και εξετάσθηκαν επιπρόσθετα κριτήρια ιδίως:

- η διαθεσιμότητα εναλλακτικών αντιβιοτικών στην κτηνιατρική με χαμηλότερο κίνδυνο μικροβιακής αντοχής για την υγεία των ζώων και τη δημόσια υγεία
- η έγκριση ή μη κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου στην ΕΕ μιας κατηγορίας ή ομάδας ουσιών
- η σημασία μιας κατηγορίας ή ομάδας ουσιών στην ιατρική σύμφωνα με την κατάταξη του ΠΟΥ
- η επίγνωση των παραγόντων που επηρεάζουν την μεταφορά της αντοχής από τα ζώα στον άνθρωπο, ιδίως των μηχανισμών με τους οποίους ένα μόνο γονίδιο προσδίδει πολυ-αντοχή.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια τα αντιβιοτικά ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες (Εικόνα 1.2):

- **Κατηγορία Α: «Αποφυγή χρήσης» (“Avoid”)**. Είναι η κατηγορία υψηλότερου κινδύνου και αντιστοιχεί στην κατηγορία 3 της αρχικής κατηγοριοποίησης. Περιλαμβάνει κατηγορίες αντιβιοτικών που έχουν εγκριθεί στην ιατρική στην ΕΕ αλλά όχι στην κτηνιατρική. Έτσι, σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται οι καρβαπενέμες, οι κεφαλοσπορίνες 5ης γενιάς, οι συνδυασμοί κεφαλοσπορινών 3ης γενιάς με αναστολείς β-λακταμάσης, γλυκοπεπτίδια, μονομπακτάμες, οξαζολιδινόνες και άλλα. Τα αντιβιοτικά αυτά μπορούν να χρησιμοποιούνται σε εξαιρετικές περιπτώσεις μόνον στα ζώα συντροφιάς (off-label/cascade use) όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικά φάρμακα εξίσου αποτελεσματικά.

- **Κατηγορία Β: «Περιορισμένη χρήση» (“Restrict”)**. Η κατηγορία αυτή αντιστοιχεί στην κατηγορία 2 της αρχικής κατηγοριοποίησης και περιλαμβάνει τα αντιμικροβιακά υψηλής προτεραιότητας (HPClAs) του ΠΟΥ, με εξαίρεση τα μακρολίδια και τις κατηγορίες που περιλαμβάνονται στην κατηγορία Α. Έτσι, περιλαμβάνονται οι κινολόνες (φθοροκινολόνες και οι άλλες κινολόνες), οι κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς και οι πολυμυξίνες (κολιστίνη). Η χρήση των αντιβιοτικών αυτών στα ζώα πρέπει να περιορίζεται

μόνον για τις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελεσματικά εναλλακτικά αντιβιοτικά και να βασίζεται όσον το δυνατόν σε δοκιμές ευαισθησίας.

- **Κατηγορία Γ: «Προσεκτική χρήση» (“Caution”).** Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει αντιμικροβιακά που κατατάσσονται σε διαφορετικές κατηγορίες στη λίστα του ΠΟΥ. Έτσι, περιλαμβάνονται οι αμινογλυκοσίδες, αμφενικόλες, μακρολίδες, λινκοσαμίδες, κεφαλοσπορίνες 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς, πλεуроμουτιλίνες, ριφαξιμίνη και οι συνδυασμοί αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος. Για αυτά τα αντιβιοτικά υπάρχουν γενικά εναλλακτικά φάρμακα στην ιατρική στην ΕΕ, όσον αφορά όμως στην κτηνιατρική οι εναλλακτικές είναι λίγες ή καθόλου για ορισμένες ενδείξεις.

- **Κατηγορία Δ: «Συνετή χρήση» (“Prudence”).** Είναι η χαμηλότερη κατηγορία κινδύνου. Μολονότι, ο κίνδυνος για τη δημόσια υγεία από τη χρήση αυτών των αντιβιοτικών στην κτηνιατρική θεωρείται χαμηλός, ορισμένα από αυτά κατατάσσονται ως κρίσιμης σημασίας (CIAs) στη λίστα του ΠΟΥ (αμινοπενικιλίνες, φυσικές πενικιλίνες και ισοξαζολοπενικιλίνη). Αναγνωρίζεται επίσης, ότι τα αντιβιοτικά αυτής της κατηγορίας δεν στερούνται αρνητικών επιπτώσεων στην εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής. Ως εκ τούτου, η χρήση αυτών των ουσιών στα ζώα συστήνεται να γίνεται σύμφωνα με τις αρχές για την υπεύθυνη χρήση στην καθημερινή πρακτική, ώστε να μετριάζεται ο κίνδυνος όσο το δυνατόν σε χαμηλότερο επίπεδο. Θα πρέπει δηλαδή, να αποφεύγεται η προφυλακτική χρήση των αντιβιοτικών, οι αδικαιολόγητα μακρές περίοδοι θεραπείας, η ομαδική θεραπεία των ζώων χωρίς να αιτιολογείται η ανάγκη για μεταφύλαξη, καθώς και να περιορίζεται η χρήση τους εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας (cascade) στο απολύτως αναγκαίο για την αποφυγή της απaráδεκτης ταλαιπωρίας των ζώων.

Κατά την κατηγοριοποίηση των αντιμικροβιακών, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων αναγνώρισε επίσης, ότι η οδός χορήγησης μιας αντιμικροβιακής ουσίας παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής. Συνεπώς, συμπεριέλαβε το κριτήριο αυτό για τη βελτίωση της κατηγοριοποίησης των αντιβιοτικών δημιουργώντας, έναν ξεχωριστό κατάλογο με τις διαφορετικές οδούς χορήγησης και τους διάφορους τύπους φαρμακευτικών προϊόντων, κατά σειρά προτίμησης, σε σχέση με την εκτιμώμενη επίπτωση τους στη μικροβιακή αντοχή. Ο κατάλογος αυτός περιλαμβάνει τα εξής (από τον μικρότερο έως το μεγαλύτερο κίνδυνο):

- Τοπική ατομική θεραπεία (π.χ. ενδομαστικά προϊόντα, οφθαλμικές ή ωτικές σταγόνες)
- Ενέσιμη ατομική θεραπεία (ενδοφλέβια, ενδομυϊκά, υποδόρια)

- Από του στόματος ατομική θεραπεία (π.χ. δισκία, στοματικοί βώλοι)
- Ενέσιμη ομαδική φαρμακευτική αγωγή (για μεταφύλαξη)
- Από του στόματος ομαδική φαρμακευτική αγωγή μέσω πόσιμου νερού ή υποκατάστατου γάλακτος (για μεταφύλαξη)
- Ομαδική φαρμακευτική αγωγή από του στόματος μέσω φαρμακούχων ζωοτροφών (για μεταφύλαξη) (Εικόνα 1.2).


Εικόνα 1.2 Κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών της AMEG για χρήση σε ζώα

EMA

Κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών για χρήση σε ζώα με στόχο τη συνετή και υπεύθυνη χρήση

Η συνετή και υπεύθυνη χρήση των αντιβιοτικών τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής από τα βακτήρια.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τόσο των ανθρώπων όσο και των ζώων, καθώς και για τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται ως τελευταία γραμμή θεραπείας βαριών λοιμώξεων στους ανθρώπους.



Ενιαία Υγεία/One Health

Η αντοχή στα αντιβιοτικά μπορεί να εξαπλωθεί μέσω των ζώων, του ανθρώπου και του περιβάλλοντος.

Η ειδική Ομάδα Εμπειρογνομώνων για Συμβουλές επί των αντιμικροβιακών παραγόντων (Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group, AMEG) έχει ταξινομήσει τα αντιβιοτικά σε κατηγορίες ανάλογα με τις πιθανές επιπτώσεις που συνεπάγεται για τη δημόσια υγεία η χρήση τους στα ζώα εξαιτίας της αυξημένης αντιμικροβιακής αντοχής και ανάλογα με το πόσο αναγκαία είναι η χρήση τους στην κτηνιατρική. Η κατηγοριοποίηση προορίζεται να χρησιμεύσει ως εργαλείο για την υποστήριξη της λήψης αποφάσεων από τους κτηνιάτρους σχετικά με την επιλογή αντιβιοτικού.

Συνιστάται στους κτηνιάτρους να ανατρέχουν στην κατηγοριοποίηση της AMEG προτού συνταγογραφήσουν οποιοδήποτε φάρμακο για τα ζώα που παρακολουθούν. Η κατηγοριοποίηση της AMEG δεν υποκαθιστά τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις θεραπείες, οι οποίες πρέπει να λαμβάνουν υπόψη και άλλους παράγοντες, όπως τις υποστηρικτικές πληροφορίες στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα διαθέσιμα φάρμακα, τους περιορισμούς σχετικά με τη χρήση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, τις γεωγραφικές παραλλαγές των νδσων και τις γεωγραφικές διακυμάνσεις της αντοχής στα αντιβιοτικά, καθώς και τις εθνικές πολιτικές συνταγογράφησης.

Κατηγορία Α Αποφυγή χρήσης	Κατηγορία Β Περιορισμένη χρήση
<ul style="list-style-type: none"> • τα αντιβιοτικά σε αυτή την κατηγορία δεν έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ως φάρμακα για κτηνιατρική χρήση • δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ζώα παραγωγής τροφίμων • μπορούν να χορηγούνται σε ζώα συντροφιάς υπό εξαιρετικές περιστάσεις 	<ul style="list-style-type: none"> • τα αντιβιοτικά σε αυτή την κατηγορία είναι κρίσιμης σημασίας για την ιατρική και η χρήση τους σε ζώα θα πρέπει να αποσκοπεί αποκλειστικά και μόνο στον περιορισμό του κινδύνου για τη δημόσια υγεία • το ενδεχόμενο χρήσης τους θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν αντιβιοτικά της Κατηγορίας Γ ή Δ που θα μπορούσαν να είναι κλινικά αποτελεσματικά • θα πρέπει, στο μέτρο του δυνατού, να χρησιμοποιούνται βάσει κλίμακων ευαισθησίας σε αντιμικροβιακούς παράγοντες
Κατηγορία Γ Προσεκτική χρήση	Κατηγορία Δ Συνετή χρήση
<ul style="list-style-type: none"> • για τα αντιβιοτικά αυτής της κατηγορίας υπάρχουν εναλλακτικές στην ιατρική • για ορισμένες κτηνιατρικές ενδείξεις, δεν υπάρχουν εναλλακτικές που να κατατάσσονται στην Κατηγορία Δ • το ενδεχόμενο χρήσης τους θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν αντιβιοτικά της Κατηγορίας Δ που θα μπορούσαν να είναι κλινικά αποτελεσματικά 	<ul style="list-style-type: none"> • θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, στο μέτρο του δυνατού • όπως πάντα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση, μόνο όταν υπάρχει ιατρική ανάγκη

Για τα αντιβιοτικά σε όλες τις κατηγορίες

- η άσκοπη χρήση, οι υπερβολικά μεγάλες περιόδους θεραπείας και η υποδόσολογία θα πρέπει να αποφεύγονται
- ομαδική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο όταν δεν είναι εφικτή η ατομική θεραπεία
- συμβουλευτείτε τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τη συνετή χρήση των αντιβιοτικών σε ζώα: <https://bit.ly/2s7LUF2>

AMEG είναι το ακρωνύμιο της ειδικής Ομάδας Εμπειρογνομώνων του EMA για Συμβουλές επί των αντιμικροβιακών παραγόντων (Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group). Τα μέλη της είναι εμπειρογνώμονες από τους τομείς της ιατρικής και της κτηνιατρικής, οι οποίοι συνεργάζονται με στόχο την παροχή καθοδήγησης σχετικά με τις επιπτώσεις που συνεπάγεται για τη δημόσια υγεία η χρήση αντιβιοτικών σε ζώα.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πλήρης έκθεση της AMEG: <https://bit.ly/30ZeuRI>

Εν κατακλείδι, όλες οι προαναφερόμενες λίστες προορίζονται «να χρησιμοποιηθούν ως αναφορά για να βοηθήσουν στη διαμόρφωση και την ιεράρχηση των στρατηγικών αξιολόγησης και διαχείρισης κινδύνου για τον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής κυρίως λόγω μη ανθρώπινης χρήσης». Η χρήση της λίστας του ΠΟΥ, σε συνδυασμό με τον κατάλογο των κτηνιατρικών αντιμικροβιακών ουσιών του ΟΙΕ και τους πρότυπους καταλόγους Βασικών Φαρμάκων του ΠΟΥ, συμβάλει στην ιεράρχηση των στρατηγικών διαχείρισης κινδύνου για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής στον ανθρώπινο τομέα, στον τομέα των ζώων και στη γεωργία, μέσω μιας συντονισμένης προσέγγισης στο πλαίσιο της Ενιαίας Υγείας (One Health) (WHO, 2018).

1.5 Καταναλώσεις αντιβιοτικών σε παγκόσμιο και ευρωπαϊκό επίπεδο

Η αναγνώριση και η κατανόηση των δυνητικών κινδύνων για τη δημόσια υγεία από την υπέρμετρη και μη ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα οδήγησε την τελευταία δεκαετία διεθνείς οργανισμούς (WHO, ΟΙΕ, FAO) και την ΕΕ στην ανάληψη σημαντικών πρωτοβουλιών και δράσεων με σκοπό τη μείωση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών στα ζώα σε παγκόσμιο και ευρωπαϊκό επίπεδο.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός για την Υγεία των Ζώων (ΟΙΕ) εφαρμόζει ένα πρόγραμμα συλλογής δεδομένων σχετικά με τις καταναλώσεις των αντιμικροβιακών παραγόντων στα ζώα, στο οποίο συμμετέχουν περίπου 157 χώρες από όλο τον κόσμο (WOAH, 2022).

Για τον υπολογισμό των ποσοτήτων αντιμικροβιακών παραγόντων που καταναλώνονται σε σχέση με τον σχετικό ζωικό πληθυσμό, χρησιμοποιείται ο παρονομαστής ζωικής βιομάζας του ΟΙΕ⁵, ο οποίος συνέβαλε θετικά στον υψηλότερο βαθμό λεπτομερών δεδομένων που συλλέγονται και εκτιμάται ότι είναι ο καλύτερος δείκτης για την παγκόσμια παρακολούθηση των πωλήσεων αντιμικροβιακών ουσιών στα ζώα παραγωγής τροφίμων. Αυτό επιτρέπει τη σύγκριση δεδομένων μεταξύ χωρών και χρονικών περιόδων. Η παγκόσμια κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών για χρήση στα ζώα, το 2018, εκτιμάται ότι κυμάνθηκε μεταξύ 69.455 και 76.704 τόνων, σύμφωνα με τα δεδομένα 109 χωρών που συμμετείχαν στην «6η Ετήσια Έκθεση συλλογής δεδομένων για τους αντιμικροβιακούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στα ζώα», του ΟΙΕ. Από την παραπάνω έκθεση

⁵ Η ζωική βιομάζα υπολογίζεται ως το συνολικό βάρος των ζώντων κατοικίδιων ζώων σε ένα δεδομένο πληθυσμό και έτος, και χρησιμοποιείται για να αντιπροσωπεύσει εκείνα τα ζώα που είναι πιθανό να εκτεθούν στις ποσότητες των αντιμικροβιακών παραγόντων που καταναλώνονται ετησίως (WOAH, 2022).

προέκυψε ότι οι τετρακυκλίνες παρέμειναν στην πρώτη θέση, ως οι περισσότερο χρησιμοποιούμενες ουσίες παγκοσμίως (40,5% της συνολικής ποσότητας), με σημαντική διαφορά από τις δεύτερες περισσότερο χρησιμοποιούμενες τις πενικιλίνες (14,1%) (WOAH, 2022).

Όσον αφορά ειδικά, τα χερσαία ζώα παραγωγής τροφίμων, οι πενικιλίνες και οι τετρακυκλίνες παρέμειναν οι πλέον χρησιμοποιούμενες (21,1% και 19,4% της συνολικής ποσότητας αντίστοιχα) μεταξύ των 37 χωρών που παρείχαν στοιχεία στην παρούσα έκθεση. Αντίθετα, στις υδατοκαλλιέργειες, από τα δεδομένα που παρείχαν 13 χώρες, οι τετρακυκλίνες βρέθηκαν στη δεύτερη θέση σε κατανάλωση μετά τις αμφενικόλες, που θεωρούνται επίσης κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακά για την κτηνιατρική (VCIA).

Στην ίδια έκθεση, 98 χώρες ανέφεραν δεδομένα σχετικά με τη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων σε ζώα συντροφιάς κυρίως κυνοειδή, από τις οποίες οι 84 χώρες ανέφεραν στοιχεία για αιλουροειδή, ακολουθούμενα από στοιχεία για διακοσμητικά πτηνά (13 χώρες), κουνέλια (10 χώρες) και ιπποειδή (9 χώρες). Οι πενικιλίνες ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη κατηγορία αντιβιοτικών, ακολουθούμενη στενά από τις αμινογλυκοσίδες, σουλφοναμίδες και πολυπεπίδια. Όλα τα παραπάνω αντιμικροβιακά τα οποία είναι VCIA, θεωρούνται ως κτηνιατρικές εξαιρετικά σημαντικές αντιμικροβιακές (VHIA) κατηγορίες, εκτός από τα πολυπεπίδια.

Από τα παραπάνω στοιχεία εκτιμάται ότι, το 2018 χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 86,69-95,74 mg αντιβιοτικών ανά kg ζωικής βιομάζας (ανάλογα με τον τρόπο προσαρμογής των εκτιμήσεων κάλυψης μεταξύ των 109 χωρών). Η ανάλυση αυτών των δεδομένων, για την περίοδο 2016-2018, δείχνει μια μείωση κατά 27% στις ποσότητες των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών στα ζώα (από 120,41 mg/Kg σε 87,58 mg/Kg, αντίστοιχα). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει τη συνεχή τάση μείωσης της κατανάλωσης αντιμικροβιακών παραγόντων στα ζώα, παγκοσμίως (WOAH, 2022).

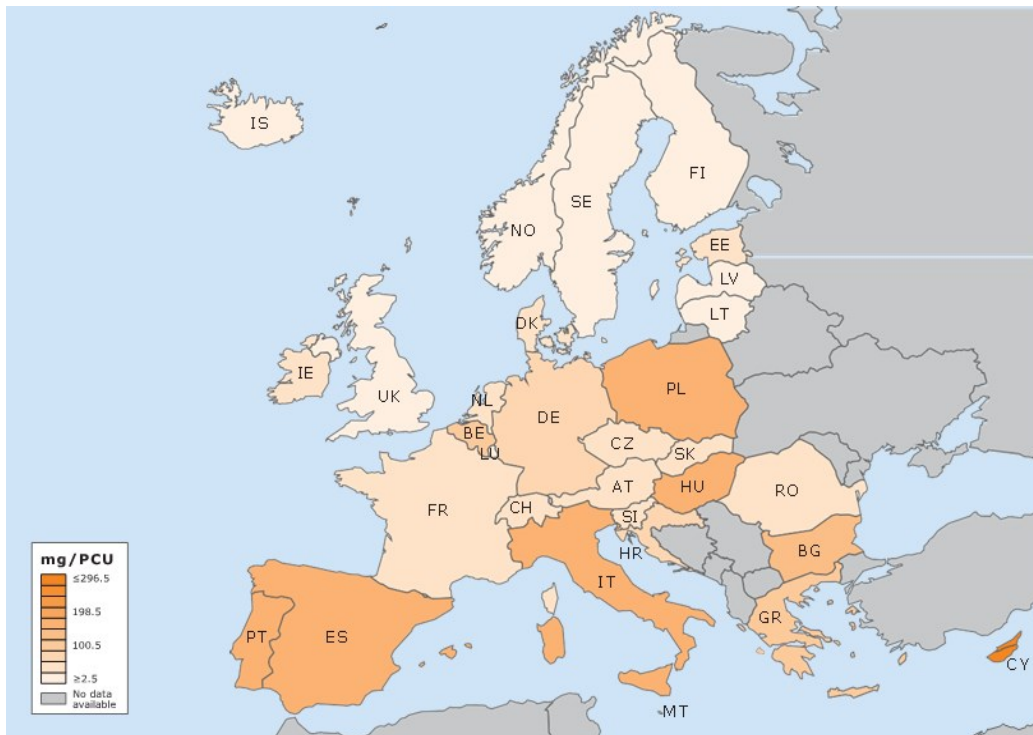
Σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) έχουν αναληφθεί εξίσου, σημαντικές πρωτοβουλίες την τελευταία δεκαετία, για τη μείωση των καταναλώσεων των αντιβιοτικών στα ζώα με στρατηγικό στόχο τη μείωση κατά 50% μέχρι το 2030. Οι προσπάθειες για την προώθηση της συνετής χρήσης των αντιβιοτικών στα ζώα μέσω των κατευθυντήριων γραμμών της ΕΕ, του αυστηρού νομοθετικού πλαισίου και τις εθνικές εκστρατείες των κρατών μελών, φαίνεται να έχουν θετικό αποτέλεσμα στον περιορισμό της κατανάλωσης των αντιβιοτικών ειδικά στα ζώα παραγωγής τροφίμων.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) πραγματοποιεί από το 2009, σε ετήσια βάση, «το ευρωπαϊκό πρόγραμμα επιτήρησης της κατανάλωσης των κτηνιατρικών αντιμικροβιακών ουσιών» (ESVAC) με το οποίο συλλέγει πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιούνται τα αντιμικροβιακά φάρμακα στα ζώα παραγωγής τροφίμων σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Αυτού του είδους οι πληροφορίες είναι απαραίτητες για τον εντοπισμό πιθανών παραγόντων κινδύνου που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη και εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής στα ζώα. Το πρόγραμμα αυτό ξεκίνησε σε εθελοντική βάση, τον Σεπτέμβριο του 2009, με σκοπό την ανάπτυξη εναρμονισμένης προσέγγισης για τη συλλογή και την υποβολή στοιχείων σχετικά με τη χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων σε ζώα από τα κράτη μέλη της ΕΕ και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ). Η εθελοντική συμμετοχή στο έργο ESVAC αυξήθηκε από 9 σε 31 χώρες που υπέβαλαν εκθέσεις από το 2010 μέχρι σήμερα (EMA, 2022).

Έτσι, σύμφωνα με την 12^η έκθεση του EMA για την Ευρωπαϊκή Επιτήρηση της κατανάλωσης κτηνιατρικών αντιμικροβιακών (ESVAC) αναφορικά με τις «πωλήσεις των κτηνιατρικών αντιμικροβιακών σε 31 χώρες της Ευρώπης το 2021- Τάσεις από το 2010 έως το 2021», η οποία δημοσιεύθηκε το 2022, παρατηρείται μια συνεχής μείωση των πωλήσεων των κτηνιατρικών αντιβιοτικών. Η έκθεση αφορά σε στοιχεία που συγκεντρώθηκαν από 31 Ευρωπαϊκές χώρες. Η γεωγραφική κατανομή των συνολικών πωλήσεων, σε mg/PCU (population correction unit)⁶ των αντιβιοτικών για ζώα παραγωγής τροφίμων σε 31 ευρωπαϊκές χώρες το 2021 φαίνεται στην Εικόνα 1.3.

⁶ Η μονάδα PCU (population correction unit) για κάθε κατηγορία ζώων υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό των ζώων του ζωικού κεφαλαίου (αγελάδες γαλακτοπαραγωγής, πρόβατα, χοιρομητέρες και άλογα) και τα σφαγμένα ζώα (βοοειδή, κατσίκες, χοίροι, πρόβατα, πουλερικά, κουνέλια και γαλοπούλες) με το θεωρητικό βάρος που έχουν κατά τον πιθανότερο χρόνο θεραπείας. Ο υπολογισμός του PCU για κάθε κατηγορία ζώων αναφέρεται στο παράρτημα 2 της έκθεσης του EMA «Τάσεις των πωλήσεων των αντιμικροβιακών παραγόντων σε εννέα Ευρωπαϊκές χώρες: 2005-2009» (EMA/238630/2011).

Εικόνα 1.3. Γεωγραφική κατανομή των συνολικών πωλήσεων, σε mg/PCU, των αντιβιοτικών για ζώα παραγωγής τροφίμων σε 31 ευρωπαϊκές χώρες το 2021



Πηγή: EMA Twelfth ESVAC Report for 2021 (EMA, 2022)

Οι συνολικές πωλήσεις των αντιβιοτικών διαφέρουν μεταξύ των χωρών που συμμετέχουν στο εν λόγω πρόγραμμα επιτήρησης και κυμαίνονται από 2,5 mg/PCU έως 296,5 mg/PCU. Ειδικότερα, τα στοιχεία των πωλήσεων για το 2021 δείχνουν μια μείωση της τάξης του 4,9% σε σύγκριση με το 2020. Τα αντιβιοτικά που συνήθως χορηγούνται στα ζώα παραγωγής τροφίμων και οι πωλήσεις τους εκφρασμένες σε mg/PCU, ανά ευρωπαϊκή χώρα, για το 2021 σύμφωνα με τον πίνακα 4 της 12^{ης} έκθεσης ESVAC για το 2021, παρατίθενται στον Πίνακα 1.1.

Πίνακας 1.1. Πωλήσεις των διαφόρων κατηγοριών αντιβιοτικών που προορίζονται για παραγωγικά ζώα σε mg/PCU στις 31 Ευρωπαϊκές χώρες για το 2021

Table 4. Sales for food-producing animals, in mg/PCU, of the various antibiotic classes in 31 European countries in 2021¹

Country	Tetracyclines	Amphenicols	Penicillins	1st- and 2nd-gen. cephalosporins	3rd- and 4th-gen. cephalosporins	Sulfonamides	Trimethoprim	Macrolides	Lincosamides	Fluoroquinolones	Other quinolones	Aminoglycosides	Polymyxins	Pleuromutilins	Others*	Total mg/PCU
Austria	20.4	0.4	8.8	0.1	0.2	3.9	0.8	2.6	0.2	0.5	0	1.4	1.6	0.3	0.2	41.3
Belgium	18.8	2.2	37.0	0.3	0.1	16.3	3.3	7.6	2.2	0.2	0.2	2.2	1.4	0.2	3.4	95.3
Bulgaria	60.5	4.4	25.2	0.02	0.2	6.7	0.9	9.2	4.9	3.9	0	4.1	3.1	1.0	0.5	124.5
Croatia	21.0	1.7	21.4	0.04	0.2	4.1	0.9	3.1	0.1	2.2	0	1.9	3.2	0.5	0.2	62.7
Cyprus	113.4	1.8	45.4	0.02	0.3	43.5	8.5	10.4	37.0	1.8	0.1	5.7	12.7	15.1	0.7	295.5
Czechia	12.8	0.3	17.4	0.1	0.5	7.6	0.9	2.5	0.1	1.6	0	2.7	0.5	2.6	0.3	50.0
Denmark	5.1	0.8	10.5	0.02	<0.01	2.8	0.6	5.0	0.8	<0.01	0.1	3.8	0	3.1	0.8	33.4
Estonia	13.5	0.4	11.5	0.1	0.5	2.9	0.6	0.9	0.5	0.9	0	3.1	0.2	10.6	0.9	46.6
Finland	3.6	0.3	8.7	<0.01	<0.01	3.3	0.7	0.4	0.04	0.1	0	0.1	0	0	0	17.0
France	16.6	0.8	8.5	0.2	0.02	10.6	1.7	3.8	0.4	0.1	0.2	6.5	1.3	0.4	0.6	51.7
Germany	15.5	0.7	28.4	0.1	0.1	7.9	1.1	6.1	1.5	0.7	0	2.5	6.3	1.0	1.3	73.2
Greece	57.3	0.9	16.7	0.01	0.2	9.7	1.2	5.3	0.7	2.6	0.6	9.9	1.7	1.3	0.6	108.8
Hungary	51.8	3.7	44.1	0.1	0.5	6.0	1.2	7.2	2.1	14.8	0	2.7	12.1	9.1	0.2	155.6
Iceland	0.5	0	2.4	0	<0.01	0.1	0.02	0	0	<0.01	0	0.6	0	0	0	3.6
Ireland ²	17.2	1.3	9.3	0.6	0.2	7.2	0.5	2.4	0.1	0.4	0	2.6	0	0.6	0.6	42.4
Italy	40.3	5.9	58.0	0.2	0.1	23.9	2.4	10.8	15.3	1.2	0.7	7.5	0.6	4.6	2.2	173.5
Latvia	5.6	0.2	7.0	0.3	0.4	0.9	0.2	4.4	0.1	0.7	0	3.9	0.3	1.3	0.1	25.5
Lithuania	2.8	0.4	6.4	0.1	0.1	4.0	0.8	2.1	0.1	1.3	0	0.5	<0.01	1.4	0.2	20.3
Luxembourg	4.1	2.8	6.7	0.2	0.5	5.4	1.1	1.1	0.5	0.7	0	3.3	0.2	0.05	0.4	27.1
Malta ³	34.4	1.7	9.6	0.05	0.3	21.4	3.8	11.8	0.4	8.5	0	7.1	0.3	6.4	4.7	110.5
Netherlands	16.2	1.4	10.8	0.04	<0.01	9.0	1.7	6.7	0.1	0.03	0.6	0.6	0.4	0.1	0.1	47.6
Norway	0.04	0.4	1.3	0	<0.01	0.6	0.1	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.04	0	0.01	<0.01	2.5
Poland	36.9	2.4	63.3	0.2	0.4	7.7	1.5	22.6	2.7	12.7	0	7.4	8.1	7.6	2.0	175.5
Portugal	44.5	2.5	35.6	0.05	0.3	9.4	1.9	16.1	6.7	8.8	<0.01	7.6	6.1	10.2	0.3	149.9
Romania	15.6	2.6	11.1	<0.01	0.2	2.5	0.4	7.9	1.4	6.7	0.1	6.1	2.2	1.5	0.7	59.0
Slovakia	8.2	0.2	10.6	0.2	0.5	5.8	0.9	0.6	0.3	3.4	0.01	4.0	1.4	4.5	1.0	41.7
Slovenia	6.8	1.9	15.2	0.04	0.2	2.0	0.5	0.2	0.02	0.9	0	3.5	0.1	0.5	0.02	31.8
Spain	36.5	7.7	53.2	0.04	0.3	11.0	2.0	10.8	15.9	3.3	0.4	11.4	0.4	2.9	1.4	157.2
Sweden ⁴	0.9	0	7.0	0	<0.01	1.6	0.3	0.4	0.05	0	0	0.1	0.4	0	0.1	10.9
Switzerland ⁵	6.9	0.7	10.3	0.1	0.1	8.6	0.8	1.2	0.2	0.2	0	2.9	0.1	0.05	0.5	32.0
United Kingdom	9.6	0.6	7.6	0.1	0.02	2.6	0.5	2.7	0.5	0.1	0	2.6	0	0.9	0.5	28.3
Total sales⁶ for 31 countries (mg/PCU)	21.8	2.3	26.3	0.1	0.2	8.3	1.3	7.2	4.0	2.4	0.2	5.0	2.2	2.2	1.0	84.4
Median⁷ of 31 countries (mg/PCU)	15.6	1.1	10.8	0.1	0.2	6.0	0.9	4.7	0.5	0.9	0.1	3.1	0.6	1.3	0.5	47.6

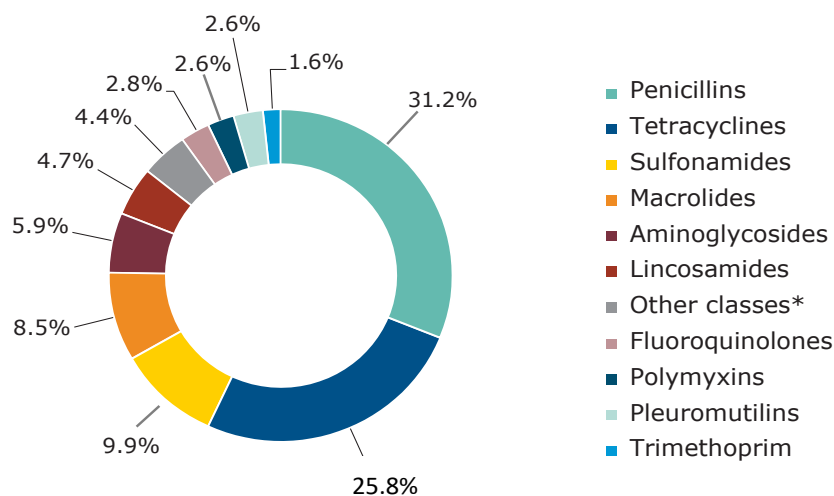
Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021
Twelfth ESVAC Report

* The class 'Others' includes the following subclasses: imidazole derivatives (metronidazole), nitrofurans derivatives (furazolidone) and other antibacterials (bacitracin, furaltadone, novobiocin, rifaximin and spectinomycin). Of note, some sales could be for non-food-producing animals such as companion animals, fur animals, exotic birds and racing pigeons.
¹ For the countries where injectable 3rd- and 4th-generation cephalosporins are solely or also marketed for dogs and cats, the data provide a considerable overestimate for food-producing animals.
² For commercial confidentiality reasons, pleuromutilins are aggregated with 'Others'.
³ For commercial confidentiality reasons, other quinolones are aggregated with fluoroquinolones.
⁴ For commercial confidentiality reasons, amphenicols, polymyxins and pleuromutilins are aggregated with 'Others', 1st- and 2nd-generation cephalosporins are aggregated with 3rd- and 4th-generation cephalosporins and fluoroquinolones are aggregated with other quinolones.
⁵ For commercial confidentiality reasons, pleuromutilins are grouped with 'Others' and lincosamides are grouped with macrolides.
⁶ Total aggregated sales expressed in mg/PCU consist of the total quantity of antibiotic active substances sold (mg) divided by the total PCU (kg) for 31 countries.
⁷ Median shows the 16th value ranked from smallest to largest out of 31 observed values for each antibiotic class.

Πηγή: EMA Twelfth ESVAC Report for 2021 (EMA, 2022)

Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα οι κατηγορίες των αντιβιοτικών που εμφανίζουν τις μεγαλύτερες πωλήσεις και άρα χρησιμοποιούνται περισσότερο στα ζώα παραγωγής τροφίμων είναι οι πενικιλίνες και οι τετρακυκλίνες ακολουθούμενες από τις σουλφοναμίδες και τα μακρολίδια. Οι πολυμυξίνες (κολιστίνη) αντίθετα, εμφανίζουν πολύ μικρότερες πωλήσεις σε σχέση με τα υπόλοιπες κατηγορίες αντιβιοτικών. Τα ποσοστά των πωλήσεων των παραπάνω αντιβιοτικών επί των συνολικών πωλήσεων για το 2021 ήταν : 31,2 % πενικιλίνες, 25,8 % τετρακυκλίνες, 9,9 % σουλφοναμίδες, 8,5 % μακρολίδια και 2,6 % πολυμυξίνες σε mg/PCU (Γράφημα 1.1).

Γράφημα 1.1. Ποσοστά πωλήσεων των αντιβιοτικών για παραγωγικά ζώα ανά κατηγορία επί των συνολικών πωλήσεων, σε mg/PCU, συγκεντρωτικά στις 31 Ευρωπαϊκές χώρες για το 2021



* Οι «άλλες κατηγορίες» περιλαμβάνουν αμφενικόλες, κεφαλοσπορίνες, άλλες κινολόνες και «Άλλα». Η κατηγορία «Άλλα» περιλαμβάνει τις ακόλουθες υποκατηγορίες: παράγωγα ιμιδαζόλης (μετρονιδαζόλη), παράγωγα νιτροφουρανίων (φουραζολιδόνη) και άλλα αντιβακτηριακά (βακιτρακίνη, φουραλατόνη, νοβοβιοσίνη, ριφαξιμίνη και σπεκτινομυκίνη). Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες πωλήσεις θα μπορούσαν να αφορούν ζώα που δεν παράγουν τρόφιμα, όπως ζώα συντροφιάς, γουνοφόρα ζώα, εξωτικά πουλιά και περιστέρια αγώνων.

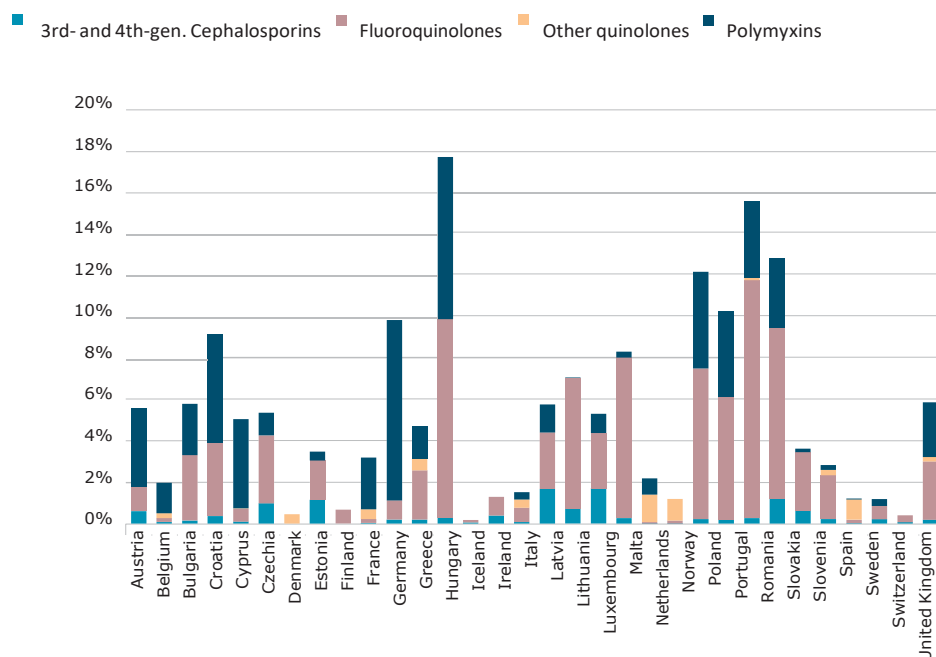
Πηγή : EMA Twelfth ESVAC Report for 2021 (EMA, 2022)

Στην ίδια έκθεση διαπιστώνονται επίσης, διαφορές μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών όσον αφορά στις πωλήσεις των διαφόρων κατηγοριών αντιβιοτικών οι οποίες πιθανόν να οφείλονται εν μέρει στις διαφορές του πληθυσμού των ζώων, την επιλογή των αντιβιοτικών, τη χρησιμοποιούμενη δοσολογία, τα διαφορετικά συστήματα συλλογής των δεδομένων και τις συνήθειες των κτηνιάτρων που συνταγογραφούν.

Στις «Άλλες κατηγορίες» αντιβιοτικών, επί των συνολικών πωλήσεων το 0,14 % αντιπροσώπευαν οι κεφαλοσπορίνες 1ης και 2ης γενιάς, 0,18 % οι κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς, 2,8 % οι αμφενικόλες και 0,21% οι άλλες κινολόνες (εκτός τις φθοριοκινολόνες).

Όσον αφορά τις κρίσιμες κατηγορίες αντιβιοτικών σε σχέση με τη μικροβιακή αντοχή, τις κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς, τις κινολόνες και τις πολυμυξίνες, το ποσοστό συμμετοχής τους επί των συνολικών πωλήσεων διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών (Γράφημα 1.2).

Γράφημα 1.2. Ποσοστό πωλήσεων κεφαλοσπορινών 3ης και 4ης γενιάς, φθοριοκινολονών, άλλων κινολονών και πολυμυξινών, επί των συνολικών πωλήσεων, σε mg/PCU, αντιβιοτικών σε ζώα παραγωγής τροφίμων σε 31 ευρωπαϊκές χώρες το 2021^{1,2,3,4}



¹ Variations between the countries should be interpreted with great care due to the large differences in dosing schemes between these classes/subclasses of antibiotics.

² No sales of other quinolones were reported for Austria, Bulgaria, Croatia, Czechia, Estonia, Finland, Germany, Hungary, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Poland, Slovenia, Switzerland and the United Kingdom.

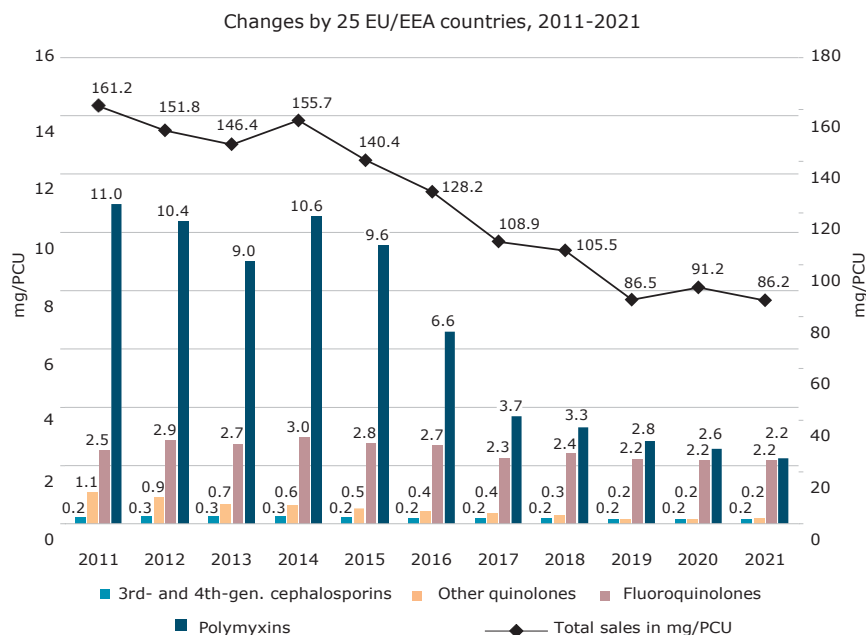
³ No sales of polymyxins were reported for Denmark, Finland, Iceland, Ireland, Norway and the United Kingdom.

⁴ The aggregated proportion for 31 European countries is based on aggregated mg/PCU (total quantity of antibiotic active substances sold (mg) divided by total PCU (kg)).

Πηγή : EMA Twelfth ESVAC Report for 2021 (EMA, 2022)

Από τα στοιχεία 25 ευρωπαϊκών χωρών που παρέιχαν συνεχώς δεδομένα των πωλήσεων για την περίοδο 2011 -2021, η χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα εξακολουθεί να παρουσιάζει μειωτική τάση, με τις συνολικές πωλήσεις να έχουν μειωθεί κατά 46,5%. Επίσης, την ίδια περίοδο προκύπτει σημαντική μείωση στις συνολικές πωλήσεις ορισμένων κατηγοριών κτηνιατρικών αντιβιοτικών τα οποία θεωρούνται κρίσιμης σημασίας για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων στον άνθρωπο που προκαλούνται από ανθεκτικά βακτήρια στα περισσότερα αντιβιοτικά. Έτσι, παρατηρείται αξιοσημείωτη μείωση των πολυμυξινών κατά 79,5% και των άλλων κινολονών κατά 83,1%, ενώ οι πωλήσεις των φθοριοκινολονών μειώθηκαν κατά 14,2% και των κεφαλοσπορινών τρίτης και τέταρτης γενιάς κατά 37,8% (Γράφημα 1.3).

Γράφημα 1.3. Τάσεις των συγκεντρωτικών συνολικών πωλήσεων, κεφαλοσπορινών 3ης και 4ης γενιάς, άλλων κινολόνων, φθοριοκινολονών και πολυμυξινών, σε mg/PCU, για τις 25 χώρες ΕΕ/ΕΟΧ¹ που υπέβαλαν στοιχεία για την ESVAC από το 2011 έως το 2021



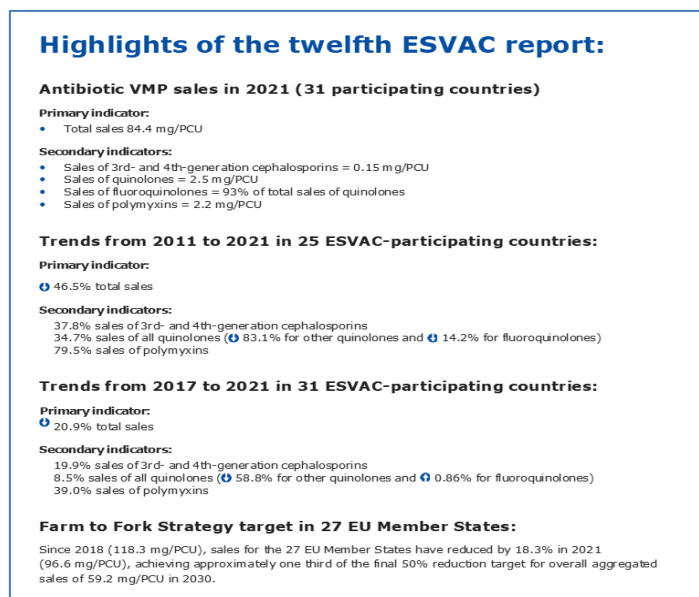
¹ Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czechia, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

Πηγή : EMA Twelfth ESVAC Report for 2021 (EMA,2022)

Η χρήση αυτών των αντιβιοτικών στα ζώα θα πρέπει να περιορίζεται στον μετριασμό του κινδύνου για τη δημόσια υγεία, σύμφωνα με τις συστάσεις και την κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών που εξέδωσε ο EMA (EMA, 2020).

Τα κύρια σημεία της 12ης Έκθεσης ESVAC για το 2021 αποτυπώνονται συνοπτικά στην Εικόνα 1.4.

Εικόνα 1.4. Κύρια σημεία της 12^{ης} Έκθεσης ESVAC για το 2021.



Πηγή : EMA Twelfth ESVAC Report for 2021 (EMA,2022)

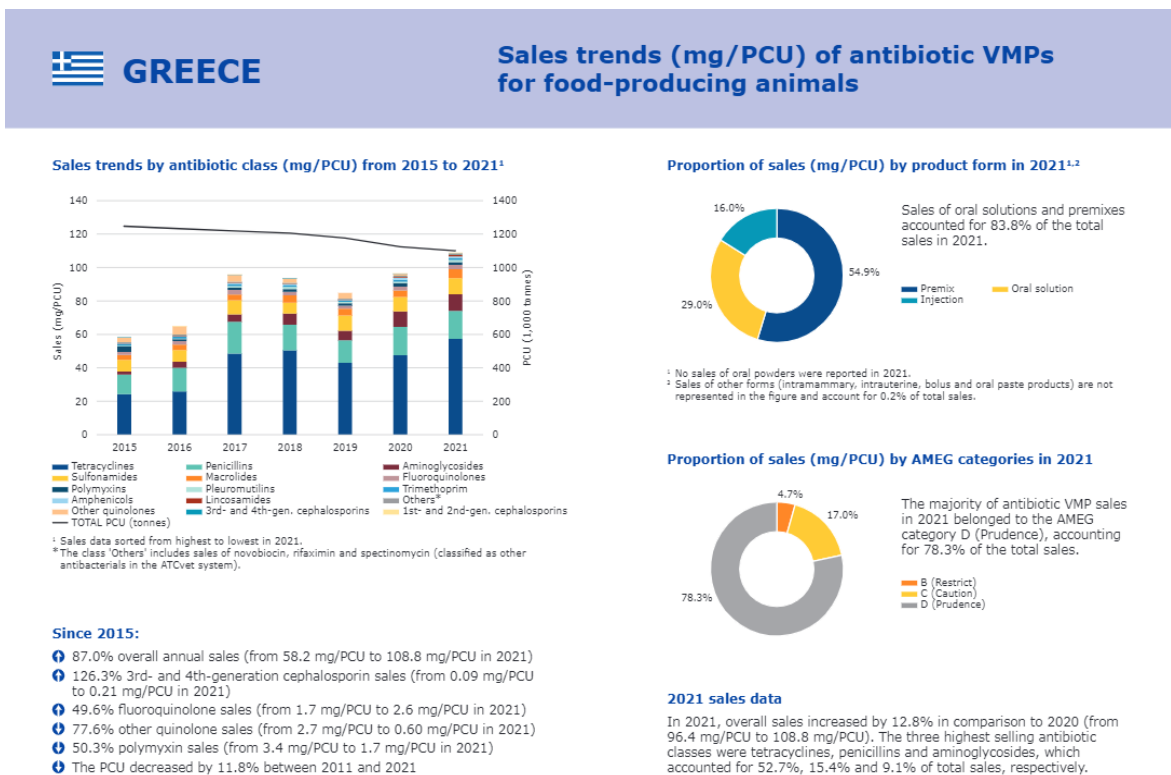
Όσον αφορά στις πωλήσεις/καταναλώσεις των αντιβιοτικών στην Ελλάδα το 2021, παρατηρείται μια αύξηση των συνολικών πωλήσεων της τάξης του 12,8% σε σχέση με το 2020, ενώ τα επίπεδα ανά κατηγορία ουσιών, φαίνεται να κυμαίνονται κοντά στον ευρωπαϊκό μέσο όρο, εκτός από τις τετρακυκλίνες, πενικιλίνες, σουλφοναμίδες και αμινογλυκοσίδες. Οι κατηγορίες των αντιβιοτικών με τις υψηλότερες πωλήσεις ήταν οι τετρακυκλίνες (52,7%), οι πενικιλίνες (15,4%) και οι αμινογλυκοσίδες (9,1%). Από τις συνολικές πωλήσεις, το μεγαλύτερο ποσοστό (78,3%) αντιπροσώπευαν αντιβιοτικά της χαμηλότερης κατηγορίας κινδύνου «κατηγορίας Δ- Σύνεση» (σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση AMEG/EMA), ακολουθούμενα με μεγάλη διαφορά από εκείνα της «κατηγορίας Γ-Προσοχή» (17%) και τέλος της «κατηγορίας Β-Περιορισμός» (4,7%).

Την περίοδο 2015-2021 παρατηρείται επίσης, μία σημαντική αύξηση των συνολικών πωλήσεων των αντιβιοτικών κατά 87%, γεγονός που ίσως να οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ιχθυοκαλλιέργεια, έναν τομέα που αντιπροσωπεύει ένα πολύ υψηλό ποσοστό της εγχώριας ζωικής παραγωγής. Η άνοδος της θερμοκρασίας των υδάτων λόγω της κλιματικής αλλαγής συνεπάγεται την επίμονη εμφάνιση ορισμένων ασθενειών που ταλανίζουν την ελληνική ιχθυοκαλλιέργεια, αυξάνοντας έτσι τη χρήση των αντιβιοτικών για την καταπολέμησή τους. Επιπλέον, η εσφαλμένη εκτίμηση (υποεκτίμηση) του συνολικού PCU της χώρας, εξαιτίας του μη συνυπολογισμού του συνολικού αριθμού των

ενήλικων αιγών στην Ελλάδα, μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την πραγματική κατάσταση. Δεδομένου ότι ο πληθυσμός των αιγοειδών αντιπροσωπεύει το 62,4%, τη συντριπτική δηλαδή πλειονότητα του PCU στη χώρα, εκ των οποίων πάνω από το 30% αποτελούν τα ενήλικα ζώα, η μη συμπερίληψη τους στον παραπάνω υπολογισμό οδηγεί σε πλασματική αύξηση των τιμών mg/PCU. Η ομάδα των πολυμυξινών (κολιστίνη) αντίθετα, την ίδια περίοδο, παρουσιάζει σημαντική πτωτική τάση κατά 50% περίπου.

Οι τάσεις στην Ελλάδα την περίοδο 2015-2021 απεικονίζονται στην παρακάτω Εικόνα 1.5.

Εικόνα 1.5.: Τάσεις των πωλήσεων, σε mg/PCU, αντιμικροβιακών φαρμάκων που προορίζονται για παραγωγικά ζώα στην Ελλάδα, την περίοδο 2015-2021 (EMA, 2022)



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

2. ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

2.1 Κατάλοιπα και μέγιστα επιτρεπτά όρια

Με τον όρο «κατάλοιπα φαρμακολογικά δραστικών ουσιών» σύμφωνα με τον Καν. (ΕΚ) 470/2009 ορίζονται «όλες οι φαρμακολογικά δραστικές ουσίες, εκφρασμένες σε mg/kg ή µg/kg βάρους νωπού προϊόντος, ανεξάρτητα από το αν πρόκειται για δραστικές ουσίες, έκδοχα ή προϊόντα αποδόμησης, και οι μεταβολίτες τους που παραμένουν στα τρόφιμα τα οποία παράγονται από ζώα»

Ουσιαστικά, είναι τα υπολείμματα των φαρμάκων, είτε οι μητρικές ουσίες είτε οι μεταβολίτες τους, που μπορούν να συσσωρευτούν στους ιστούς ή στα βρώσιμα μέρη των ζώων παραγωγής τροφίμων που έχουν υποβληθεί σε φαρμακευτική αγωγή.

Με στόχο την προστασία της δημόσιας υγείας, στην ΕΕ έχουν καθοριστεί ανώτατα όρια καταλοίπων (ΑΟΚ) των αντιβιοτικών στα ζωικά τρόφιμα σύμφωνα με τις «γενικά αναγνωρισμένες αρχές εκτίμησης της ασφάλειας», λαμβάνοντας υπόψη τους τοξικολογικούς κινδύνους, την περιβαλλοντική ρύπανση, καθώς και τις φαρμακολογικές και μικροβιολογικές επιδράσεις των καταλοίπων. Τα όρια αυτά εφαρμόζονται σε όλη την Ένωση και στην Ελλάδα.

Με τον όρο «ανώτατο όριο καταλοίπου» μιας ουσίας νοείται «η μέγιστη συγκέντρωση καταλοίπου αυτής της ουσίας σε ένα τρόφιμο παραγόμενο από ένα ζώο το οποίο έχει υποβληθεί σε φαρμακευτική αγωγή (εκφραζόμενη σε mg/kg ή σε µg/kg με βάση το βάρος του νωπού προϊόντος) η οποία θεωρείται νομίμως επιτρεπτή ή αναγνωρίζεται ως αποδεκτή εντός ή επί τροφίμου». Το όριο αυτό αναφέρεται «στον τύπο και την ποσότητα καταλοίπων που εκτιμάται ότι δεν συνεπάγονται τοξικολογικό κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία, όπως εκφράζονται με την αποδεκτή ημερήσια δόση (ADI)». Για τον καθορισμό των ανώτατων ορίων, λαμβάνονται επίσης υπόψη, η τεχνολογία των τροφίμων καθώς και άλλοι κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία. Η αποδεκτή ημερήσια δόση, σύμφωνα με τον ορισμό της EFSA, είναι «η εκτιμώμενη ποσότητα μιας ουσίας σε τρόφιμα ή πόσιμο νερό που μπορεί να καταναλώνεται καθημερινά για όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου χωρίς να παρουσιάζει αξιόλογο κίνδυνο για την υγεία του». Η ADI εκφράζεται συνήθως, σε

χιλιοστόγραμμα της ουσίας ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους (mg/kg) την ημέρα και εφαρμόζεται σε χημικές ουσίες όπως κτηνιατρικά φάρμακα, φυτοφάρμακα και πρόσθετα τροφίμων.

Η διαδικασία καθορισμού ΑΟΚ είναι συνεχής και δυναμική, καθώς λαμβάνει υπόψη επιστημονικές εκτιμήσεις που πραγματοποιούνται είτε από διεθνείς οργανισμούς (π.χ. Codex Alimentarius) είτε από τον EMA και την EFSA.

Στο πλαίσιο των διαδικασιών του Codex Alimentarius, η ΕΕ συμμετέχει ενεργά στην εκπόνηση διεθνών προτύπων όσον αφορά στον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα το υψηλό επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας στην Ένωση. Με τη συμβολή αυτή της ΕΕ ενισχύεται η συνοχή και η ομοιογένεια μεταξύ των ορίων καταλοίπων που ισχύουν στην Ένωση με αυτά των διεθνών προτύπων.

Στον Πίνακα 1 του παραρτήματος του Καν. (ΕΕ)37/2010 αναφέρονται οι επιτρεπόμενες αντιμικροβιακές ουσίες και τα ανώτατα όρια καταλοίπων τους στους ζωικούς ιστούς/προϊόντα-στόχους, καθώς και τυχόν περιορισμοί στη χρήση τους όπως π.χ. η αμοξυκιλλίνη απαγορεύεται για χρήση σε πτηνά (ή ψάρια) που παράγουν αυγά για τη διατροφή του ανθρώπου ή η δοξυκυκλίνη απαγορεύεται για χρήση σε ζώα που παράγουν γάλα ή αυγά για τη διατροφή του ανθρώπου. Όταν στον παραπάνω Πίνακα δεν αναφέρονται όρια μιας ουσίας σε ένα είδος ζώου ή προϊόντος ουσιαστικά σημαίνει ότι αυτή η ουσία δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιείται στο συγκεκριμένο είδος ζώου από το οποίο θα παραχθεί το συγκεκριμένο προϊόν όπως π.χ. η διυδροστρεπτομυκίνη στα ψάρια δεν έχει ανώτατο όριο συνεπώς, η χρησιμοποίησή της σε αυτά δεν επιτρέπεται.

Στον Πίνακα 2 του ίδιου κανονισμού, αναφέρονται επίσης, οι ουσίες για τις οποίες δεν έχουν καθοριστεί ανώτατα όρια καταλοίπων και ταξινομούνται ως απαγορευμένες ουσίες για χρήση τους στα ζώα παραγωγής τροφίμων. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά νιτροφουράνια και χλωραμφαινικόλη.

2.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την παρουσία καταλοίπων

Διάφοροι παράγοντες μπορεί να επιδράσουν στην εμφάνιση καταλοίπων αντιβιοτικών στα τρόφιμα (κρέας, αυγά, γάλα, ψάρια, μέλι). Ένας σημαντικός παράγοντας είναι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των δραστικών ουσιών. Έτσι, κάποια φάρμακα μεταβολίζονται και απεκκρίνονται γρήγορα μετά τη χορήγηση τους στα ζώα, ενώ άλλα μπορεί να δρουν με αργότερο ρυθμό και να παραμένουν στους ιστούς ή στις απεκκρίσεις

των ζώων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης, το σημείο χορήγησης, η οδός χορήγησης, η διάρκεια της θεραπείας, και η δοσολογία των φαρμακευτικών ουσιών (Aiello et al, 2016). Άλλοι παράγοντες που πιθανώς να επηρεάζουν τα επίπεδα καταλοίπων στο γάλα, το κρέας, τα αυγά και άλλους βρώσιμους ιστούς είναι η φυλή, η ηλικία, το φύλο και η κατάσταση της υγείας του ζώου (εγκυμοσύνη, ασθένεια) (Rana et al, 2019).

Για παράδειγμα στο γάλα, η παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών φαίνεται να επηρεάζεται από παράγοντες όπως, η δοσολογία και η κατηγορία/τύπος του αντιβιοτικού που χρησιμοποιείται, η οδός χορήγησης του αντιβιοτικού (ενδομαστικά ή ενέσιμα), η ποσότητα γάλακτος που παράγεται από τον μαστικό αδένα, το χρονικό διάστημα μεταξύ της αγωγής και αρμέγματος (χρόνος αναμονής), την απορρόφηση του αντιβιοτικού από τον μαστικό αδένα αλλά και ατομικούς παράγοντες.

Στα ψάρια σημαντικός παράγοντας μεταβολισμού και αποδόμησης των φαρμάκων είναι η θερμοκρασία του νερού συνεπώς, οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας επηρεάζουν την παρουσία ή μη καταλοίπων αντιβιοτικών στους ιστούς των ψαριών.

Η παρουσία καταλοίπων στα τρόφιμα μπορεί να οφείλεται επίσης, σε ακούσια ή διασταυρούμενη επιμόλυνση των τροφών στους βοσκότοπους ή στους μύλους ζωοτροφών κατά την παρασκευή τους, σε επιμόλυνση μέσω της κοπριάς και της στρωμνής από ζώα που έχουν λάβει φαρμακευτική αγωγή ή του πόσιμου νερού επιμολυσμένου με αντιβιοτικά, εξαιτίας ελλιπούς καθαρισμού του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται στις εκτροφές (Rana et al, 2019).

Ωστόσο, η αλόγιστη ή/και η υπερβολική χρήση των αντιβιοτικών ειδικά όταν αυτά χρησιμοποιούνται εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας τους (*off label*) ή όταν δεν τηρούνται οι απαιτούμενοι χρόνοι αναμονής από την τελευταία χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής μέχρι την παραγωγή του τροφίμου, αυξάνουν τον κίνδυνο παρουσίας καταλοίπων σε ένα τρόφιμο. Ιδιαίτερα, όταν πρόκειται για παράνομη αγωγή είτε λόγω χορήγησης μη επιτρεπόμενων φαρμάκων είτε απαγορευμένων ουσιών. Σπουδαίο ρόλο για την αποτροπή εμφάνισης καταλοίπων στα τρόφιμα έχει η τήρηση των ενδεδειγμένων χρόνων αναμονής των φαρμάκων. Στην περίπτωση χρήσης κάποιου φαρμάκου «*off label*», το οποίο δεν έχει χρόνο αναμονής για ένα είδος ζώου τότε ο ελάχιστος χρόνος αναμονής αντίστοιχα, για τα αυγά και το γάλα είναι 7 ημέρες, για το

κρέας πουλερικών και θηλαστικών είναι 28 ημέρες και για τα ψάρια είναι 500 βαθμοημέρες, μετά την αγωγή με αντιβιοτικά.

Παρόλα αυτά, αναφέρεται σε μελέτες ότι η θερμική επεξεργασία των τροφίμων (παστερίωση, αποστείρωση, βρασμός, μαγείρεμα, ψήσιμο) επηρεάζει την παρουσία υπολειμμάτων των διάφορων τύπων αντιβιοτικών, μειώνοντας σε διαφορετικό βαθμό τα υπολείμματα αυτών στα τρόφιμα (Laszlo et al, 2018). Άλλες μελέτες δείχνουν ότι, η συγκέντρωση ορισμένων αντιβιοτικών, όπως οι σουλφοναμίδες, οι τετρακυκλίνες (τετρακυκλίνη και οξυτετρακυκλίνη) και τα μακρολίδια σε ζωικά προϊόντα, μειώνεται μετά από θερμική επεξεργασία, είτε μέσω εξάτμισης, συναπόσταξης ή/και θερμικής αποικοδόμησης. Οι διαδικασίες ζύμωσης, το pH και οι διαφορετικοί χρόνοι αποθήκευσης αναφέρεται επίσης, ότι επιδρούν στα επίπεδα ορισμένων πενικιλινών, μειώνοντας τη συγκέντρωση υπολειμμάτων κλοξακιλίνης και οξακιλίνης (Rana et al, 2019).

2.3 Έλεγχος καταλοίπων στην ΕΕ

Η στρατηγική για την προστασία του καταναλωτή και την αποφυγή παρουσίας καταλοίπων αντιβιοτικών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης βασίζεται, κυρίως στην πρόληψη της παρουσίας καταλοίπων ποικίλων αντιμικροβιακών ουσιών στο γάλα, κρέας, αυγά, μέλι, ψάρια και λοιπά προϊόντα υδατοκαλλιέργειας που προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση. Τα «εργαλεία» που αναπτύχθηκαν για το σκοπό αυτό αφορούν τόσο τους κτηνιάτρους που συνταγογραφούν και είναι υπεύθυνοι για την υγεία και ευζωία των ζώων, όσο και τους εκτροφείς των παραγωγικών ζώων. Το πιο σημαντικό είναι η ορθή διαχείριση της υγείας των ζώων με την εφαρμογή των κανόνων καλής γεωργικής πρακτικής και βιοασφάλειας (καθαρό και υγιές περιβάλλον, καλή διατροφή για την κάλυψη των αναγκών ανάπτυξης, συντήρησης και γαλουχίας) και των προγραμμάτων υγείας (πχ. εμβολιασμοί) των κοπαδιών που διατηρούν τα ζώα υγιή και παραγωγικά. Επιπλέον, πολύ σημαντικά είναι η χορήγηση μόνον εγκεκριμένων φαρμάκων στα ζώα, μόνον με κτηνιατρική συνταγή, η ορθολογική χρήση αυτών (ενδεδειγμένη δοσολογία, οδός χορήγησης, χρόνος αναμονής) και η ταυτοποίηση των ζώων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, η καταγραφή των θεραπειών στα μητρώα φαρμακευτικής αγωγής και οι αυτοέλεγχοι στην εκτροφή για ανίχνευση καταλοίπων.

Στην ΕΕ συνεπώς και στην Ελλάδα εφαρμόζεται υποχρεωτικά ένα «πρόγραμμα παρακολούθησης και ελέγχου των καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων και άλλων

επιβλαβών χημικών ουσιών στα ζώα ζώα και στα προϊόντα τους», συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, με σκοπό την ασφάλεια των παραγόμενων τροφίμων και την προστασία της δημόσιας υγείας.

Η εφαρμογή αυτού του προγράμματος πραγματοποιείται σε ετήσια βάση σύμφωνα με την Ενωσιακή νομοθεσία⁷. Στη χώρα μας, το πρόγραμμα ελέγχου καταλοίπων εφαρμόζεται επιπλέον, σύμφωνα με το Π.Δ.259/1998 (Α'191) και εγκρίνεται κάθε χρόνο από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Αποτελεί δε, απαραίτητη προϋπόθεση για το ενδοκοινοτικό εμπόριο των τροφίμων ζωικής προέλευσης και τις εξαγωγές τους προς τρίτες χώρες (απαγόρευση διακίνησης και εξαγωγών προϊόντων).

Το πρόγραμμα ελέγχου καταλοίπων αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για τον έλεγχο όλων των ειδών ζώων παραγωγής τροφίμων (βοοειδή, αιγοπρόβατα, χοίροι, πτηνά, ψάρια, κουνέλια, συμπεριλαμβανομένων των εκτρεφόμενων και άγριων θηραμάτων) και όλων των προϊόντων ζωικής προέλευσης (κρέας, αυγά, γάλα, προϊόντα υδατοκαλλιέργειας και μέλι) σε επίπεδο πρωτογενούς παραγωγής (πριν την πρώτη μεταποίηση των τροφίμων). Εστιάζει, στον έλεγχο συγκεκριμένων ομάδων καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων και φυτοφαρμάκων, με στόχο τον εντοπισμό και την αποτροπή ενδεχόμενης παράνομης χρήσης απαγορευμένων ή και επιτρεπόμενων ουσιών, καθώς και την καταχρηστική χρήση των επιτρεπόμενων ουσιών.

Ειδικότερα, ελέγχονται αντιβιοτικά, ορμόνες, απαγορευμένες φαρμακευτικές ουσίες (π.χ. νιτροφουράνια, χλωραμφαινικόλη, χρωστικές, δαψόνη), κοκκιδιοστατικά, υπολείμματα παρασιτοκτόνων γεωργικών φαρμάκων, βιοκτόνων κ.α.

Για την ασφάλεια των παραγόμενων προϊόντων δίνεται ιδιαίτερο βάρος στον έλεγχο των καταλοίπων αντιβιοτικών. Για αυτό το σκοπό, εξετάζονται στοχοθετημένα δείγματα από την πρωτογενή παραγωγή τροφίμων για όλες τις κατηγορίες των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στα ζώα παραγωγής τροφίμων, επιτρεπόμενες και απαγορευμένες, σύμφωνα με τις συστάσεις του αρμόδιου Ευρωπαϊκού Εργαστηρίου Αναφοράς (EURL-ANSES-FOUGERES). Οι κυριότερες ουσίες που ελέγχονται ανά ομάδα/κατηγορία ουσιών

⁷ Μέχρι και το 2022 η εφαρμογή του προγράμματος ελέγχου καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων και άλλων ουσιών στα ζώα ζώα και στα προϊόντα τους ήταν βάσει της οδηγίας 96/23/EK και τον κανονισμό(ΕΕ) 2017/625. Από το 2023, το πρόγραμμα εφαρμόζεται σύμφωνα με τους κανονισμούς (ΕΕ) 2022/1644 και 2022/1646.

στα διάφορα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων/προϊόντων αναφέρονται ενδεικτικά στον Πίνακα 2.1. Οι ομάδες ουσιών περιλαμβάνονται στο παράρτημα Ι του Καν. (ΕΕ) 2022/1644.

Πίνακας 2.1. Κυριότερες αντιμικροβιακές ουσίες που ελέγχονται για κατάλοιπα ανά ομάδα/κατηγορία ουσιών στα διάφορα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων και προϊόντων στην ΕΕ

Ομάδα ουσιών / Κατηγορία αντιμικροβιακών	Ουσίες	Είδη ζώων/προϊόντων που ελέγχονται
A2 (πρώην A6)- Απαγορευμένες ουσίες	Chloramphenicol	Βοοειδή, χοίροι, πουλερικά, ιπποειδή, κουνέλια, αιγοπρόβατα, υδατοκαλλιέργεια, εκτρεφόμενα θηράματα, αυγά, γάλα, μέλι
	Nitrofurans : Furazolidone (AOZ); Furaltidone (AMOZ); Nitrofurazone (SEM); Nitrofurantoin (AHD); Nifursol (DNSAH)	Βοοειδή, χοίροι, πτηνά, ιπποειδή, κουνέλια, αιγοπρόβατα, υδατοκαλλιέργεια, εκτρεφόμενα θηράματα, αυγά, γάλα, μέλι
	Nitroimidazoles: dimetridazole, metronidazole, ipronidazole, ronidazole (and the hydroxy-metabolites HMMNI and MNZOH)	Βοοειδή, χοίροι, πτηνά, ιπποειδή, κουνέλια, αιγοπρόβατα, υδατοκαλλιέργεια, εκτρεφόμενα θηράματα, αυγά, γάλα, μέλι
	Dapsone	Βοοειδή, χοίροι, πτηνά, ιπποειδή, κουνέλια, αιγοπρόβατα, υδατοκαλλιέργεια, εκτρεφόμενα θηράματα, γάλα
A3 – Μη εγκεκριμένες αντιμικροβιακές ουσίες (δεν επιτρέπεται η χρήση τους στα ζώα)	Quinoxalines (πρώην B2f): Carbadox (QCA metabolite); Carbadox (DCBX additional metabolite) Olaquinox (MQCA metabolite); Άλλα αντιβιοτικά: Josamycin, Norfloxacin, Fumagillin, Amikacin, Azythromycin κ.α	Βοοειδή, χοίροι, πουλερικά, ιπποειδή, κουνέλια, αιγοπρόβατα, υδατοκαλλιέργεια, εκτρεφόμενα θηράματα, αυγά, γάλα, μέλι
	Dyes (χρωστικές) (πρώην B3e): - Malachite Green (MG and its Metabolite LMG) - Crystal Violet (CV and its metabolite LCV) - Brilliant Green (BG and its metabolite LBG)	Προϊόντα υδατοκαλλιέργειας
Επιτρεπόμενες αντιμικροβιακές ουσίες της ομάδας B1a		
Aminoglycosides	Apramycin Dihydrostreptomycin & Streptomycin Gentamicin Kanamycin Neomycin Paromomycin	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, υδατοκαλλιέργεια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα (στο μέλι μόνο Dihydrostreptomycin & Streptomycin)
Beta-lactams: Penicillins	Penicillin-G (Benzylpenicillin); Amoxicillin; Ampicillin; Oxacillin; Cloxacillin; Dicloxacillin; Nafcillin	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, υδατοκαλλιέργεια,

	Penicillin-V (Phenoxymethylpenicillin)	ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, γάλα, αυγά Η Pen-V μόνο χοίροι, πτηνά, αυγά εκτρεφόμενα θηράματα)
Beta-lactams: Cephalosporins	Cefacetrile; Cefalexin; Cefalonium; Cefazolin; Cefoperazone; Cefquinome; Cephapirin & Desacetylcephapirin; Ceftiofur & Desfuroylceftiofur;	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, υδατοκαλλιέργεια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, γάλα, αυγά, μέλι
Macrolides and Lincosamides	3-O-Acetyltylosin, Erythromycin A, Gamithromycin, Neospiramycin, Pirlimycin, Spiramycin, Tildipirosin, Tilmicosin, Tulathromycin, Tylosin A, Tylvalosin, Lincomycin	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, υδατοκαλλιέργεια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, γάλα, αυγά, μέλι
Quinolones	Ciprofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Enrofloxacin, Flumequine, Marbofloxacin, Nalidixic acid, Oxolinic acid, Sarafloxacin	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, υδατοκαλλιέργεια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, γάλα
Sulfonamides	Sulfamethazine; Sulfapyridine; Sulfamerazine; Sulfadiazine; Sulfachloropyrazine; Sulfaquinoxaline; Sulfadimethoxine; Sulfamonomethoxine; Sulfathiazole; Sulfamethoxyipyridazine; Sulfamethoxazole; Sulfadoxine; Sulfisoxazole; Sulfamethizole; Sulfaguanidine; Sulfacetamide; Sulfameter; Sulfachloropyridazine; Sulfanilamide; Sulfamoxole;	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, υδατοκαλλιέργεια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, γάλα, αυγά, μέλι
Tetracyclines	Chlortetracycline and its 4-epimer, Oxytetracycline and its 4-epimer, Tetracycline and its 4-epimer, Doxycycline	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, υδατοκαλλιέργεια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, γάλα, αυγά, μέλι
Amphenicols	Flofenicol & Florfenicol amine, Thiamphenicol	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, υδατοκαλλιέργεια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, γάλα
Polymyxins	Colistin A & B	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, πτηνά, υδατοκαλλιέργεια, κουνέλια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, αυγά και γάλα
Other Antibacterials	Trimethoprim, , Rifaximin, Novobiocin, Baquiloprim, Bacitracin A, Tiamulin, 8-alpha-OH-mutiline, Valnemulin, Virginiamycin M & S	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, κουνέλια, ιπποειδή, εκτρεφόμενα θηράματα, Γάλα (μόνο trimethoprim, colistins A & B, Rifaximin, Novobiocin, Baquiloprim, Bacitracin A)

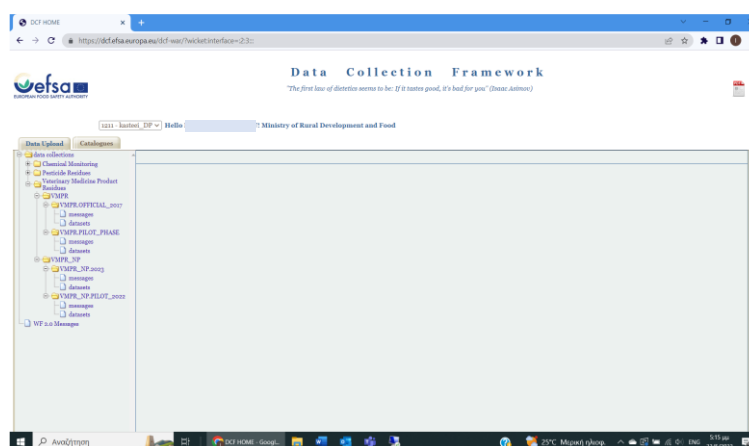
Ο εργαστηριακός έλεγχος για την ανίχνευση καταλοίπων των παραπάνω ουσιών βασίζεται σε διεθνή πρότυπα αναλυτικών μεθόδων (ISO/IEC17025) και πραγματοποιείται μέσω ενός δικτύου επίσημων εργαστηρίων που έχουν εγκριθεί και διαπιστευθεί για το σκοπό αυτό

(Καν. (ΕΕ) 2017/625)). Οι εργαστηριακές αναλύσεις διενεργούνται με επικυρωμένες και διαπιστευμένες μεθόδους για τη διασφάλιση της ποιότητας και των επιδόσεων των αναλυτικών μεθόδων.

Οι μέθοδοι ανάλυσης που χρησιμοποιούνται ανάλογα με την κατηγορία και τον βαθμό εξειδίκευσης ταυτοποίησης των ουσιών όσον αφορά τις μεθόδους διαλογής «screening» διακρίνονται σε «μη ειδικές μεθόδους» (π.χ. τεχνική αναστολής ανάπτυξης των βακτηρίων), σε «ημι-ειδικές μεθόδους» (π.χ. ELISA, Charm II Test, Biosensor) και σε «ειδικές μεθόδους» (χημικές μέθοδοι π.χ. HPLC-DAD, HPLC-FLD, LC-MS, GC-MS, LC-MS/MS και LC-HRMS). Οι ειδικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται και ως επιβεβαιωτικές μέθοδοι (confirmation) για την επιβεβαίωση της παρουσίας συγκεκριμένων ουσιών (αναλυτών) και τον, με ακρίβεια υπολογισμό, ακόμα και της ελάχιστης συγκέντρωσης τους σε ένα δείγμα. Με τη βοήθεια της τεχνολογίας αναπτύσσονται ολοένα βελτιωμένες ποιοτικές και ποσοτικές μέθοδοι για την ανίχνευση καταλοίπων αντιβιοτικών με μεγαλύτερη εξειδίκευση και ακρίβεια (Gaudin, 2020; Wang et al, 2021).

Τα αποτελέσματα των επισήμων ελέγχων των προγραμμάτων επιτήρησης των ευρωπαϊκών χωρών της ΕΕ υποβάλλονται κάθε χρόνο ηλεκτρονικά σε μία ειδική πλατφόρμα της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA), η οποία συνιστά ένα προηγμένο ηλεκτρονικό σύστημα συλλογής δεδομένων (Εικόνα 2.1).

Εικόνα 2.1. Ηλεκτρονικό σύστημα συλλογής δεδομένων της EFSA



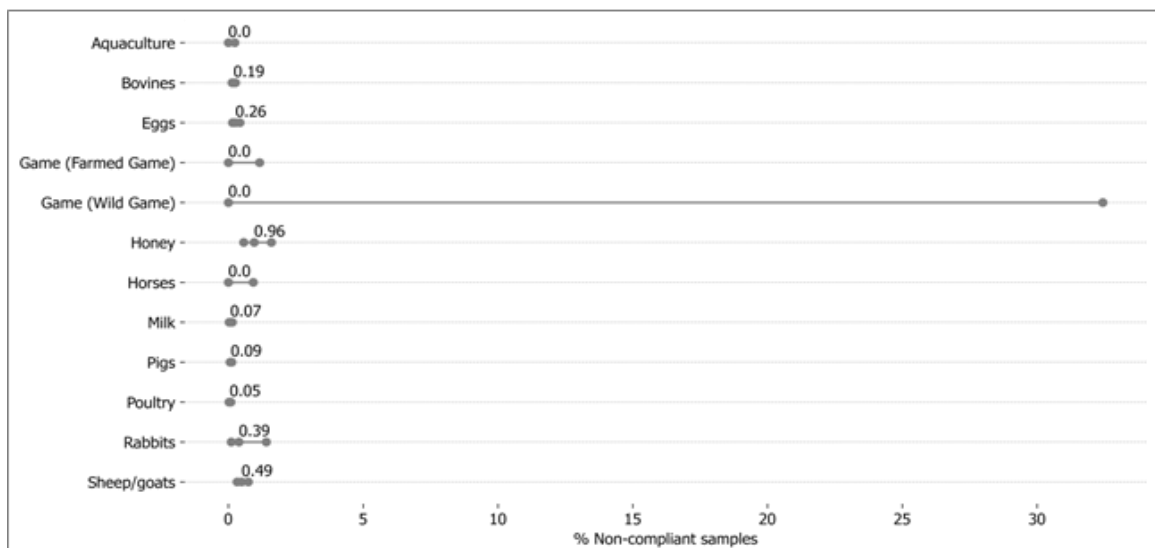
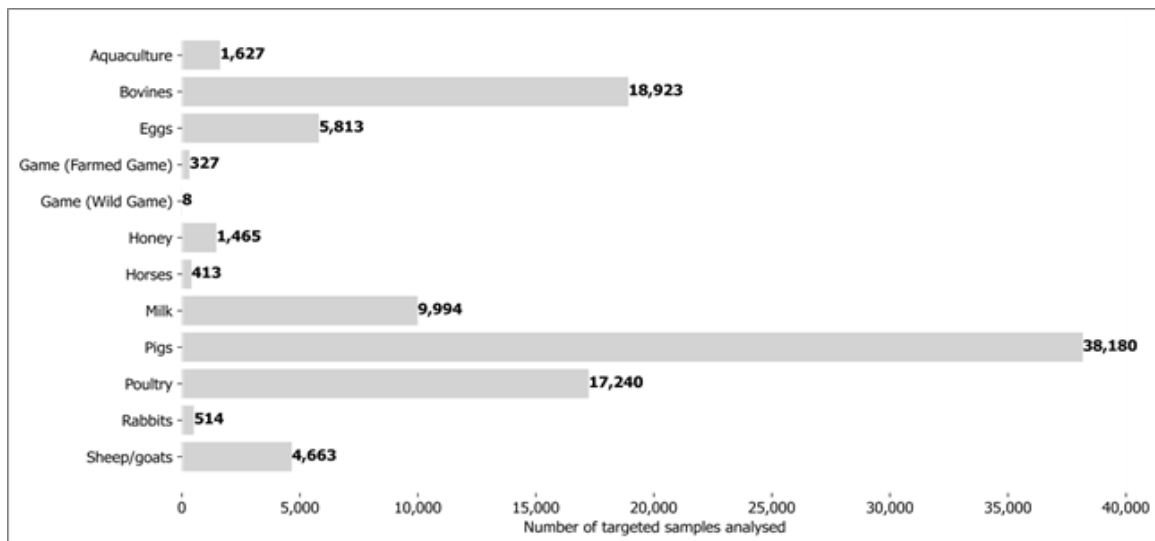
Πηγή : Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων

Πρόσφατα, το Φεβρουάριο του 2023, η EFSA δημοσίευσε την Έκθεση με τα «αποτελέσματα της παρακολούθησης των καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων και άλλων ουσιών στα ζώα ζώντα ζώα και στα προϊόντα τους για το 2021». Σύμφωνα με την έκθεση

αυτή, από τα 99.167 στοχευμένα δείγματα που αναλύθηκαν συνολικά το 2021 για αντιβιοτικά (ομάδα B1), σε επίπεδο ΕΕ/ΕΟΧ, βρέθηκαν 139 μη συμμορφούμενα δείγματα, ποσοστό 0,14%. Η υψηλότερη συχνότητα μη συμμορφούμενων δειγμάτων παρατηρήθηκε στο μέλι (0,96%) (Γράφημα 2.1).

Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων κατά τα έτη 2017, 2018 2019, 2020 και 2021, όσον αφορά στον έλεγχο καταλοίπων αντιβιοτικών, παρατηρείται συνολικά ένα σταθερά χαμηλό ποσοστό μη συμμορφώσεων (EFSA, 2023).

Γράφημα 2.1. Συνολικός αριθμός στοχευμένων δειγμάτων ανά είδος/προϊόντος που συλλέχθηκαν σε επίπεδο ΕΕ/ΕΟΧ και το ποσοστό των μη συμμορφώσεων για το 2021



Πηγή : EFSA Report for 2021 (EFSA, 2023)

Σύμφωνα με τα στοιχεία της ίδιας έκθεσης, όσον αφορά στις απαγορευμένες αντιμικροβιακές ουσίες (ομάδα A6), αναλύθηκαν 99.208 στοχευμένα δείγματα και

βρέθηκαν 27 μη συμμορφούμενα δείγματα, ποσοστό 0,03%. Συνολικά, υπήρξαν 11 μη συμμορφούμενα αποτελέσματα για χλωραμφαινικόλη, 11 για νιτροφουράνια και 5 για νιτροιμιδαζόλια (Πίνακας 2.2). Όσον αφορά στις χρωστικές (π.χ. πράσινο του μαλαχίτη) (ομάδας B3e), η χρήση των οποίων δεν επιτρέπεται στα ζώα παραγωγής τροφίμων, αναφέρθηκαν 7 μη συμμορφούμενα δείγματα στην υδατοκαλλιέργεια, ποσοστό 0,34%, σχεδόν το ήμισυ σε σύγκριση με το 2020 (1,09%).

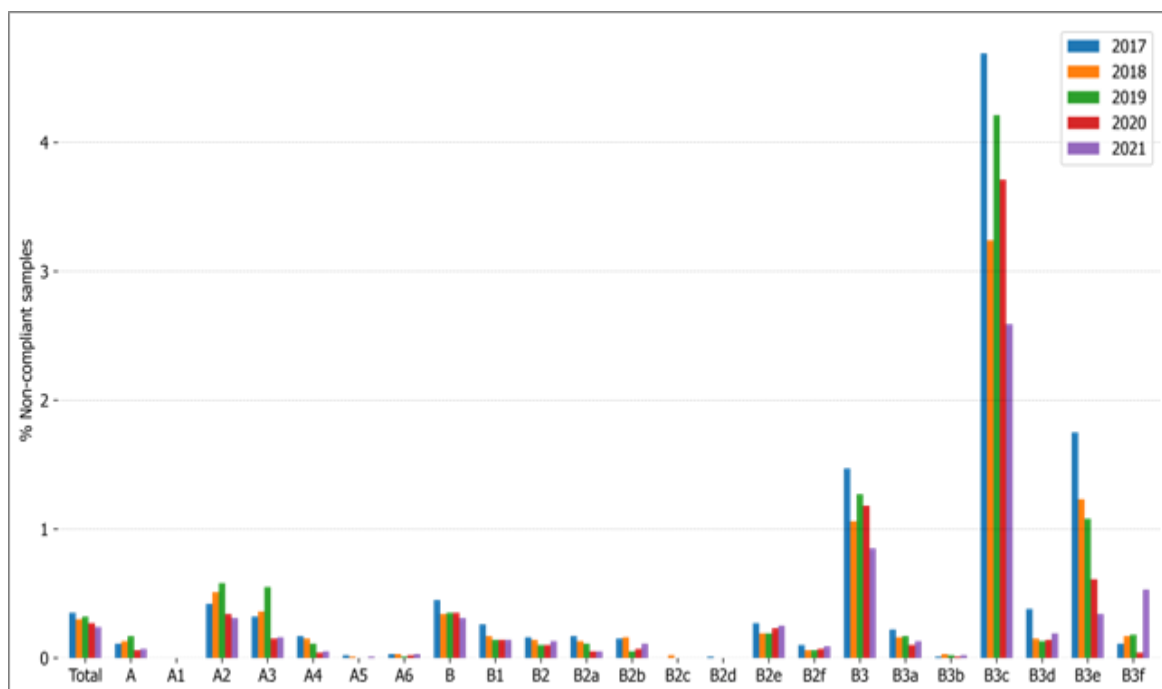
Πίνακας 2.2. Μη συμμορφώσεις για τις απαγορευμένες ουσίες της ομάδας A6, σε επίπεδο ΕΕ/ΕΟΧ, για το 2021

Residue Definition	Species/Product	Number of non-compliant results
AMOZ (5-methylmorpholino-3-amino-2-oxazolidone)	Poultry	3
AOZ (3-amino-2-oxazolidone)	Honey	1
Chloramphenicol	Bovines	1
Chloramphenicol	Horses	1
Chloramphenicol	Milk	3
Chloramphenicol	Pigs	3
Chloramphenicol	Poultry	3
Dimetridazole	Poultry	1
Furaltadone	Poultry	1
Metronidazole	Eggs	4
SEM (semicarbazide)	Bovines	4
SEM (semicarbazide)	Milk	1
SEM (semicarbazide)	Sheep/goats	1

Πηγή : EFSA Report for 2021 (EFSA, 2023)

Συμπερασματικά, το συνολικό ποσοστό των μη συμμορφούμενων δειγμάτων το 2021 για όλες τις ουσίες που εξετάζονται, ανεξάρτητα από το τύπο δειγματοληψίας, ήταν 0,17% και ήταν συγκρίσιμο με τα προηγούμενα 12 χρόνια (0,19%-0,37%). Μικρή αύξηση παρατηρήθηκε στον αριθμό των αναφερόμενων δειγμάτων, 621.205 το 2021 έναντι 620.758 το 2020. Όσον αφορά τα στοχευμένα δείγματα το 2021, για όλες τις ουσίες που εξετάζονται, το συνολικό ποσοστό των μη συμμορφούμενων ήταν 0,24% επίσης χαμηλότερο σε σύγκριση με τα προηγούμενα 4 χρόνια (0,27%-0,35%) (Γράφημα 2.2).

Γράφημα 2.2. Ποσοστό μη συμμορφούμενων δειγμάτων σε σχέση με το συνολικό αριθμό στοχευμένων δειγμάτων που αναλύθηκαν ανά ομάδα ουσιών την περίοδο 2017-2021 στην ΕΕ/ΕΟΧ.



Πηγή : EFSA Report for 2021 (EFSA, 2023)

Στην Ελλάδα επίσης, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στον έλεγχο καταλοίπων αντιβιοτικών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης και σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων (ΥΠΑΑΤ-ΠΟΕΣΕ) και της EFSA, προκύπτει ότι ο συνολικός αριθμός των στοχευμένων δειγμάτων στα οποία ανιχνεύεται η παρουσία καταλοίπων διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα (< 0,5%) κατά τα έτη 2017-2021. Ιδιαίτερα για το έτος 2021 παρατηρείται μία ελαφρά αύξηση στο ποσοστό των μη συμμορφούμενων δειγμάτων σε σύγκριση με τα έτη 2019 και 2020, αλλά μικρότερο από τα έτη 2017 και 2018, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.3.

Πίνακας 2.3. Συγκεντρωτικά στοιχεία με τον αριθμό των μη συμμορφούμενων δειγμάτων και το ποσοστό μη συμμόρφωσης ανά ομάδα αντιμικροβιακών ουσιών στην Ελλάδα, την περίοδο 2017-2021

Έτος ελέγχου	Συνολικός αριθμός στοχευμένων δειγμάτων για ανίχνευση καταλοίπων αντιμικροβιακών ουσιών (A6, B1, B3e)	Αριθμός μη συμμορφούμενων δειγμάτων	Ομάδες ουσιών που ανιχνεύθηκαν	Ποσοστό % μη συμμορφώσεων
2017	1530	7	B1 (6 δείγματα) και A6 (1 δείγμα)	0,45
2018	1494	8	B1	0,53
2019	1641	3	B1	0,18
2020	1364	3	B1	0,21

2021	1458	6	B1	0,41
------	------	---	----	------

Πηγή: Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων

Αναλυτικά, ο αριθμός των μη συμμορφούμενων δειγμάτων ανά ομάδα ουσιών και ανά είδος ζώου/προϊόντος για την περίοδο 2017-2021, δίνεται στον Πίνακα 2.4.

Πίνακας 2.4. Αναλυτικά στοιχεία σχετικά με τον αριθμό των μη συμμορφούμενων δειγμάτων ανά ομάδα ουσιών και κατάλοιπο που ανιχνεύθηκε στα διάφορα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων/προϊόντων στην Ελλάδα, την περίοδο 2017-2021

Έτος ελέγχου	Ομάδα ουσιών	Κατάλοιπο που ανιχνεύθηκε	Είδος ζώου/ προϊόντος	Αριθμός μη συμμορφούμενων δειγμάτων
2017	A6	Nitrofurans : AMOZ (5-methylmorpholino-3-amino-2-oxazolidone)	Προϊόντα ιχθυοκαλλιέργειας	1
	B1	Dihydrostreptomycin	Βοοειδή	1
		Chlortetracyclin	Χοίροι	1
		Sulfadimidine	Χοίροι	2
		Enrofloxacin	Αυγά	2
2018	B1	Dihydrostreptomycin	Πρόβατα	1
		Doxycycline	Χοίροι	2
		Enrofloxacin	Πτηνά	1
		Oxytetracycline	Γάλα	1
		Oxytetracycline	Μέλι	1
		Sulfadiazine	Μέλι	1
		Sulfadimidine	Μέλι	1
2019	B1	Dihydrostreptomycin	Πρόβατα	1
		Oxytetracycline	Μέλι	2
2020	B1	Dihydrostreptomycin	Πρόβατα	1
		Chlortetracyclin	Χοίροι	2
2021	B1	Dihydrostreptomycin	Πρόβατα	3+1*
		Doxycycline	Πουλερικά	1
		Oxytetracycline	Πρόβατα	2+1*

*Αφορά σε ύποπτη δειγματοληψία

Πηγή: Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων

Γενικά, από τα παραπάνω στοιχεία διαπιστώνεται ότι τόσο σε επίπεδο ΕΕ όσο και στην Ελλάδα τα παραγόμενα ζωικά προϊόντα χαρακτηρίζονται από υψηλό επίπεδο ποιότητας και ασφάλειας, δεδομένου ότι η παρουσία των αντιβιοτικών σε αυτά διατηρούνται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Οι προσπάθειες για τη συνετή χρήση των αντιβιοτικών και τον περιορισμό αυτών στα ζώα δείχνουν να επιφέρουν αποτελέσματα. Ωστόσο, χρειάζονται συνεχείς προσπάθειες ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της ορθολογικότερης χρήσης των αντιβιοτικών και της μεγαλύτερης μείωσης χρησιμοποίησής τους στα ζώα και εν τέλει την παντελή απουσία υπολειμμάτων τους στα παραγόμενα τρόφιμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

3. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

3.1 Υπολείμματα αντιβιοτικών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης και μικροβιακή αντοχή

Η παρουσία υπολειμμάτων αντιβιοτικών στα τρόφιμα συνιστά σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Μολονότι πολλά από τα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά είναι σχετικά μη τοξικά ακόμη και σε υψηλές συγκεντρώσεις, ορισμένα αντιβιοτικά έχει αναφερθεί σε μελέτες ότι δύναται να προκαλέσουν σοβαρές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία (Gaudin 2020). Οι επιπτώσεις μπορεί να είναι άμεσες από την έκθεση του ατόμου στα αντιβιοτικά όπως είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργίες), διαταραχές της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, ηπατοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα, καργινογένεση, μεταλλαξιογένεση, τοξίκωση του μυελού των οστών και επιπτώσεις στην αναπαραγωγή (Treiber et al 2021). Η μακροχρόνια και συνεχής έκθεση του ανθρώπου σε αντιβιοτικά μπορεί επίσης, να επιφέρει έμμεσες συνέπειες στην υγεία μέσω του κινδύνου ανάπτυξης της μικροβιακής αντοχής (Chen et al 2019).

Η ανάπτυξη και η μετάδοση της μικροβιακής αντοχής αποτελεί ένα σύνθετο και πολυπαραγοντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο.

Ο ρόλος της χρήσης των αντιβιοτικών στα ζώα και στους ανθρώπους έχει γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία. Είναι γεγονός, ότι η υπερβολική και αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα παραγωγής τροφίμων οδηγεί σε επιλογή ανθεκτικών βακτηρίων, ανάπτυξη και μετάδοση γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ των μικροβίων και επηρεάζει την εμφάνιση μικροβιακής αντοχής στον άνθρωπο.

Η αντοχή των παθογόνων μικροβίων στα αντιβιοτικά σε ανθρώπους και ζώα έχει ως αποτέλεσμα την κακή ανταπόκριση στη θεραπεία με αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση μιας ασθένειας με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία (Tang et al, 2017).

Τα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στα ζώα ανήκουν στις ίδιες κατηγορίες αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στους ανθρώπους όπως οι πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, τετρακυκλίνες, μακρολίδια, κινολόνες, αμινογλυκοσίδες, πολυμυξίνες κ.α. Επομένως, τα ζώα μπορεί να αναπτύξουν βακτήρια ανθεκτικά σε αντιβιοτικά τα οποία χρησιμοποιούνται ενάντια σε λοιμώξεις που προσβάλλουν τον άνθρωπο. Πολλά γνωστά

αντιβιοτικά δεν είναι πλέον αποτελεσματικά για τη θεραπεία κοινών λοιμώξεων στον άνθρωπο όπως πνευμονία, σαλμονέλωση και φυματίωση (WHO, 2020).

Η παρουσία υπολειμμάτων αντιβιοτικών στα τρόφιμα που καταναλώνονται ευρέως από τον άνθρωπο όπως, το κρέας, το γάλα και τα αυγά, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μικροβιακής αντοχής. Η μετάδοση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροβίων στον άνθρωπο όπως η σαλμονέλα, το καμπυλοβακτηρίδιο και ο σταφυλόκοκκος μπορεί να συμβεί από την κατανάλωση τροφίμων ζωικής προέλευσης. Η επικράτηση πολυανθεκτικών στελεχών *Escherichia coli*, με την εκτεταμένη χρήση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο, είναι μείζονος σημασίας λόγω της μετάδοσης γονιδίων αντοχής στην επόμενη γενιά μικροβίων. Ως εκ τούτου, υπάρχει μεγάλη ανησυχία σε παγκόσμιο επίπεδο όσον αφορά τον δυνητικά σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η τροφική αλυσίδα στη μετάδοση ανθεκτικών βακτηρίων καθώς και γονιδίων αντοχής από τα ζώα στον άνθρωπο. Αρκετές πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν τον ρόλο των εγκαταστάσεων επεξεργασίας τροφίμων ζωικής προέλευσης ως δυνητικών σημείων που συμβάλλουν στη διασπορά της μικροβιακής αντοχής (EFSA, 2020).

Αν και οι μελέτες δείχνουν ότι η μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών στα ζώα οδηγεί σε μείωση της μικροβιακής αντοχής στους ανθρώπους, θα πρέπει να αποσαφηνιστεί η επίδραση τέτοιων μεταδόσεων αντοχής στο άνθρωπο βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Απαιτείται προσοχή για να μην μετατοπιστεί υπερβολικά η εστίαση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στον άνθρωπο εξαιτίας της χρήσης αντιβιοτικών στα ζώα. Είναι σημαντικό η κτηνιατρική να έχει επίγνωση του ρόλου της στον επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής στον άνθρωπο, όμως ο ακριβής ρόλος που έχει η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στα ζώα στην μικροβιακή αντοχή του ανθρώπου εξακολουθεί να μην είναι επαρκώς κατανοητός και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να αποσπάσει την προσοχή από τις ευθύνες της ανθρώπινης ιατρικής σε σχέση με τη συνετή χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών στον άνθρωπο (Tang et al, 2017).

3.2 Κατανάλωση αντιβιοτικών στον άνθρωπο και στα ζώα παραγωγής τροφίμων και μικροβιακή αντοχή

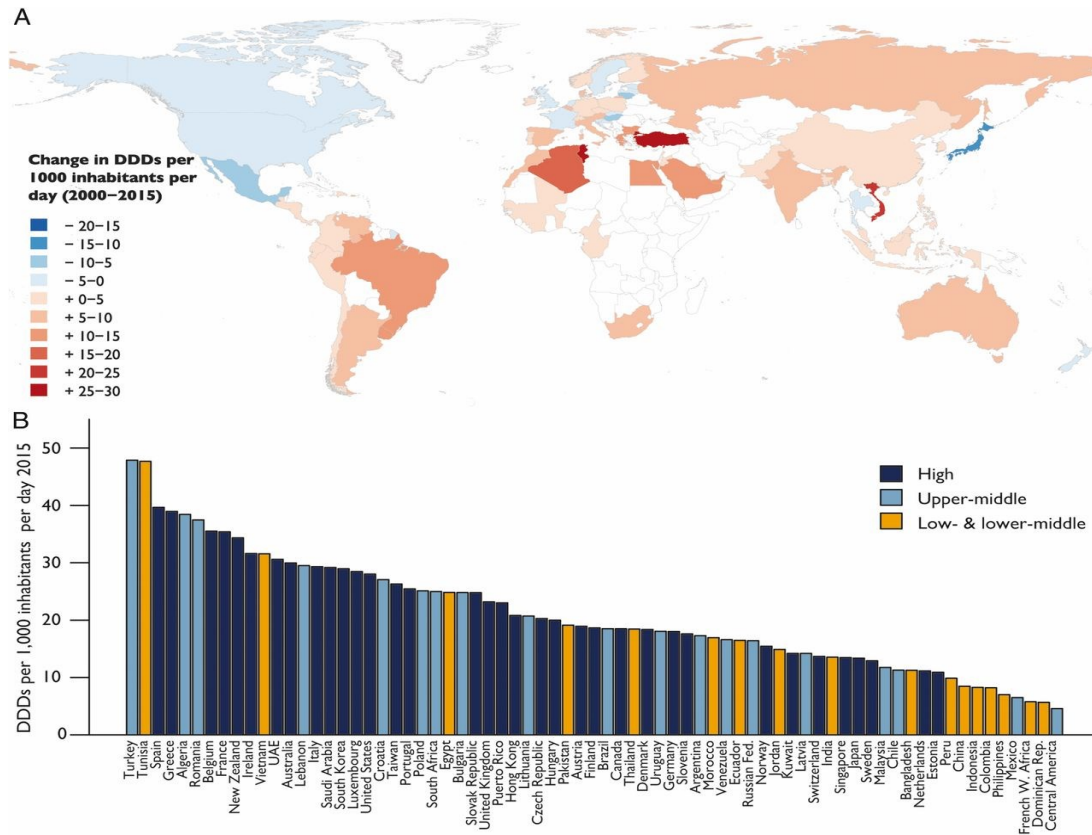
Η μικροβιακή αντοχή συγκαταλέγεται στις 10 κορυφαίες παγκόσμιες απειλές για την υγεία (WHO, 2019). Η σύγχρονη ιατρική εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα των αντιμικροβιακών φαρμάκων, όμως η αύξηση του ποσοστού των ανθεκτικών λοιμώξεων σε

ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων έχει τεκμηριωθεί σε όλο τον κόσμο, ιδιαίτερα των λοιμώξεων που είναι ανθεκτικές στις καρβαπενέμες και την κολιστίνη (Liu et al, 2016). Αντιβιοτικά, όπως οι καρβαπενέμες και η κολιστίνη, θεωρούνται «τελευταίας γραμμής», επειδή είναι τα μόνα αντιβιοτικά που εξακολουθούν να είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από βακτήρια (MDR) που είναι ανθεκτικά σε όλα τα άλλα αντιβιοτικά. Όταν τα αντιβιοτικά τελευταίας γραμμής δεν είναι πλέον αποτελεσματικά, σημαίνει ότι δεν υπάρχουν πια εναλλακτικές για τη θεραπεία του ασθενούς, γεγονός που καθιστά τις ανθεκτικές λοιμώξεις στα παιδιά και τους ενήλικες δυνητικά θανατηφόρες. Η αντοχή στα αντιβιοτικά «τελευταίας γραμμής» θέτει, επίσης, σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα των ιατρικών παρεμβάσεων που σώζουν ανθρώπινες ζωές, όπως η θεραπεία κατά του καρκίνου και η μεταμόσχευση οργάνων. Το γεγονός αυτό αποτελεί σημαντική απειλή για την δημόσια υγεία, θέτει σοβαρές προκλήσεις για τη λειτουργία των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και συνεπάγεται υψηλό οικονομικό κόστος για την κοινωνία. Εκτιμάται ότι 4,95 εκατομμύρια θάνατοι σχετίζονται με την αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά. Η Παγκόσμια Τράπεζα εκτιμά ότι έως το 2050, μπορεί να χαθεί έως και το 3,8% του παγκόσμιου ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος λόγω της μικροβιακής αντοχής (WHO, 2022).

Αν και η υπερβολική χρήση ή η κακή χρήση αντιβιοτικών είναι οι κύριοι παράγοντες εμφάνισης της μικροβιακής αντοχής, πολλαπλοί αλληλένδετοι παράγοντες συμβάλλουν στον επιπολασμό και την ταχεία εξάπλωσή της. Έρευνες αναφέρουν, ότι υψηλότερα ποσοστά μικροβιακής αντοχής παρατηρούνται σε αρκετές χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, σε σύγκριση με τα ποσοστά στις χώρες υψηλού εισοδήματος, παρά το γεγονός ότι στις πρώτες η κατανάλωση αντιβιοτικών ανά άτομο είναι χαμηλότερη (WHO, 2022). Σε μία μεγάλη μελέτη, που δημοσιεύτηκε το 2018, αναλύθηκαν οι παγκόσμιες τάσεις και οι παράγοντες κατανάλωσης αντιβιοτικών στους ανθρώπους, από το 2000 έως το 2015, σε 76 χώρες του κόσμου (Klein et al, 2018). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η κατανάλωση αντιβιοτικών, εκφρασμένη σε καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (DDD), αυξήθηκε κατά 65% (21,1-34,8 δισεκατομμύρια DDD) και το ποσοστό κατανάλωσης αντιβιοτικών αυξήθηκε κατά 39% (11,3-15,7 DDDs ανά 1.000 κατοίκους την ημέρα). Η αύξηση προήλθε από τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (LMICs), όπου η αύξηση της κατανάλωσης συσχετίστηκε με την αύξηση του κατά κεφαλήν ακαθάριστου

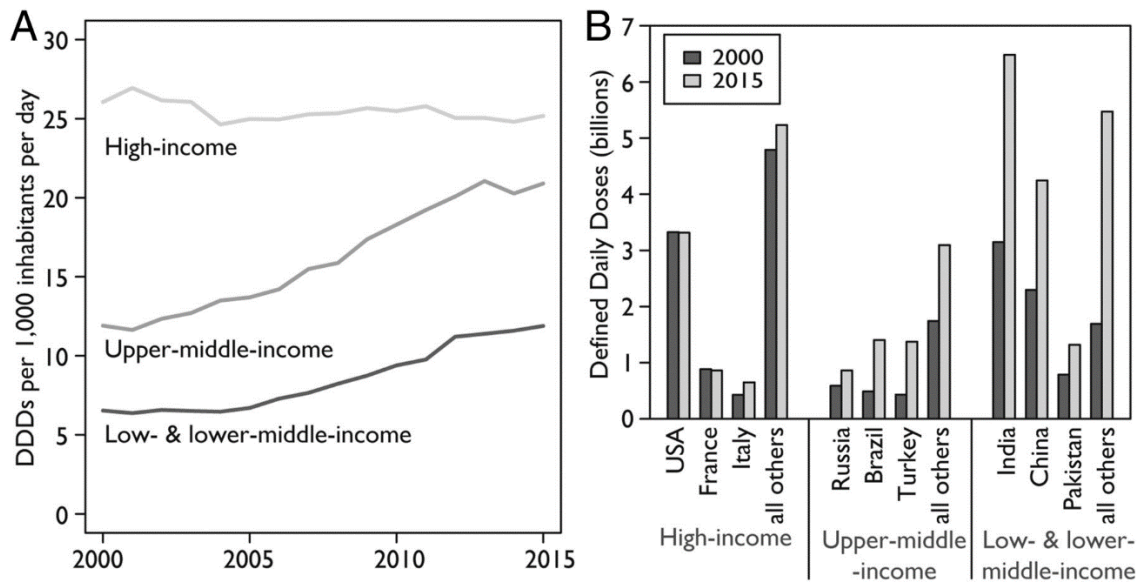
εγχώριου προϊόντος (GDPPC) ($P = 0,004$). Στις χώρες υψηλού εισοδήματος (HICs), αν και η συνολική κατανάλωση αυξήθηκε συγκρατημένα, τα DDD ανά 1.000 κατοίκους την ημέρα μειώθηκαν κατά 4% και δεν υπήρξε συσχέτιση με το κατά κεφαλήν ακαθάριστο εγχώριο προϊόν. Το 2015, οι κορυφαίοι καταναλωτές αντιβιοτικών μεταξύ των χωρών υψηλού εισοδήματος ήταν οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Γαλλία και η Ιταλία, ενώ οι κορυφαίοι καταναλωτές μεταξύ των χωρών χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος ήταν η Ινδία, η Κίνα και το Πακιστάν. Ενώ η κατανάλωση αντιβιοτικών στις τρεις χώρες υψηλού εισοδήματος αυξήθηκε οριακά, οι χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος με τη μεγαλύτερη κατανάλωση σημείωσαν μεγάλες αυξήσεις. Μεταξύ 2000 και 2015, η κατανάλωση αντιβιοτικών αυξήθηκε από 3,2 σε 6,5 δισεκατομμύρια DDD (103%) στην Ινδία, από 2,3 σε 4,2 δισεκατομμύρια DDD (79%) στην Κίνα και από 0,8 σε 1,3 δισεκατομμύρια DDD (65%) στο Πακιστάν. Ιδιαίτερη ανησυχία, προκάλεσε η ταχεία αύξηση της χρήσης αντιμικροβιακών έσχατης ανάγκης, τόσο στις χώρες υψηλού όσο και στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, όπως οι γλυκυλκυκλίνες (τιγκεκυκλίνη), οι οξαζολιδινόνες, οι καρβαπενέμες και οι πολυμυξίνες. Οι προβλέψεις για την παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών το 2030, αν δεν υπάρξουν αλλαγές πολιτικής, είναι έως και 200% υψηλότερες από τα 42 δισεκατομμύρια DDD που εκτιμήθηκαν το 2015 (Klein et al, 2018).

Εικόνα 3.1 Παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών ανά χώρα το 2000-2015 (Klein et al, 2018).



Παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών ανά χώρα: 2000–2015. (Α) Μεταβολή του εθνικού ποσοστού κατανάλωσης αντιβιοτικών μεταξύ 2000 και 2015 σε DDD ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα. Για το Βιετνάμ, το Μπαγκλαντές, τις Κάτω Χώρες και την Κροατία, η μεταβολή υπολογίστηκε από το 2005 και για την Αλγερία από το 2002, καθώς τα δεδομένα πριν από τα έτη για αυτές τις χώρες δεν ήταν διαθέσιμα. (Β) Ποσοστό κατανάλωσης αντιβιοτικών ανά χώρα για το 2015 σε DDD ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα. Πηγή δεδομένων: IQVIA MIDAS, 2000–2015, IQVIA Inc. All rights reserved (<https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/geographies/midas>).

Εικόνα 3.2 Παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών βάσει το εισόδημα των χωρών το 2000-2015 (Klein et al, 2018).



Παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών κατά ταξινόμηση εισοδήματος χωρών: 2000–2015. (Α) Γράφημα που δείχνει πώς το ποσοστό κατανάλωσης αντιβιοτικών σε DDD ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα έχει αυξηθεί γρήγορα στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (LMICs), ενώ παραμένει σχεδόν σταθερό στις χώρες υψηλού εισοδήματος (HICs). Ωστόσο, όπως φαίνεται στο Β, τα μεγαλύτερα μεγέθη πληθυσμού σε πολλές LMICs οδηγούν σε μεγαλύτερη συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών (DDD) σε αυτές τις χώρες, μολονότι το ποσοστό κατανάλωσής τους (και επομένως η κατά κεφαλήν χρήση) είναι χαμηλότερο. Στο Β, κάθε γραμμή αντικατοπτρίζει τη συνολική κατανάλωση στο καθορισμένο έτος για τη συγκεκριμένη χώρα ή ομάδα χωρών. Πηγή δεδομένων: IQVIA MIDAS, 2000–2015, IQVIA Inc. All rights reserved (<https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/geographies/midas>).

Το Παγκόσμιο Σύστημα Παρακολούθησης Μικροβιακής Αντοχής και Χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών (GLASS) του ΠΟΥ ξεκίνησε το 2015 με σκοπό την προώθηση της επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής και της ενημέρωσης των στρατηγικών για τον περιορισμό της. Το σύστημα ξεκίνησε με την επιτήρηση της αντοχής σε βακτήρια που προκαλούν κοινές ανθρώπινες λοιμώξεις και έχει επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής του με την επιτήρηση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών (AMC), τις διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις και ένα μοντέλο παρακολούθησης βασισμένο στην προσέγγιση της Ενιαίας Υγείας (One Health). Μέχρι σήμερα, 126 χώρες συμμετέχουν στο σύστημα αυτό. Αν και η έκταση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών ποικίλλει μεταξύ των χωρών που υπέβαλαν δεδομένα για το 2020, φαίνεται ότι οι πενικιλίνες β-λακτάμες ήταν η περισσότερο συχνά χρησιμοποιούμενη κατηγορία. Το 65% των συμμετεχόντων χωρών πέτυχαν τον στόχο της τουλάχιστον 60% κατανάλωσης αντιβιοτικών της ομάδας Access σύμφωνα με την ταξινόμηση AWaRe του ΠΟΥ. Τα από του στόματος σκευάσματα

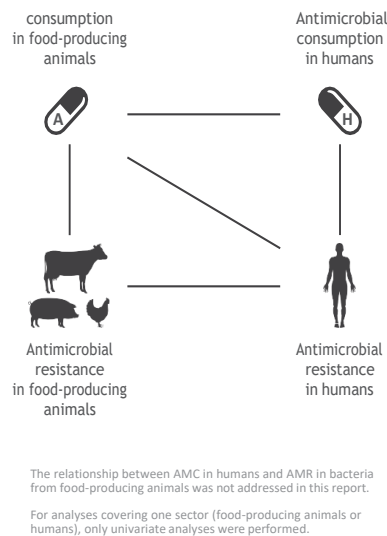
αντιπροσώπευαν το μεγαλύτερο μέρος της κατανάλωσης αντιβακτηριακών. Η αμοξικιλίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με αναστολείς β-λακταμάσης ήταν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη από του στόματος αντιμικροβιακή ουσία. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι η σιπροφλοξασίνη και η αζιθρομυκίνη καταναλώνονταν συχνά με από του στόματος χορήγηση, ενώ η κεφτριαξόνη ήταν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη παρεντερική ουσία (WHO, 2022).

Σύμφωνα με την έκθεση GLASS του WHO που δημοσιεύτηκε το 2022, παρατηρήθηκε παγκοσμίως μια αύξηση της μικροβιακής αντοχής σε ποσοστό άνω του 15% το 2020 σε σύγκριση με το 2017, όσον αφορά λοιμώξεις του αίματος από *E. coli* στην μεροπενέμη και τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, *Salmonella* spp. στη σιπροφλοξασίνη και *Neisseria gonorrhoeae* στην αζιθρομυκίνη. Αν και θα χρειαστούν περαιτέρω μελέτες για να αποσαφηνιστεί αν πράγματι υπάρχει ανοδική τάση ή τα αποτελέσματα οφείλονται στις επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19. Υψηλά επίπεδα αντοχής σε κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς αναφέρθηκαν επίσης, σε *Klebsiella pneumoniae*, το τρίτο πιο συχνό παθογόνο που προκαλεί λοιμώξεις του αίματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της χρήσης καρβαπενεμών που ανήκουν στα «αντιμικροβιακά έσχατης ανάγκης». Το βακτήριο αυτό εμφάνισε επιπλέον αντοχή στις καρβαπενέμες σε περισσότερο από το 8% των διαπιστωθέντων λοιμώξεων γεγονός που υποδεικνύει την εμφάνιση αυτού του τύπου αντοχής παγκοσμίως. Η παγκόσμια εξάπλωση Εντεροβακτηρίων που παράγουν καρβαπενεμάσες και τα υψηλά ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες και τις αμινογλυκοσίδες σε *Acinetobacter* spp. προκαλούν μεγάλη ανησυχία. Τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες βακτήρια που απομονώνονται είναι συνήθως πολυανθεκτικά και συχνά συνδέονται με αποτυχία θεραπείας. Το 2020 παρατηρήθηκε επίσης, ότι τα διάμεσα ποσοστά αντοχής του δείκτη *E. coli* στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς ήταν 42% και του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) ήταν 35% στην ίδια κατηγορία αντιμικροβιακών (WHO, 2022).

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, η μικροβιακή αντοχή συνιστά επίσης, σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς επιφέρει σοβαρή κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση και αποτελεί απειλή για την υγεία του ανθρώπου και την παραγωγή των ζώων. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) περισσότερες από 670.000 λοιμώξεις κάθε χρόνο οφείλονται σε βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά και

περίπου 33.000 άνθρωποι πεθαίνουν εξαιτίας της αντοχής (WHO Europe & ECDC, 2022). Ο κύριος παράγοντας που ευθύνεται για τη μικροβιακή αντοχή είναι η κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα παραγωγής τροφίμων. Αναγνωρίζοντας, ότι η υγεία των ανθρώπων και των ζώων είναι αλληλένδετη, η ΕΕ προσεγγίζει ολιστικά το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στο πλαίσιο της «Ενιαίας Υγείας». Συνεπώς, η κατάλληλη και συνετή χρήση αντιμικροβιακών στην ιατρική και στην κτηνιατρική είναι απαραίτητη για τον περιορισμό εμφάνισης της μικροβιακής αντοχής (EU AMR One Health Action Plan, 2017). Έτσι, τα τελευταία χρόνια το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC) σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) μελετούν και αναλύουν τα δεδομένα των καταναλώσεων των αντιμικροβιακών παραγόντων και την εμφάνιση μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από ανθρώπους και ζώα παραγωγής τροφίμων σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Στην τρίτη κοινή έκθεση (JIACRA III) που εκδόθηκε το 2021, παρέχετε μια ολοκληρωμένη ανάλυση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών στον άνθρωπο και στα ζώα που παράγουν τρόφιμα και της εμφάνισης μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από ανθρώπους και ζώα παραγωγής τροφίμων, την περίοδο 2016-2018 (ECDC, EFSA & EMA, 2021). Μέσω μιας σειράς αναλύσεων, εξετάστηκαν οι πιθανές σχέσεις μεταξύ της κατανάλωσης επιλεγμένων κατηγοριών αντιμικροβιακών ουσιών και της μικροβιακής αντοχής σε επιλεγμένα βακτήρια σε ανθρώπους και σε ζώα παραγωγής τροφίμων. Εξετάστηκαν επίσης, οι πιθανές σχέσεις μεταξύ της μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από τον άνθρωπο και της μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από ζώα παραγωγής τροφίμων και μεταξύ της κατανάλωσης αντιμικροβιακών στον άνθρωπο και αυτής στα ζώα παραγωγής τροφίμων (Εικόνα 3.3)

Εικόνα 3.3.: Σχηματική επισκόπηση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ κατανάλωσης αντιμικροβιακών και μικροβιακής αντοχής σε ανθρώπους και ζώα παραγωγής τροφίμων που διερευνήθηκαν στην έκθεση JIACRA III (ECDC, EFSA & EMA, 2021)



Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της έκθεσης βασίζονται κυρίως σε στοιχεία των ετών 2016, 2017 και 2018. Για τη σύγκριση μεταξύ καταναλώσεων αντιμικροβιακών σε ζώα παραγωγής τροφίμων και ανθρώπους, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από το ενδιάμεσο έτος 2017 και για τις αναλύσεις τάσεων συμπεριλήφθηκαν επίσης δεδομένα για το 2014 και το 2015. Ορισμένες αναλύσεις που αφορούσαν τη μικροβιακή αντοχή σε απομονωθέντα βακτήρια από ζώα περιελάμβαναν επίσης τα έτη 2014 και 2015, καθώς διαφορετικά είδη ζώων παρακολουθούνται σε ζυγά και μονά έτη, αντίστοιχα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα βασίστηκαν στα έτη 2014-2018.

Τα δεδομένα προέρχονται από πέντε διαφορετικά δίκτυα επιτήρησης/παρακολούθησης και καλύπτουν τα κράτη μέλη της ΕΕ, δύο χώρες του ΕΟΧ (Ισλανδία και Νορβηγία) και την Ελβετία (για δεδομένα σχετικά με τα ζώα παραγωγής τροφίμων). Αναγνωρίζονται διαφορές μεταξύ των συστημάτων συλλογής δεδομένων των δικτύων (π.χ. δείγματα βακτηριακών απομονώσεων από ανθρώπους από κλινικά άρρωστα άτομα σε περιβάλλον υγειονομικής περίθαλψης, ενώ δείγματα απομονώσεων από υγιή ζώα παραγωγής τροφίμων είτε στο αγρόκτημα είτε κατά τη σφαγή).

Οι ολοκληρωμένες αναλύσεις δεδομένων από ανθρώπους και ζώα παραγωγής τροφίμων που παρουσιάζονται στην έκθεση επικεντρώθηκαν σε συγκεκριμένους συνδυασμούς

αντιμικροβιακών ουσιών και βακτηριακών ειδών που θεωρούνται σημαντικά για τη δημόσια υγεία. Αναλύθηκαν πέντε βασικοί δείκτες, που προέρχονται από τους εναρμονισμένους δείκτες για την κατανάλωση των αντιμικροβιακών και τη μικροβιακή αντοχή που αναπτύχθηκαν από το ECDC, την EFSA και τον EMA. Για τον άνθρωπο, οι πρωταρχικοί δείκτες περιελάμβαναν τη συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών για συστηματική χρήση, εκφρασμένη σε DDD ανά 1.000 κατοίκους και ανά ημέρα, το ποσοστό του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και το ποσοστό του *Escherichia coli* ανθεκτικού στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς. Για τα ζώα παραγωγής τροφίμων, οι κύριοι δείκτες περιελάμβαναν τις συνολικές πωλήσεις, εκφρασμένες σε mg/PCU και το ποσοστό του δείκτη *Escherichia coli* από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής, γαλοπούλες πάχυνσης, χοίρους πάχυνσης και μόσχους, σταθμισμένο με PCU, που ήταν πλήρως ευαίσθητο σε προκαθορισμένη ομάδα αντιμικροβιακών ουσιών.

Σύμφωνα με την έκθεση παρατηρήθηκαν σημαντικές διακυμάνσεις και των πέντε βασικών δεικτών μεταξύ των χωρών της ΕΕ/ΕΟΧ και μεταξύ των ετών στην κάθε χώρα. Μόνο σε λίγες χώρες, όλοι οι βασικοί δείκτες βρίσκονταν είτε σε σταθερά υψηλό είτε σε σταθερά χαμηλό επίπεδο κατά την περίοδο μελέτης 2014–2018.

Στις περισσότερες χώρες εντούτοις, οι βασικοί δείκτες καταναλώσεων αντιμικροβιακών μειώθηκαν, τόσο για τα ζώα παραγωγής τροφίμων όσο και για τους ανθρώπους. Για τους βασικούς δείκτες μικροβιακής αντοχής, το ποσοστό του *E. coli* από τροφοπαραγωγικά ζώα με πλήρη ευαισθησία στα αντιμικροβιακά αυξήθηκε στην πλειονότητα των χωρών ενώ το ποσοστό του *E. coli* από ανθρώπους με αντοχή στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς αυξήθηκε σε 12 χώρες και μειώθηκε σε 11 χώρες. Το ποσοστό του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) μειώθηκε στις περισσότερες χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ.

Συμπερασματικά και για τα τέσσερα χρονικά διαστήματα που μελετήθηκαν (2014–2015, 2015–2016, 2016–2017, 2017–2018), υπήρξε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των κύριων βασικών δεικτών στα ζώα παραγωγής τροφίμων, της κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών και της εμφάνισης του πλήρως ευαίσθητου δείκτη *E. coli*. Συνεπώς, υπήρχε σαφής και σταθερά μικρότερη πιθανότητα ανίχνευσης του πλήρως ευαίσθητου στα αντιμικροβιακά δείκτη *E. coli* όταν η κατανάλωση αντιμικροβιακών ήταν υψηλότερη.

Η συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών ήταν χαμηλότερη στα ζώα παραγωγής τροφίμων από ό,τι στους ανθρώπους μεταξύ 2016–2018 (Πίνακας 3.1). Αυτή είναι η πρώτη φορά που συμβαίνει αυτό από τότε που ξεκίνησε το JIACRA, το 2011. Η αλλαγή αυτή φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της σημαντικής μείωσης των καταναλώσεων αντιμικροβιακών στα ζώα παραγωγής τροφίμων, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μέτρα που λαμβάνονται σε επίπεδο χώρας για τη μείωση της χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών στα τροφοπαραγωγά ζώα είναι αποτελεσματικά.

Πίνακας 3.1: Εύρος, διάμεση και πληθυσμιακά σταθμισμένη μέση κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών συνολικά για τις κατηγορίες που επιλέχθηκαν για ανάλυση σε ανθρώπους και τροφοπαραγωγά ζώα και ανάλυση συσχέτισης της κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών σε ανθρώπους και τροφοπαραγωγά ζώα, για 29 χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ* για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα τόσο για τους ανθρώπους όσο και για τα ζώα, το 2018 (ECDC, EFSA & EMA, 2021)

Antimicrobial class	Antimicrobial consumption (mg/kg estimated biomass)						Correlation coefficient ^(b) (p-value)
	Humans			Food-producing animals			
	Range	Median	Mean ^(a)	Range	Median	Mean	
Carbapenems	0.01-2.67	0.75	0.62	-	-	-	N/A
Third- and fourth-generation cephalosporins	0.08-11.5	2.9	4.1	<0.01-0.9	0.2	0.2	0.38 (0.045)
Fluoroquinolones and other quinolones	2.0-21.5	6.1	7.3	<0.01-10.9	1.2	2.9	0.79 (<0.001)
Polymyxins	0-0.95	0.04	0.2	0-12.8	1.8	3.4	0.13 (0.513)
Aminopenicillins ^(c)	7.4-124.7	50.1	67.4	0.06-79.7	9.8	26.6	0.48 (0.008)
Macrolides	1.1-16.1	6.8	7.6	0-27.9	4.9	8.0	0.32 (0.095)
Tetracyclines	0.3-10.9	1.7	3.0	0.07-155.2	21.7	31.7	-0.32 (0.088)
Total consumption ^(d,e)	56.8-227.9	129.7	133.3	2.9-466.3	57.5	104.6	0.28 (0.136)

* AT, BE, BG, CY, 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.

(a) : Population-weighted mean.

(b) : Spearman's rank correlation coefficient for consumption in humans and consumption in animals.

(c) : Includes ampicillin and amoxicillin without and with beta-lactamase inhibitors and metampicillin belonging to the ATCvet groups/codes QA07AA98, QA07AA99, QJ01CA, QJ51CA, QJ01CR01, QJ01CR02, QJ01CR50, QJ51CR01, QJ51CR02, QJ51CR50, QJ51RA01, QJ51RV01, QG51AA03, QG51AG04, QG51AG05 and QG51AG07.

(d) : For humans: ATC J01.

(e) : For animals: QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51, QP51AG.

N/A: not applicable

Ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ της εμφάνισης μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από ανθρώπους, της μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από τροφοπαραγωγά ζώα και της κατανάλωσης αντιμικροβιακών στα ζώα και στους ανθρώπους διέφερε σημαντικά ανάλογα με την κατηγορία των αντιβιοτικών, τον μικροοργανισμό και τον τομέα (κτηνιατρικό/ανθρώπινο).

Παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης μιας αντιμικροβιακής κατηγορίας και της μικροβιακής αντοχής στα αντιμικροβιακά αυτής της κατηγορίας στον ίδιο πληθυσμό, τόσο στα ζώα παραγωγής τροφίμων όσο και στους ανθρώπους. Για παράδειγμα οι καταναλώσεις καρβαπενεμών, κεφαλοσπορινών τρίτης και τέταρτης γενιάς και κινολονών σε ανθρώπους, συσχετίστηκαν όλες με την αντοχή του *E. coli* στον άνθρωπο. Παρόμοιες συσχετίσεις βρέθηκαν σε διάφορους μικροοργανισμούς και αντιμικροβιακές κατηγορίες και στα παραγωγικά ζώα. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση στη διαχείριση των αντιμικροβιακών για τη μείωση της

επιλεκτικής πίεσης στα βακτήρια, ώστε να μειωθεί η επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής στην Ευρώπη.

Η αντοχή των βακτηρίων που απομονώθηκαν από τον άνθρωπο συσχετίστηκε με την αντοχή των βακτηρίων από ζώα παραγωγής τροφίμων, η οποία, με τη σειρά της, σχετιζόταν με την κατανάλωση αντιμικροβιακών στα ζώα.

Η πιο σταθερή θετική συσχέτιση μεταξύ της μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από ζώα παραγωγής τροφίμων και της μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από ανθρώπους βρέθηκε για το *Campylobacter* spp. Το βακτήριο αυτό βρίσκεται στα ζώα παραγωγής τροφίμων και προκαλεί τροφιμογενείς λοιμώξεις στον άνθρωπο. Η έλλειψη σταθερότητας και συνέπειας στα αποτελέσματα για τη *Salmonella* spp., ένα άλλο τροφιμογενές βακτήριο, πιθανότατα οφείλεται στις διαφορές στα πρότυπα αντοχής των διαφόρων ορότυπων και στην εξάπλωση των κλώνων ορισμένων στελεχών σε ολόκληρη την Ευρώπη (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Επιπλέον, νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι, στην ΕΕ/ΕΟΧ η συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών στον άνθρωπο (στην πρωτοβάθμια και νοσοκομειακή περίθαλψη) μειώθηκε κατά 23% την περίοδο 2012-2021. Αν και αυτό καταδεικνύει σημαντική μείωση της περιττής χρήσης των αντιβιοτικών στην ιατρική, η κατανάλωση των ευρύτερα αποτελεσματικών αντιβιοτικών αυξήθηκε επίσης πολύ, ιδίως στα νοσοκομεία. Για παράδειγμα, η νοσοκομειακή κατανάλωση καρβαπενεμών, μια ομάδα αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται συχνά ως έσχατη λύση, αυξήθηκε κατά 34% μεταξύ του 2012 και του 2021. Ο αριθμός και το ποσοστό των αναφερόμενων λοιμώξεων από *Klebsiella pneumoniae* και *Acinetobacter* spp. ανθεκτικών στις καρβαπενέμες, αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ του 2017 και του 2021 (EC, 2022).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Σκοπός και στόχοι

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει στόχο να παρουσιάσει τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την αντοχή στην κολιστίνη, με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της χρήσης της κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων και της επικράτησης ανθεκτικών σε αυτήν, σημαντικών για τον άνθρωπο, ζωνοσογόνων και συμβιωτικών βακτηρίων (π.χ. *Salmonella* spp., *E. coli*) καθώς, και των πιθανών επιπτώσεων στη δημόσια υγεία.

Λαμβάνοντας υπόψη, τους πιθανούς μηχανισμούς μετάδοσης της μικροβιακής αντοχής από τα ζώα στους ανθρώπους είτε, με την επαφή είτε, μέσω της τροφικής αλυσίδας αλλά και του περιβάλλοντος, προκύπτει η ανάγκη να αναδειχθεί η σχέση μεταξύ της εντατικής χρήσης της κολιστίνης στα παραγωγικά ζώα και της επικράτησης ανθεκτικών, αρνητικών κατά Gram, βακτηρίων απειλητικών για την ανθρώπινη ζωή και τη δημόσια υγεία. Ως εκ τούτου, η παρούσα μελέτη έχει στόχο να ερευνήσει την κατανάλωση της κολιστίνης σε ανθρώπους και ζώα, τον επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής επιλεγμένων βακτηρίων σε αυτή την ουσία, καθώς και τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ τους. Ειδικότερα, από την ανάλυση των επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με την αντοχή στην κολιστίνη σε παγκόσμιο, ευρωπαϊκό και ιδιαίτερα σε εθνικό επίπεδο, η μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση της σχέσης της χρήσης κολιστίνης με την εμφάνιση και επικράτηση ανθεκτικών στην κολιστίνη βακτηρίων από ζώα παραγωγής τροφίμων και τον άνθρωπο. Ιδιαίτερα, στοχεύει στην εξέταση της επίπτωσης της χρήσης της κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων στην εμφάνιση ανθεκτικών βακτηρίων που απομονώνονται από αυτά και στη διασπορά γονιδίων αντοχής σε άλλους παθογόνους μικροοργανισμούς σημαντικούς για τη δημόσια υγεία. Εξετάζει επίσης, τις πιθανές συσχετίσεις του επιπολασμού της μικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη μεταξύ ζώων και ανθρώπων. Τέλος, η παρούσα μελέτη διερευνά τους πιθανούς μηχανισμούς διασποράς της αντοχής στην κολιστίνη, καθώς και την παγκόσμια εξάπλωση των γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*)

και της πολυ-αντοχής (MDR) των βακτηρίων και την επίπτωσή τους στην υγεία του ανθρώπου και στη δημόσια υγεία.

Ως εκ τούτου, αυτή η μελέτη αναμένεται να συνεισφέρει στις γνώσεις μας σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή στην κολιστίνη, με τα πλέον πρόσφατα δεδομένα, και παράλληλα να υποστηρίξει τις παγκόσμιες προσπάθειες για την καλύτερη διαχείριση και την ορθότερη χρήση των αντιμικροβιακών στα ζώα παραγωγής τροφίμων.

4.2 Μεθοδολογία

Για την υλοποίηση της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας από τις βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct και Google Scholar, σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή στην κολιστίνη και αντλήθηκαν στοιχεία από τους διεθνείς, ευρωπαϊκούς και εθνικούς οργανισμούς/φορείς (WHO, OIE, EE, EMA, EFSA, ECDC, ΥΠΑΑΤ).

Ειδικότερα, αναζητήθηκαν επιστημονικά άρθρα στην αγγλική γλώσσα με κριτήρια, λέξεις-κλειδιά : αντοχή στην κολιστίνη/ colistin resistance, μεταβιβάσιμα γονίδια αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*)/mobilised colistin resistance (*mcr*) genes, επιπολασμός των μεταβιβάσιμων γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη/prevalence of *mcr* genes, ζωνοσογόνα βακτήρια/zoonotic bacteria, εντεροβακτηριοειδή/enterobacteriaceae, χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στα ζώα/antimicrobial use in animals, πολυμυξίνες και η χρήση τους/polymyxins and their use, πολυαντοχή/multidrug resistance. Η αναζήτηση περιορίστηκε τη χρονική περίοδο 2010-2023, σε μια προσπάθεια να συμπεριληφθούν ενημερωμένα σχετικά δεδομένα.

Τα αποτελέσματα που παρήχθησαν ταξινομήθηκαν θεματικά σε συγκεκριμένους τομείς: μικροβιακή αντοχή και δημόσια υγεία, χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στα ζώα παραγωγής τροφίμων, χρήση πολυμυξινών/κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων και αντοχή στην κολιστίνη, ανθεκτικά στην κολιστίνη Gram αρνητικά βακτήρια και επίπτωση τους στη δημόσια υγεία, επιπολασμός των γονιδίων *mcr*.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια και την ταξινόμηση αποκλείστηκαν τα άρθρα των οποίων ο τίτλος ή/και η περίληψη δεν είχαν άμεση συνάφεια με τις παραπάνω θεματικές, με αποτέλεσμα να προκύψουν τελικά 36 αντιπροσωπευτικά άρθρα, των οποίων πραγματοποιήθηκε επισκόπηση του πλήρους κειμένου.

Πραγματοποιήθηκε παράλληλα, αναζήτηση δεδομένων και επίσημων στατιστικών στοιχείων, για την περίοδο 2006-2023, από τις ιστοσελίδες/αναφορές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), του Παγκόσμιου Οργανισμού για την Υγεία των Ζώων (OIE), της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (ΕΕ), του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) του Ευρωπαϊκού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) και του ανοιχτού αποθετηρίου Zenodo.

Αντλήθηκαν επίσημα στοιχεία και επιδημιολογικά δεδομένα σε παγκόσμιο, ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο, με κύριο θέμα την αντοχή στην κολιστίνη βακτηρίων από ζώα παραγωγής τροφίμων και τον άνθρωπο. Εξετάστηκαν ιδιαίτερα, τα επιδημιολογικά δεδομένα του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων (ΥΠΑΑΤ) και της EFSA σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα. Μελετήθηκαν επίσης, τα δεδομένα των καταναλώσεων αντιβιοτικών και ειδικά της κολιστίνης, τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο και το πως αυτά σχετίζονται με την εμφάνιση μικροβιακής αντοχής. Αναλύθηκαν ακόμη, τα αποτελέσματα των προγραμμάτων επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής σε ευρωπαϊκό επίπεδο, καθώς και οι μηχανισμοί διασποράς της αντοχής στην κολιστίνη και της πολυαντοχής (MDR) και οι επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου και τη δημόσια υγεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

5. ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

5.1 Σύντομη περιγραφή, φαρμακολογία και τρόπος δράσης

Η κολιστίνη (colistin) είναι ένα αντιβιοτικό που παράγεται από στέλεχος του *Bacillus polymyxa* (*Paenibacillus polymyxa*) και ανήκει στην ομάδα των πολυμυξινών. Οι πολυμυξίνες περιλαμβάνουν πέντε αντιμικροβιακές ουσίες (πολυμυξίνη A, B, C, D και E) εκ των οποίων μόνον οι πολυμυξίνες B και E (κολιστίνη) χρησιμοποιούνται στην ιατρική έναντι σοβαρών λοιμώξεων του ανθρώπου, λόγω της μειωμένης νεφροτοξικότητας τους σε σχέση με τις άλλες (Li et al, 2006). Η κολιστίνη αποτελείται από ένα κυκλικό επταπεπτίδιο με μια πλευρική αλυσίδα τριπεπτιδίου που ακυλιώνεται στο τελικό -N από ένα τμήμα λιπαρών οξέων. Παρουσιάζει βακτηριοκτόνο δράση με το να εισχωρεί και να διαταράσσει την κυτταρική μεμβράνη των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, μεταβάλλοντας τη διαπερατότητά της χωρίς ωστόσο, να είναι πλήρως γνωστός ο ακριβής μηχανισμός δράσης της (EFSA, 2021). Ο αντιβακτηριακός μηχανισμός της βασίζεται στην ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων αμινοξέων κολιστίνης και των λιπιδίων A των λιποπολυσακχαριτών (LPS) της κυτταρικής μεμβράνης. Η κολιστίνη μετατοπίζει τα ιόντα Mg^{2+} και Ca^{2+} από τη λιποπολυσακχαρική στοιβάδα οδηγώντας σε διαταραχές στην εξωτερική δομή της μεμβράνης του βακτηριακού κυττάρου. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και, κατά συνέπεια, σε κυτταρικό θάνατο (Stefaniuk & Tyski, 2019).

Είναι ένα αντιβιοτικό στενού φάσματος, που δρα έναντι διαφόρων αερόβιων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, ιδίως ορισμένων εντεροβακτηριοειδών, που συχνά προκαλούν λοιμώξεις σε ανθρώπους και ζώα όπως, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Shigella* και μερικών οροτύπων *Salmonella enterica*. Η κολιστίνη είναι δραστική επίσης, έναντι ορισμένων αναερόβιων βακτηρίων όπως *Fusobacterium* και *Bacteroides* (εκτός από *Bacteroides fragilis*), αν και αρκετά βακτηριακά είδη, όπως *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Edwardsiella* spp., *Burkholderia cepacia*, ορισμένα είδη *Aeromonas*, και *Vibrio cholerae*, είναι εγγενώς ανθεκτικά στην κολιστίνη (EFSA, 2021).

Σχετικά πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η κολιστίνη μολονότι, έχει φτωχή επίδραση στα θετικά κατά Gram βακτήρια, μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες σε ορισμένα Gram θετικά βακτήρια όπως *Paenibacillus polymyxa*, *Bacillus subtilis*, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο αυτών (Yu et al, 2019).

5.2 Εφαρμογές στην ιατρική και κτηνιατρική

Από την πρώτη ανακάλυψη της το 1949, η κολιστίνη χρησιμοποιήθηκε στην ιατρική αρχικά για τη θεραπεία πολλών λοιμώξεων του ανθρώπου, μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1980, οπότε και εγκαταλείφθηκε στις περισσότερες χώρες του κόσμου εξαιτίας των σημαντικών νευροτοξικών και νεφροτοξικών παρενεργειών της. Μόνον τα σκευάσματα για τοπική χρήση όπως οφθαλμικές και ωτικές σταγόνες εξακολούθησαν να χρησιμοποιούνται. (Binsker et al, 2022).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες όμως, η κολιστίνη επανεισήχθη στο προσκήνιο ως θεραπεία εσχάτης ανάγκης για την καταπολέμηση πνευμονικών λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά (MDR) αρνητικά κατά Gram βακτήρια σε ασθενείς με κυστική ίνωση και ανθεκτικά στην καρβαπενέμη βακτήρια (Stefaniuk & Tyski, 2019; ECDC, EFSA & EMA, 2021). Υπάρχουν δύο φαρμακοτεχνικές μορφές κολιστίνης διαθέσιμες στην ιατρική, η θειική κολιστίνη (colistin sulphate) για χορήγηση από του στόματος και τοπική χρήση και η μεθανοσουλφονική κολιστίνη (colistin methanesulphonate) για παρεντερική χορήγηση. Οι χορηγούμενες από του στόματος πολυμυξίνες δρουν κυρίως στο πεπτικό σύστημα δεδομένου ότι απορροφώνται ελάχιστα συνεπώς, ενδείκνυνται για τη θεραπεία γαστρεντερικών λοιμώξεων.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι τοξικές παρενέργειες (νευροτοξικότητα και νεφροτοξικότητα) εξαρτώνται από τη δόση του φαρμάκου. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νεφροτοξικότητας εκτός, από τα επίπεδα κολιστίνης στο πλάσμα του αίματος, είναι η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων με νεφροτοξική επίδραση (όπως αντιφλεγμονώδη φάρμακα κλπ), η προχωρημένη ηλικία του ασθενούς και η σοβαρότητα της νόσου (Stefaniuk & Tyski, 2019). Η νευροτοξικότητα είναι αναστρέψιμη και εκδηλώνεται με πιο συχνά συμπτώματα όπως, παραισθησία ίλιγγο, οπτικές διαταραχές και αταξία. Η μεθανοσουλφονική κολιστίνη είναι μια ουσία η οποία δεν έχει αντιμικροβιακή δράση η ίδια, αλλά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ένα μέρος της (περίπου το 20%) υδρολύεται σε κολιστίνη μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο

νεφροτοξικότητας. Ένα μεγάλο μέρος της μεθανοσουλφονικής κολιστίνης αποβάλλεται με τα ούρα, επιτρέποντας τη χρήση της σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Η ενδοφλέβια μορφή του φαρμάκου μπορεί επίσης να χορηγηθεί με εισπνοή για τη θεραπεία πνευμονίας που προκαλείται από πολυανθεκτικά αρνητικά κατά Gram παθογόνα, ενώ χρησιμοποιείται επίσης προφυλακτικά σε ασθενείς με κυστική ίνωση (Stefaniuk & Tyski, 2019).

Τα φάρμακα που περιέχουν κολιστίνη εφαρμόζονται ως τελευταία επιλογή, για τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή ανθρώπινων λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικά στην καρβαπενέμη εντεροβακτηριοειδή και άλλων σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά βακτήρια όπως *P. aeruginosa*, *A. baumannii* και *Enterobacter* spp., όπως σήψη, γαστρεντερικές λοιμώξεις, λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και μηνιγγίτιδα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αποδεκτή αποτελεσματικότητα και σημαντικά λιγότερη τοξικότητα από ό,τι είχε αναφερθεί για τις πολυμυξίνες σε παλαιότερες μελέτες (Stefaniuk & Tyski, 2019).

Στην κτηνιατρική η κολιστίνη χρησιμοποιείται παγκοσμίως, τα τελευταία τουλάχιστον 60 χρόνια, για τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών των ζώων που προκαλούνται από gram-αρνητικά βακτήρια (κυρίως εντεροβακτηριοειδή), καθώς και για την προώθηση της ανάπτυξης των παραγωγικών ζώων. Υπάρχουν δύο διαφορετικές μορφές κολιστίνης διαθέσιμες στο εμπόριο, η νατριούχος κολιστιμεθάτη (colistimethate sodium) και θειική κολιστίνη (colistin sulfate), αλλά μόνο η τελευταία χρησιμοποιείται στην κτηνιατρική (EFSA, 2021). Τα ποικίλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη χρησιμοποιούνται σχεδόν σε όλα τα είδη των ζώων συμπεριλαμβανομένων των χοίρων, κρεοπαραγωγών και ωοπαραγωγών ορνίθων, βοοειδών, αιγοπροβάτων και κουνελιών για την αντιμετώπιση εντερικών λοιμώξεων που προκαλούνται από εντεροβακτηριοειδή (κυρίως *E. coli* και *Salmonella* spp.) Η κύρια οδός χορήγησης είναι από το στόμα με τη μορφή δισκίων ή πάστας (π.χ. στους μόσχους για τη θεραπεία της κολιβακίλλωσης των νεογεννήτων), στις ζωοτροφές με τη μορφή φαρμακούχου προμείγματος (premix), στο πόσιμο νερό ή στο υποκατάστατο γάλακτος με τη μορφή σκόνης ή πόσιμου διαλύματος (Binsker et al, 2022). Κυκλοφορούν στο εμπόριο επίσης, φαρμακευτικά προϊόντα για

παρεντερική και ενδομαστική χορήγηση σε μηρυκαστικά για την αντιμετώπιση της ενδοτοξιναιμίας ή σηψαιμίας από αρνητικά κατά Gram βακτήρια (EFSA, 2021).

Στην Ευρώπη η κολιστίνη από το 1950 μέχρι σήμερα, χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε ζώα παραγωγής τροφίμων τόσο για θεραπευτικούς όσο για προφυλακτικούς σκοπούς. Οι βασικές ενδείξεις είναι η πρόληψη και θεραπεία της διάρροιας σε χοίρους που προκαλείται από *E. coli* και *Salmonella* spp., η θεραπεία της διάρροιας των νεογεννήτων σε χοιρίδια και μοσχάρια που προκαλείται από *E. coli*, καθώς και η θεραπεία της ήπιας κολιβακίλλωσης στα πουλερικά (Binsker et al, 2022). Η κολιστίνη αποτελεί σχεδόν τη μοναδική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της κολιβακίλλωσης των νεογεννήτων χοιριδίων (διάρροια απογαλακτισμού των χοιριδίων) που προκαλείται από βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά των κατηγοριών Γ «Προσοχή» και Δ «Σύνεση» της κατηγοριοποίησης AMEG (βλ. κεφ. 1, παρ. 1.4).

Όπως προαναφέρθηκε, στην ταξινόμηση AWaRe του ΠΟΥ, οι πολυμυξίνες ανήκουν στην ομάδα των αντιμικροβιακών «αποθεματικών» (βλ. κεφ. 1, παρ. 1.4). Χαρακτηρίζονται ως αντιμικροβιακά υψηλής προτεραιότητας κρίσιμης σημασίας (HPCIA) στην ανθρώπινη ιατρική. Η κατηγορία αυτή έχει επίσης κατηγοριοποιηθεί από τον ΟΙΕ ως κτηνιατρικοί εξαιρετικά σημαντικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες (VHIA) στον κατάλογο αντιμικροβιακών ουσιών κτηνιατρικής σημασίας του ΟΙΕ. Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της AMEG, οι πολυμυξίνες ανήκουν στην κατηγορία Β με την ένδειξη «Περιορισμένη χρήση» στην κτηνιατρική στην ΕΕ. Αυτό σημαίνει, ότι ο κίνδυνος για τη δημόσια υγεία που προκύπτει από την κτηνιατρική χρήση πρέπει να μετριαστεί με ειδικούς περιορισμούς. Οι πολυμυξίνες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για τη θεραπεία κλινικών καταστάσεων σε ζώα όταν δεν υπάρχουν αντιβιοτικά στις χαμηλότερες κατηγορίες («Γ -Προσεκτική χρήση» ή «Δ-Συνετή χρήση») που θα μπορούσαν να είναι κλινικά αποτελεσματικά (EMA, 2019).

5.3 Μικροβιακή αντοχή στην κολιστίνη

Η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών και ειδικά της κολιστίνης, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, η οποία προκύπτει από τη συνεχή θετική επιλογή ανθεκτικών βακτηριακών κλώνων, είτε πρόκειται για παθογόνα, συμβιωτικά ή ακόμη και περιβαλλοντικά βακτήρια. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην πληθυσμιακή δομή των μικροβιακών κοινοτήτων με σοβαρές συνέπειες για την υγεία

των ανθρώπων και των ζώων (EFSA, ECDC, & EMA, 2021). Ένα βακτήριο μπορεί να αποκτήσει αντοχή με μετάλλαξη, με την πρόσληψη εξωγενών γονιδίων με οριζόντια μεταφορά από άλλα βακτήρια ή με την ενεργοποίηση ενός γενετικού «καταρράκτη», προκαλώντας έτσι, την έκφραση μηχανισμών αντοχής (EMA & EFSA, 2017). Η ανάπτυξη και διασπορά της αντοχής στην κολιστίνη μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, όπως η ακατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στην ιατρική και την κτηνιατρική, οι κακές συνθήκες υγιεινής και οι πλημμελείς πρακτικές σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης ή στην τροφική αλυσίδα που διευκολύνουν τη μετάδοση ανθεκτικών μικροοργανισμών. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό κάνει τα αντιμικροβιακά λιγότερο αποτελεσματικά και τελικά άχρηστα.

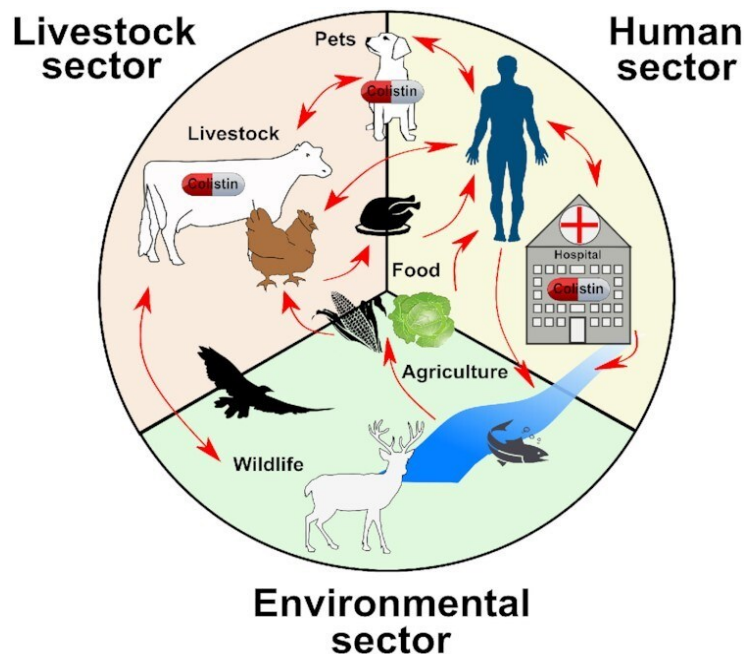
Πολλές μελέτες αναφέρουν ισχυρισμούς, ότι η εκτεταμένη χρήση κολιστίνης στην κτηνιατρική έχει οδηγήσει στην εμφάνιση και εξάπλωση ανθεκτικών παθογόνων και συμβιωτικών εντεροβακτηριοειδών στα ζώα παραγωγής τροφίμων (Binsker et al, 2022). Η μακροχρόνια προφυλακτική χρήση σε χαμηλή δόση της κολιστίνης στα ζώα φαίνεται να συμβάλλει στην επιλογή βακτηρίων ανθεκτικών στην κολιστίνη που μπορούν να εξαπλωθούν με άμεση ή έμμεση επαφή με τα ζώα, όπως από την κατανάλωση ζωικών τροφίμων (Luo, Wang & Xiao, 2020). Η εξάπλωση της αντοχής στην κολιστίνη των βακτηρίων από τα ζώα μέσω τροφιμογενών οδών, έχει παρατηρηθεί για τα ζωονοσογόνα βακτήρια *Campylobacter*, *Salmonella* και *Escherichia coli*, μέσω οδών όπως το νερό ή άλλη περιβαλλοντική μόλυνση, καθώς και μέσω άμεσης επαφής με τα ζώα (Εικόνα 5.1). Η φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου των ζώων συνεπώς, έχει αναγνωριστεί ως μια σημαντική δεξαμενή γονιδίων αντοχής, τα οποία μπορούν να μεταφερθούν μεταξύ βακτηριακών ειδών, συμπεριλαμβανομένων οργανισμών ικανών να προκαλέσουν ασθένειες τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα (EFSA & ECDC, 2022). Οι λοιμώξεις με βακτήρια ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά μπορεί να οδηγήσουν στην ανάγκη χρησιμοποίησης αντιμικροβιακών ουσιών δεύτερης γραμμής για θεραπεία ή ακόμα και σε αποτυχία της θεραπείας, με σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Το γεγονός, ότι η κολιστίνη επανεισήχθη στο προσκήνιο ως θεραπεία «τελευταίας γραμμής» για την καταπολέμηση απειλητικών για την ανθρώπινη ζωή ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, από πολυανθεκτικά (MDR) αρνητικά κατά Gram βακτήρια και ανθεκτικά στις καρβαπενέμες βακτήρια, υποδεικνύει τη σοβαρότητα των

επιπτώσεων της αντοχής στην κολιστίνη στη δημόσια υγεία παγκοσμίως. Στην Ευρώπη, 33.000 θάνατοι ετησίως αναφέρονται εξαιτίας της μικροβιακής αντοχής, ενώ 700.000 θάνατοι αναφέρονται κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο (WHO Europe & ECDC, 2022). Επιπλέον, ο ΠΟΥ έχει κατατάξει τη μικροβιακή αντοχή στις 10 κορυφαίες απειλές για τη δημόσια υγεία. Ως εκ τούτου, η απομόνωση ανθεκτικών στην κολιστίνη εντεροβακτηρίων από τα παραγωγικά ζώα συνιστά σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Από την πρώτη ανακάλυψη ενός κινητού μηχανισμού αντοχής στην κολιστίνη, του γονιδίου *mcr-1*, που μεταφέρεται με τη διαμεσολάβηση πλασμιδίων, το 2015, η αντοχή στην κολιστίνη μέσω των γονιδίων *mcr* έχει αναφερθεί παγκοσμίως σε αρνητικά κατά Gram παθογόνα βακτήρια (Luo et al, 2020). Επιπλέον, η συν-αντοχή στην κολιστίνη με άλλα αντιβιοτικά τελευταίας γραμμής, αποκάλυψε την εμφάνιση εκτενώς ανθεκτικών στα φάρμακα (XDR) μικροοργανισμών που είναι σχεδόν μη θεραπεύσιμα (Yang et al, 2019).

Εικόνα 5.1 Πιθανές οδοί μετάδοσης των ανθεκτικών στην κολιστίνη εντεροβακτηριδίων. Τα ανθεκτικά στην κολιστίνη εντεροβακτηρίδια εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της χρήσης της κολιστίνης στον κτηνοτροφικό τομέα, στις κλινικές ζώων και στα νοσοκομεία. Τα ανθεκτικά μικρόβια μπορούν να εξαπλωθούν μεταξύ των διαφορετικών τομέων (κόκκινα βέλη) (Binsker et al, 2022)



5.4 Μηχανισμοί αντοχής στην κολιστίνη

Τα βακτήρια αποκτούν αντοχή στην κολιστίνη ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων και πολύπλοκων μηχανισμών προσαρμογής. Έτσι, πολλοί διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί και έχει επισημανθεί ο σημαντικός ρόλος των χρωμοσωμικών μεταλλάξεων οι οποίες σχετίζονται με την αντοχή στην κολιστίνη (Stefaniuk & Tyski, 2019). Οι μηχανισμοί αντοχής μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών βακτηριακών ειδών. Ο πιο κοινός μηχανισμός είναι η τροποποίηση τμημάτων του λιποσακχαρίτη (LPS) της εξωτερικής μεμβράνης, μέσω της προσθήκης κατιονικών ομάδων (EFSA, 2021). Άλλοι μηχανισμοί αντοχής στην κολιστίνη περιλαμβάνουν:

- απώλεια του λιποσακχαρίτη (LPS) λόγω μεταλλάξεων ή μεταθέσεων μέσω της εισαγωγής αλληλουχιών, όπως αυτές συμβαίνουν στα γονίδια που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση του λιπιδίου A (IpxA, IpxC ή IpxD) του *A. baumannii*.
- πρωτεϊνικές μεταλλάξεις και υπερέκφραση των συστημάτων αντλίας εκροής, όπως οι πρωτεΐνες Sap (ευαίσθητα αντιμικροβιακά πεπτίδια), BrlR, AcrAB-TolC complex ή KpnEF
- υπερπαραγωγή του πολυσακχαρίτη της κάψας (CPS) σε ορισμένα Gram αρνητικά βακτήρια (π.χ. *K. pneumoniae*) παρεμποδίζοντας τις θέσεις δέσμησης της κολιστίνης και την απελευθέρωση του παγιδεύοντας την κολιστίνη (EFSA, 2021).

Ειδικότερα, έχουν περιγραφεί, μεταξύ άλλων, αλλαγές στα συστήματα δύο συστατικών: pmrA/pmrB (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa*), rhoP/rhoQ (*Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp.), parR/parS (*Pseudomonas aeruginosa*), colR/colS (*Pseudomonas aeruginosa*) και cprR/cprS (*Campylobacter jejuni*) (Stefaniuk & Tyski, 2019). Οι περισσότεροι από τους μηχανισμούς αντοχής είναι χρωμοσωμικά κωδικοποιημένοι με έναν μόνο μεταβιβάσιμο μηχανισμό αντοχής ταυτοποιημένο μέχρι στιγμής (El-Sayed Ahmed et al, 2020). Ο σημαντικότερος χρωμοσωμικός μηχανισμός αντοχής στην κολιστίνη για παράδειγμα, στην *Klebsiella pneumoniae*, είναι μια αλλοίωση του γονιδίου mgrB, το οποίο κωδικοποιεί έναν αρνητικό ρυθμιστή του συστήματος rhoP/rhoQ (Stefaniuk & Tyski, 2019). Η αντοχή στην κολιστίνη επιτυγχάνεται κυρίως με την τροποποίηση του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) της εξωτερικής μεμβράνης, το οποίο είναι ο κύριος στόχος της κολιστίνης στο βακτηριακό κύτταρο, προκαλώντας τη μείωση του αρνητικού φορτίου της εξωτερικής μεμβράνης, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε βακτήρια με εγγενή αντοχή στην κολιστίνη.

Μεταλλάξεις που οδηγούν στην προσθήκη κατιονικών ομάδων στο λιπίδιο A αποδυναμώνουν τη δέσμευση της κολιστίνης (Stefaniuk & Tyski, 2019; EFSA, 2021). Τα ρυθμιστικά συστήματα δύο συστατικών κυρίως, τα PhoPQ και PmrAB, εμπλέκονται στην αντικατάσταση των φωσφορικών ομάδων των λιπιδίων A της μεμβράνης από ρίζες του κατιονικού 4-αμινο-4-deoxy-L-arabinose (L-Ara4N) ή/και της φωσφοαιθανολαμίνης, μειώνοντας έτσι το καθαρό αρνητικό φορτίο της εξωτερικής μεμβράνης (EFSA, 2021). Στην περίπτωση του *A. baumannii*, παρόμοιες αλλαγές στα γονίδια *lpxA*, *lpxC* και *lpxD*, όπως περιγράφεται παραπάνω, προκαλούν αναστολή της βιοσύνθεσης των λιπιδίων A και συνεπώς απώλεια του στόχου της κολιστίνης στα βακτήρια. Υπάρχει η υπόθεση ότι η αντοχή στην κολιστίνη των κλινικά απομονωθέντων στελεχών προκύπτει από ένα συνδυασμό πρωτεϊνικών μεταλλάξεων και υπερέκφρασης των συστημάτων αντλίας εκροής (Stefaniuk & Tyski, 2019).

Η αντοχή των βακτηρίων στην κολιστίνη μπορεί να κωδικοποιηθεί σε μεταβιβάσιμα γενετικά στοιχεία, κυρίως πλασμίδια με γονίδια *mcr* (*mobile colistin resistance*). Το γονίδιο *mcr-1*, που κωδικοποιεί τη τρανσφεράση της φωσφοαιθανολαμίνης ήταν το πρώτο γονίδιο, που ανακαλύφθηκε το 2015, με τη διαμεσολάβηση πλασμιδίου, υπεύθυνο για την οριζόντια μεταφορά αντοχής στην κολιστίνη. Οι τρανσφεράσες αυτές καταλύουν την προσκόλληση της φωσφοαιθανολαμίνης στο λιπίδιο A της λιποπολυσακχαριτικής μεμβράνης, οδηγώντας επίσης, σε μείωση του αρνητικού φορτίου της, παρομοίως με τις προαναφερθείσες χρωμοσωμικές μεταλλάξεις (El-Sayed Ahmed et al, 2020).

Η ανακάλυψη του γονιδίου αντοχής στην κολιστίνη που μεταφέρεται με τη διαμεσολάβηση πλασμιδίων (*mcr*) το 2015, αναθεώρησε τις γνώσεις για τη διασπορά της μικροβιακής αντοχής και έγινε πλέον αντιληπτό ότι η αντοχή δύναται να μεταφέρεται μέσω της ανταλλαγής γενετικού υλικού μεταξύ διαφορετικών βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων τόσο των συμβιωτικών όσο και των παθογόνων, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης. Επιπλέον, τα γονίδια *mcr* στη συνέχεια μεταφέρονται στα κύτταρα των απογόνων μέσω κάθετης μετάδοσης (Luo et al, 2020).

Μέχρι στιγμής, δέκα παραλλαγές των γονιδίων *mcr* (*mcr-1* έως *mcr-10*), έχουν εντοπιστεί κυρίως σε διάφορα είδη Εντεροβακτηρίων, με σπάνιες αναφορές στο *Acinetobacter* spp. (*mcr-1* και *mcr-4*) ή στο *Pseudomonas* spp. (*mcr-1*). Αρκετοί τύποι αντιγράφων πλασμιδίων

έχουν αναφερθεί ότι φιλοξενούν γονίδια που μοιάζουν με *mcr*, αν και μπορούν επίσης να εντοπίζονται στα χρωμοσώματα (EFSA, 2021).

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα γονίδια *mcr* μπορούν να απομονωθούν από διάφορα είδη βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Cronobacter sakazakii*, *Raoultella ornithinolytica*, *Aeromonas* και είδη *Enterobacter* από ζώα, τρόφιμα, ανθρώπους και το περιβάλλον. Τα περισσότερα από τα απομονωθέντα καλλιεργήματα είναι εντεροβακτηριοειδή, τα οποία είναι κοινά τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους. Η παγκόσμια διάδοση των γονιδίων *mcr* σε ζώα και σε ανθρώπους έχει απειλήσει σε μεγάλο βαθμό τη δημόσια υγεία. Ο εκτιμώμενος συνολικός επιπολασμός των γονιδίων *mcr* σε ζώα και δείγματα τροφίμων ήταν υψηλότερος από αυτόν που παρατηρήθηκε σε δείγματα από ανθρώπους, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η τροφική αλυσίδα παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση των γονιδίων *mcr* (Luo et al, 2020).

5.5 Κατανάλωση κολιστίνης στον άνθρωπο και στα ζώα παραγωγής τροφίμων

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση της κολιστίνης, παγκοσμίως, επανεισήχθη στην ανθρώπινη ιατρική ως θεραπεία έσχατης ανάγκης για την αντιμετώπιση πνευμονικών λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά (MDR) αρνητικά κατά Gram βακτήρια (ECDC, EFSA & EMA, 2021). Στις ασιατικές χώρες, η χρήση αντιβιοτικών, ιδίως κολιστίνης, στην κτηνοτροφία πραγματοποιείται επίσης, σε μεγάλη κλίμακα για προφυλακτική χρήση και ιδίως ως αυξητικός παράγοντας για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων. Η Κίνα παραμένει ο μεγαλύτερος χρήστης κολιστίνης στην κτηνοτροφία παγκοσμίως. Μέχρι και το 2016, χρησιμοποιούνταν πάνω από 11 χιλιάδες τόνοι κολιστίνης ετησίως (Stefaniuk & Tyski, 2019). Στην περιοχή Δέλτα του Κόκκινου Ποταμού του Βιετνάμ, η κολιστίνη χρησιμοποιήθηκε επίσης ως πρόσθετο ζωοτροφών για την προώθηση της ανάπτυξης στην παραγωγή χοίρων. Αυτό ήταν μια αιτία ανησυχίας, επειδή η κολιστίνη είναι ένα μη εγκεκριμένο αντιβιοτικό για την προώθηση της ανάπτυξης στο Βιετνάμ (Stefaniuk & Tyski, 2019). Η παγκόσμια εφαρμογή πολιτικών που περιορίζουν τη χρήση κολιστίνης σε ζώα εκτροφής οδήγησε σε σημαντική μείωση της παραγωγής κολιστίνης, από 13.746 τόνους το 2016 σε 4.292 τόνους το 2019. Στην Κίνα, μετά την απαγόρευση της κολιστίνης ως αυξητικού παράγοντα το 2017, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις τόσο στην

παραγωγή (27.170 τόνοι το 2015 έναντι 2.497 τόνοι το 2018) όσο και στις πωλήσεις φαρμακούχων προμειγμάτων θειικής κολιστίνης (71,5 εκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ το 2015 έναντι 8,0 εκατομμυρίων δολαρίων ΗΠΑ το 2018) (Rhouma et al, 2023).

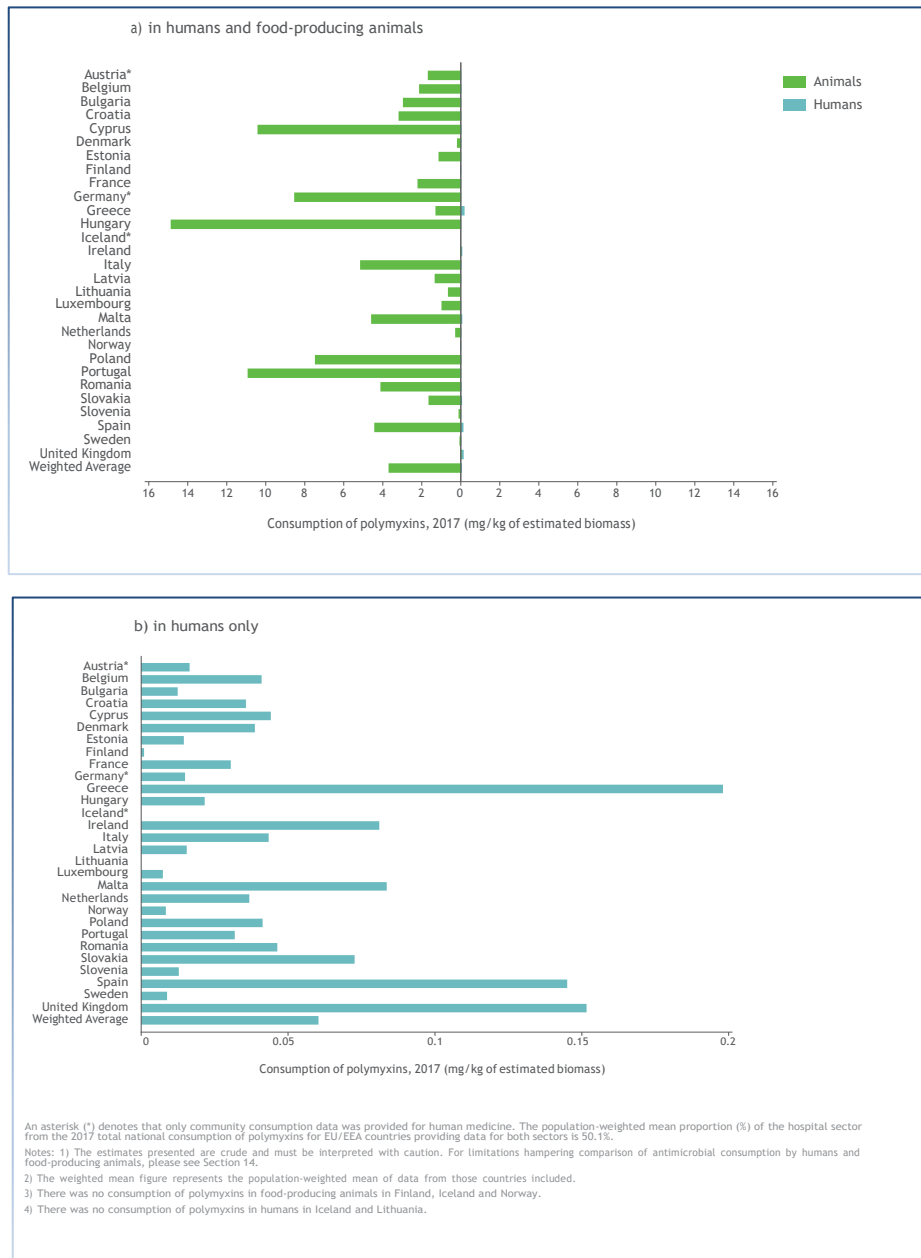
Η κατανάλωση της κολιστίνης στις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ στον ανθρώπινο τομέα είναι πολύ χαμηλή σε σύγκριση με τη συνολική κατανάλωση άλλων αντιμικροβιακών (<1%) (βλ. Πίνακα 3.1). Η κατανάλωση της ωστόσο, στο νοσοκομειακό τομέα αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ 2009 και 2018, από 0,004 σε 0,007 DDD ανά 1.000 κατοίκους ημερησίως, με στατιστικά σημαντική αύξηση σε εννέα χώρες (EFSA/ECDC/EMA, 2021). Η κολιστίνη επανεμφανίστηκε ως έσχατη λύση για τη θεραπεία ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων που σχετίζονται με πολυανθεκτικά gram-αρνητικά βακτήρια. Η χρήση είναι υψηλότερη στις χώρες της νότιας Ευρώπης όπου οι λοιμώξεις που οφείλονται σε εντεροβακτηριοειδή ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (CRE) αποτελούν σοβαρό πρόβλημα στο νοσοκομειακό περιβάλλον και σχετίζονται με παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (ECDC, 2018). Η αυξημένη χρήση κολιστίνης στα νοσοκομεία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη και ταχεία εξάπλωση της αντοχής στην κολιστίνη των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες εντεροβακτηριδίων και έχουν αναφερθεί εστίες ανθεκτικών στην κολιστίνη τέτοιων βακτηρίων σε ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης στην ΕΕ. Οι επιλογές για τη θεραπεία αυτών των λοιμώξεων είναι εξαιρετικά περιορισμένες (EFSA/ECDC/EMA, 2021).

Στον κτηνιατρικό τομέα, η κολιστίνη χρησιμοποιείται εδώ και πολλές δεκαετίες, κυρίως για ομαδική θεραπεία για την αντιμετώπιση εντερικών λοιμώξεων όπως η κολιβακίλλωση σε χοίρους και πουλερικά. Υπό το πρίσμα ότι τα ανθεκτικά βακτήρια θα μπορούσαν να αποικίσουν το ανθρώπινο μικροβίωμα μέσω της τροφικής αλυσίδας, μέσω του χειρισμού ή/και της κατανάλωσης μολυσμένων ζωικών τροφίμων, το 2006 εφαρμόστηκαν στην ΕΕ αρχικοί περιορισμοί στη χρήση κολιστίνης, απαγορεύοντας την προσθήκη αντιβιοτικών στις ζωοτροφές για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων. Το 2014, η ΕΕ εφάρμοσε υποχρεωτικές δοκιμές ευαισθησίας στην κολιστίνη για βακτήρια που απομονώνονται από τροφοπαραγωγικά ζώα που καλύπτονται από τα εθνικά προγράμματα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής (Binsker et al, 2022). Το 2011, σε επίπεδο ΕΕ οι πολυμυξίνες ήταν η 5η κατηγορία αντιμικροβιακών ουσιών με τις μεγαλύτερες πωλήσεις μετά τις τετρακυκλίνες (37%), τις πενικιλίνες (23%), τις σουλφοναμίδες (11%) και τις μακρολίδες

(8%) (EMA, 2013). Το 2012, η συνολική κατανάλωση πολυμυξινών ήταν περίπου 600 φορές υψηλότερη στα ζώα παραγωγής τροφίμων σε σύγκριση με τους ανθρώπους στα 19 κράτη μέλη της ΕΕ/ΕΟΧ, που υπέβαλαν πλήρη στοιχεία τόσο για τον τομέα των ζώων όσο και τον ανθρώπινο τομέα (ECDC, EFSA & EMA, 2015). Το 2014 παρατηρήθηκε μία μείωση στην συνολική κατανάλωση πολυμυξινών στα τροφοπαραγωγά ζώα με αποτέλεσμα ο σταθμισμένος ως προς τον πληθυσμό μέσος όρος κατανάλωσης, μεταξύ των 28 ευρωπαϊκών χωρών, να είναι 340 φορές υψηλότερος στα ζώα παραγωγής τροφίμων σε σύγκριση με την ανθρώπινη ιατρική (ECDC, EFSA & EMA, 2017). Τα πιο πρόσφατα στοιχεία που συγκρίνουν τη συνολική κατανάλωση πολυμυξινών, μεταξύ 31 κρατών μελών της ΕΕ/ΕΟΧ, δείχνουν σημαντική μείωση της κατανάλωσης αυτών των αντιμικροβιακών στα παραγωγικά ζώα το 2018 και ο σταθμισμένος ως προς τον πληθυσμό μέσος όρος κατανάλωσης ήταν 17 φορές υψηλότερος στα ζώα παραγωγής τροφίμων από τον αντίστοιχο μέσο όρο στους ανθρώπους (βλ. Πίνακα 3.1) (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Ωστόσο, η χρήση πολυμυξίνης μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών ποικίλλει δραματικά τόσο στον κτηνιατρικό όσο και στον ανθρώπινο τομέα. Για παράδειγμα το 2017, σύμφωνα με την τρίτη κοινή έκθεση των ECDC-EFSA-EMA που εκδόθηκε το 2021, η σταθμισμένη ως προς τον πληθυσμό μέση κατανάλωση πολυμυξινών σε ανθρώπους και ζώα παραγωγής τροφίμων ήταν 0,06 και 3,2 mg ανά kg εκτιμώμενης βιομάζας, αντίστοιχα, ενώ το 2018, ήταν 0,2 και 3,4 mg ανά kg εκτιμώμενης βιομάζας αντίστοιχα. Η διορθωμένη ως προς τον πληθυσμό κατανάλωση πολυμυξινών σε ανθρώπους και τροφοπαραγωγά ζώα ανά χώρα το 2017, παρουσιάζεται στο Γράφημα 5.1a. Λόγω των μεγάλων διαφορών μεταξύ της κατανάλωσης στους ανθρώπους και στα ζώα παραγωγής τροφίμων, η κατανάλωση στους ανθρώπους απεικονίζεται επίσης ξεχωριστά στο Γράφημα 5.1 b χρησιμοποιώντας διαφορετική κλίμακα.

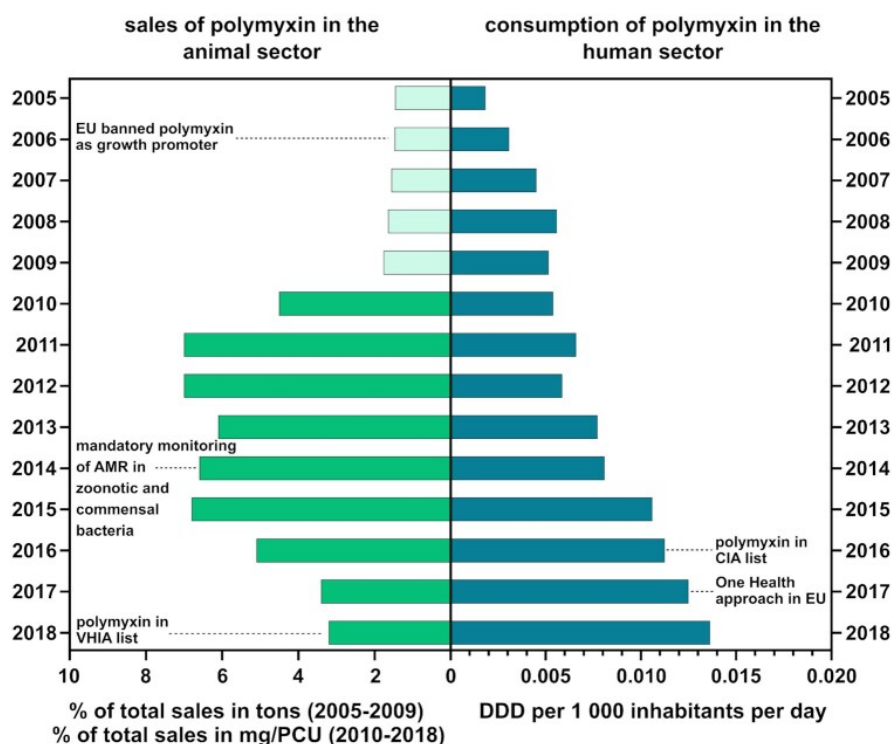
Γράφημα 5.1: Κατανάλωση πολυμυξινών διορθωμένη ως προς τον πληθυσμό (α) σε ανθρώπους και ζώα παραγωγής τροφίμων ανά χώρα σε 29 χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ και (β) μόνο στους ανθρώπους, το 2017 (ECDC, EFSA & EMA, 2021)



Από τις μέχρι σήμερα αναλύσεις των δεδομένων, δεν υπήρξε συσχέτιση της κατανάλωσης πολυμυξίνης μεταξύ ζώων παραγωγής τροφίμων και ανθρώπων σε μια χώρα. Για παράδειγμα, το 2014, η Ιταλία, η Ισπανία και η Πορτογαλία ανέφεραν την υψηλότερη χρήση πολυμυξίνης σε ζώα παραγωγής τροφίμων, ενώ η Ελλάδα, η Ιρλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο κατανάλωσαν το μεγαλύτερο μέρος της πολυμυξίνης στην ιατρική. Προκειμένου να διασφαλιστεί η κολιστίνη (πολυμυξίνη E) ως αντιβιοτικό έσχατης ανάγκης για χρήση στους ανθρώπους και σύμφωνα με την προσέγγιση «Ενιαία υγεία», έχει

καταβληθεί προσπάθεια για τον περιορισμό της χρήσης πολυμυξινών στα ζώα παραγωγής τροφίμων. Αποτέλεσμα αυτών των προσπαθειών είναι η σημαντική μείωση των συνολικών πωλήσεων των πολυμυξινών στον κτηνιατρικό τομέα κατά 54% στην ΕΕ μεταξύ 2011 και 2018 (Γράφημα 5.2) (Binsker et al, 2022).

Γράφημα 5.2 Σύγκριση των μεταβολών στις πωλήσεις και τις καταναλώσεις πολυμυξινών στην κτηνιατρική και στην ιατρική στην ΕΕ την περίοδο 2005-2018



Πηγή: Binsker et al, 2022

Στο παραπάνω γράφημα συγκρίνονται οι μεταβολές στις πωλήσεις και τις καταναλώσεις πολυμυξινών στην κτηνιατρική και στην ιατρική στην ΕΕ την περίοδο 2005-2018. Στα αριστερά απεικονίζεται το μέσο ποσοστό (%) των πωλήσεων πολυμυξινών σε σχέση με τις συνολικές πωλήσεις (σε τόνους δραστικής ουσίας) στον κτηνιατρικό τομέα την περίοδο 2005–2009 σύμφωνα με την πρώτη έκθεση ESVAC (EMA, 2011). Η περίοδος 2010–2018 δείχνει το μέσο ποσοστό (%) των πωλήσεων πολυμυξινών σε σχέση με τις συνολικές πωλήσεις (σε mg δραστικής ουσίας ανά PCU). Στα δεξιά απεικονίζεται η μέση ετήσια κατανάλωση πολυμυξινών (σε DDD ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα) στην κοινότητα και στο νοσοκομειακό περιβάλλον στην Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης της Ελβετίας (ESAC-Net interactive database). Και για τους δύο τομείς, οι πολυμυξίνες περιλαμβάνουν την κολιστίνη (πολυμυξίνη Ε) και την πολυμυξίνη Β (Binsker et al, 2022).

Σύμφωνα με πιο πρόσφατες αναλύσεις, παρατηρήθηκε ακόμα μεγαλύτερη μείωση των συνολικών πωλήσεων των πολυμυξινών στον κτηνιατρικό τομέα κατά 80% στην ΕΕ/ΕΟΧ μεταξύ 2011 και 2021 (EMA, 2022).

Όσον αφορά στην Ελλάδα, από τη σύγκριση των δεδομένων των πωλήσεων την περίοδο 2015-2021 διαφαίνεται μειωτική τάση στην κατανάλωση κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων σε ποσοστό 50,3% μολονότι οι συνολικές πωλήσεις παρουσιάζουν αυξητική τάση (Εικόνα 1.5 και Πίνακας 5.1) (EMA, 2022).

Πίνακας 5.1: Τάσεις των πωλήσεων αντιμικροβιακών για ζώα παραγωγής τροφίμων (mg/PCU), συμπεριλαμβανομένων των ιπποειδών και των εκτρεφόμενων ψαριών στην Ελλάδα, την περίοδο 2015-2021 σύμφωνα με την 12^η Έκθεση ESVAC

Country		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Trends 2010-2021
Greece	Overall sales						58.2	64.8	95.7	93.6	84.8	96.4	108.8	↑
	3rd- and 4th-gen. cephalosporins						0.09	0.10	0.11	0.13	0.08	0.20	0.21	↑
	Quinolones (% fluoroquinolones)						4.4 (39%)	7.1 (32%)	6.7 (41%)	4.9 (46%)	5.0 (33%)	3.4 (65%)	3.2 (81%)	↓
	Polymyxins						3.4	1.1	1.3	1.6	1.5	2.0	1.7	↓

Πηγή: EMA Twelfth ESVAC Report for 2021 (EMA, 2022)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), το 2016, συνέστησε στα κράτη μέλη της ΕΕ τα οποία παρουσίαζαν υψηλή χρήση πολυμυξινών, να μειώσουν την κατανάλωση στα τροφοπαραγωγά ζώα κάτω των 5 mg/PCU έως το 2020 (EMA, 2016). Τα πιο πρόσφατα στοιχεία σχετικά με την κατανάλωση πολυμυξινών από τον EMA καταδεικνύουν ότι πέντε χώρες εξακολουθούν να υπερβαίνουν αυτό το όριο το 2021, συμπεριλαμβανομένων της Κύπρου, της Γερμανίας, της Ουγγαρίας, της Πολωνίας και της Πορτογαλίας (βλ. Πίνακα 1.1) (EMA, 2022). Παρόλα αυτά, η χρήση της κολιστίνης δεν μπορεί να καταργηθεί εντελώς δεδομένης της μεγάλης σημασίας της για τη θεραπεία εντερικών λοιμώξεων σε χοίρους, πουλερικά και μόσχους που προκαλούνται από *Salmonella* spp. ή *E. coli* λόγω του στενού βακτηριοκτόνου φάσματος έναντι αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (EMA, 2016).

5.6 Συστήματα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής

Η έγκαιρη ανίχνευση της μικροβιακής αντοχής σε παθογόνα και μη βακτήρια και η συνεχής επιτήρηση είναι κρίσιμης σημασίας, καθώς παρέχουν τις αναγκαίες πληροφορίες για την επιτήρηση και την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών αντιμετώπισης, την εφαρμογή πολιτικών ελέγχου των λοιμώξεων και εν γένει παρεμβάσεων δημόσιας υγείας (WHO,

2022). Δύο συστήματα επιτήρησης έχουν υιοθετηθεί, από κοινού, παγκοσμίως, το παθητικό και το ενεργητικό. Μολονότι, και τα δύο μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση του επιπολασμού της μικροβιακής αντοχής σε ανθρώπους και ζώα, παρέχουν ωστόσο, διαφορετικούς τρόπους ερμηνείας των στρατηγικών επιτήρησης και ελέγχου (Mather et al, 2016). Η παθητική παρακολούθηση περιλαμβάνει την παρακολούθηση της αντοχής σε δείγματα ρουτίνας που συλλέγονται από κλινικά μολυσμένους ασθενείς. Παρέχει πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση αντοχής σε έναν φυσικά μολυσμένο πληθυσμό. Στην ενεργητική επιτήρηση, αντίθετα, συλλέγονται δείγματα από καθορισμένους πληθυσμούς και τοποθεσίες, οι οποίοι μπορεί να είναι μολυσμένοι ή μη και ελέγχονται για την ανθεκτικότητα των μικροβίων. Σε σύγκριση με την παθητική παρακολούθηση, η ενεργητική επιτήρηση είναι πιο εντατική και δαπανηρή και ειδικά στον άνθρωπο, η συλλογή δειγμάτων μπορεί να είναι παρεμβατική και να τίθενται ζητήματα προστασίας προσωπικών δεδομένων αλλά και ηθικά διλήμματα. Αν και οι προσεγγίσεις επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής ποικίλλουν σημαντικά στις διάφορες χώρες, πολλοί μοναδικοί φαινότυποι έχουν εντοπιστεί μέσω της παθητικής επιτήρησης παθογόνων βακτηρίων που έχουν απομονωθεί από κλινικά δείγματα. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί ειδικά προγράμματα ενεργητικής επιτήρησης για αναδυόμενα ανθεκτικά βακτήρια, για παράδειγμα για τα εντεροβακτηριοειδή που παράγουν ESBL, τον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (MRSA) και τα ανθεκτικά στην καρβαπενέμη αρνητικά κατά Gram βακτήρια (Yin, Kelly & Wang, 2022). Στον ανθρώπινο τομέα, το «Παγκόσμιο Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής και της Χρήσης» (GLASS) του ΠΟΥ, εγκαθιδρύθηκε για πρώτη φορά το 2015, με σκοπό την προώθηση της παρακολούθησης της μικροβιακής αντοχής και την ενημέρωση των παγκόσμιων στρατηγικών για τον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής (WHO, 2022). Το σύστημα ξεκίνησε αρχικά, με την επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια που προκαλούν κοινές λοιμώξεις στον άνθρωπο και στη συνέχεια επέκτεινε το πεδίο εφαρμογής του στην επιτήρηση της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών ουσιών (AMC), των διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων και στην επιτήρηση της ανθρώπινης υγείας στο πλαίσιο της Ενιαίας Υγείας (One Health). Από το 2015 έως και το τέλος του 2022, στο GLASS συμμετέχουν 127 χώρες ανά τον κόσμο (WHO, 2022). Επιπλέον, εθνικά συστήματα

παρακολούθησης της μικροβιακής αντοχής έχουν αναπτυχθεί σε πολλές χώρες του κόσμου.

Στην Ευρώπη, εφαρμόζονται αντίστοιχα συστήματα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής. Το Ευρωπαϊκό Κέντρο πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων (ECDC) και η Ευρωπαϊκή Αρχή για την ασφάλεια των τροφίμων (EFSA) εφαρμόζουν σε ευρωπαϊκό επίπεδο, προγράμματα σχετικά με την «παρακολούθηση της μικροβιακής αντοχής σε ζωνοσογόνα βακτήρια και βακτήρια δείκτες» τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα (EFSA & ECDC, 2022).

5.7 Ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια που απομονώνονται από τον άνθρωπο και τα ζώα παραγωγής τροφίμων στην Ευρώπη

Η κατανομή της αντοχής στην κολιστίνη σε απομονωθέντα βακτήρια που προέρχονται από ανθρώπους μέχρι πριν λίγα χρόνια, ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί σε ευρωπαϊκό επίπεδο, καθώς οι δοκιμές ευαισθησίας στην κολιστίνη γενικά δεν αποτελούσαν μέρος της συνήθους πρακτικής, αλλά διενεργούνταν σε εργαστήρια αναφοράς μετά την παραπομπή για εξέταση απομονωθέντων πολυανθεκτικών καλλιεργημάτων βακτηρίων. Ο προσδιορισμός της ευαισθησίας στην κολιστίνη είναι δύσκολος με τις συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους, καθιστώντας αναξιόπιστα τα αποτελέσματα. Η μόνη, μέχρι στιγμής, έγκυρη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας στην κολιστίνη είναι η μικροαραιώση με ζυμό σύμφωνα με τη μέθοδο αναφοράς ISO 20776-1:2019 (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Αντίθετα, στον κτηνιατρικό τομέα οι δοκιμές ευαισθησίας στην κολιστίνη σε βακτήρια που απομονώνονται από ζώα παραγωγής τροφίμων και τρόφιμα (κρέας) που προέρχονται από αυτά, διενεργούνται σε υποχρεωτική βάση στην ΕΕ/ΕΟΧ, από το 2014 σύμφωνα με την Απόφαση 2013/652/ΕΕ⁸.

Ωστόσο, στην τελευταία έκθεση των EFSA και ECDC το 2022, σχετικά με την «παρακολούθηση της μικροβιακής αντοχής σε ζωνοσογόνα βακτήρια και βακτήρια δείκτες για την περίοδο 2019-2020», στην Ευρωπαϊκή Ένωση, αναλύθηκαν τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από 27 κράτη μέλη της ΕΕ, αναφορικά με την εμφάνιση αντοχής στα

⁸ Η Εκτελεστική Απόφαση της Επιτροπής της 12ης Νοεμβρίου 2013 «για την παρακολούθηση και την υποβολή εκθέσεων σχετικά με την αντοχή των ζωνοσογόνων βακτηρίων και των συμβιωτικών βακτηρίων στα αντιμικροβιακά» καταργήθηκε στις 1-1-2021 και αντικαταστάθηκε από την Εκτελεστική Απόφαση (ΕΕ) 2020/1729.

ζωνοσογόνα βακτήρια *Salmonella* και *Campylobacter* από ανθρώπους, παραγωγικά ζώα και ζωικά τρόφιμα, καθώς και εξετάστηκαν οι αντοχές στον δείκτη *Escherichia coli* και στον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) από ζώα και τρόφιμα (EFSA & ECDC, 2022). Συμπεριλήφθηκαν αντιπροσωπευτικές ουσίες από όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών όπως πενικιλίνες, τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες, χλωραμφαινικόλη, μακρολίδια, κινολόνες, κεφαλοσπορίνες τρίτης και τέταρτης γενιάς, σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη, καρβαπενέμες και πολυμυξίνες.

Στις υποενότητες που ακολουθούν περιγράφονται τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εν λόγω έκθεσης εστιάζοντας, στα ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια.

5.7.1 Εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη σε *Salmonella* spp. που απομονώθηκαν από ανθρώπους

Τα πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το 2020, η σαλμονέλωση ήταν η δεύτερη πιο κοινή τροφιογενής ζωνόσος στην Ευρωπαϊκή Ένωση, με 54.702 επιβεβαιωμένα κρούσματα στον άνθρωπο (σημαντική μείωση σε σύγκριση με το 2019 πιθανότατα ως αποτέλεσμα της πανδημίας covid-19), καθώς και η συχνότερη αιτία τροφιογενών επιδημιών, με ποσοστό 23% επί του συνόλου των τροφιογενών επιδημιών που αναφέρθηκαν το 2020 (EFSA & ECDC, 2022). Μια πρόσφατη ανασκόπηση, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι λοιμώξεις από πολυανθεκτικές μη-τυφοειδείς σαλμονέλλες (NTS) μπορεί να έχουν πιο σοβαρές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία σε σύγκριση με εκείνες των ευαίσθητων στελεχών (Parisi et al, 2018).

Η αντοχή στην κολιστίνη το 2020, ανιχνεύθηκε στο 7,1% των απομονωθέντων καλλιεργημάτων σαλμονέλας από ανθρώπους, αν και το 73,2% αυτών των ανθεκτικών καλλιεργημάτων ήταν είτε *S. Enteritidis* ή *S. Dublin* (EFSA & ECDC, 2022). Οι ορότυποι αυτοί ανήκουν στην ομάδα Δ, οι οποίοι τείνουν να εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στην κολιστίνη χωρίς να έχουν γνωστούς επίκτητους ή μεταλλαγμένους μηχανισμούς αντοχής στην κολιστίνη και, ως εκ τούτου, δείχνουν ένα βαθμό εγγενούς αντοχής στην κολιστίνη (Ricci et al, 2020).

Η αντοχή στην κολιστίνη στα απομονωθέντα καλλιεργήματα σαλμονέλας παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των χωρών της ΕΕ. Στους Πίνακες 5.2 και 5.3 που ακολουθούν παρουσιάζονται τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά και στην

κολιστίνη της *Salmonella* spp. (μη τυφοειδείς ορότυποι) και της *Salmonella Enteritidis* από ανθρώπους, ανά χώρα, το 2020.

Πίνακας 5.2: Μικροβιακή αντοχή στη *Salmonella* spp. (μη τυφοειδείς ορότυποι) από ανθρώπους ανά χώρα το 2020 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	Nalidixic acid		Ciprofloxacin ^(b)		Azithromycin		Colistin		Sulfamethoxazole ^(c)		Trimethoprim		Co-trimoxazole		Tetracycline	
	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
Austria	894	20.5	894	21.4	894	0.3	-	-	894	14.0	894	3.2	-	-	894	14.3
Belgium	-	-	706	18.6	-	-	-	-	706	39.7	706	12.2	-	-	706	39.1
Cyprus	-	-	105	24.8	-	-	58	3.4	-	-	-	-	104	9.6	-	-
Denmark	252	4.0	252	3.6	252	1.2	252	6.7	252	22.6	252	4.8	-	-	252	22.6
Estonia	95	14.7	95	14.7	-	-	95	16.8	95	22.1	95	3.2	-	-	95	23.2
Finland	100	5.0	100	7.0	-	-	-	-	-	-	100	8	-	-	100	22
France	713	11.8	713	11.9	713	1.8	713	6.6	713	26.5	713	3.2	-	-	713	27.6
Hungary ^(a)	-	-	382	18.8	-	-	-	-	-	-	426	5.6	804	5.1	426	69.5
Ireland ^(e)	-	-	182	15.9	183	0.5	183	0.5	183	19.1	183	2.7	-	-	183	13.1
Italy	872	10.4	872	11.2	349	0.3	728	2.9	872	49.2	872	7.3	-	-	872	47.7
Latvia ^(a)	-	-	18	0	-	-	-	-	-	-	-	-	18	11.1	-	-
Luxembourg	-	-	90	6.7	-	-	90	1.1	90	54.4	-	-	90	10	90	30.0
Malta ^(d)	-	-	32	9.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Netherlands	494	16.4	494	15.6	494	0.2	494	21.5	494	30.4	494	7.1	-	-	494	33.4
Portugal	238	6.7	238	7.1	238	2.5	-	-	238	37.8	238	8	-	-	238	35.7
Romania	36	47.2	36	47.2	-	-	-	-	36	11.1	36	0	36	0	36	19.4
Slovakia ^(a)	-	-	402	13.4	-	-	-	-	-	-	-	-	228	4.4	279	25.1
Slovenia	-	-	183	18.6	-	-	-	-	174	20.1	184	11.4	185	12.4	184	17.9
Spain	768	10.7	768	10.9	-	-	-	-	767	32.3	768	6.4	-	-	768	26.4
Sweden ^(e)	-	-	344	6.4	344	0	344	0	344	15.4	344	2.0	-	-	344	16.3
Total (MSs 20)	4462	13.1	6906	14.1	3467	0.8	2957	7.1	5858	30.1	6305	6.1	1,465	9.6	6674	31.2
Iceland ^(a)	-	-	21	14.3	-	-	-	-	-	-	-	-	21	0	-	-
Norway	-	-	232	14.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	232	18.5

N: number of isolates tested; % Res: percentage of microbiologically resistant isolates (either interpreted as non-wild type by ECOFFs or I/R according to CBPs); -: no data reported; NA: not applicable – if fewer than 10 isolates were tested, the percentage of resistance was not calculated; MSs: Member States.

(a) : Data interpreted with clinical breakpoints

(b) : In most countries doing disk diffusion, pefloxacin is used for screening for fluoroquinolone resistance, as recommended by EUCAST.

(c) : Combined data on the class of sulfonamides and the substance sulfamethoxazole within this group.

(d) : Fewer test results available for ciprofloxacin/perfloxacin due to change of method late in the year to encompass the *Salmonella*-specific ECOFF and CBP.

(e) : Microbiological resistance predicted from whole genome sequencing

Πίνακας 5.3: Μικροβιακή αντοχή στη *Salmonella* Enteritidis από ανθρώπους ανά χώρα το 2020 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	Nalidixic acid		Ciprofloxacin ^(b)		Azithromycin		Colistin		Sulfamethoxazole ^(c)		Trimethoprim		Co-trimoxazole		Tetracycline	
	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
Austria	386	36.8	386	37.3	386	0	-	-	386	0	386	0.8	-	-	386	0.3
Belgium	-	-	172	25.0	-	-	-	-	172	7.0	172	3.5	-	-	172	11.0
Cyprus	-	-	49	16.3	-	-	31	6.5	-	-	-	-	48	0	-	-
Denmark	2	NA	2	NA	2	NA	2	NA	2	NA	2	NA	-	-	2	NA
Estonia	47	10.6	47	10.6	-	-	47	27.7	47	0	47	0	-	-	47	2.1
Finland	3	NA	3	NA	-	-	-	-	-	-	3	NA	-	-	3	NA
France	94	7.4	94	7.4	94	0	94	5.3	94	1.1	94	1.1	-	-	94	1.1
Hungary ^(a)	-	-	159	25.2	-	-	-	-	-	-	-	-	201	0	-	-
Ireland ^(e)	-	-	50	44.0	50	0	50	0	50	0	50	0	-	-	50	2.0
Italy	80	13.8	80	13.8	35	0	66	9.1	80	7.5	80	1.3	-	-	80	6.3
Latvia ^(a)	-	-	11	0	-	-	-	-	-	-	-	-	11	18.2	-	-
Luxembourg	-	-	19	5.3	-	-	19	5.3	19	31.6	-	-	19	0	19	0
Malta ^(d)	-	-	17	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Netherlands	109	21.1	109	21.1	109	0	109	65.1	109	6.4	109	1.8	-	-	109	9.2
Portugal	69	5.8	69	4.3	69	0	-	-	69	7.2	69	1.4	-	-	69	2.9
Romania	18	72.2	18	72.2	-	-	-	-	18	0	18	0	18	0	18	0
Slovakia ^(a)	-	-	343	13.4	-	-	-	-	-	-	-	-	196	4.6	245	24.1
Slovenia	-	-	41	36.6	-	-	-	-	39	0	41	0	42	0	41	0
Spain	263	13.3	263	12.2	-	-	-	-	263	1.1	263	0	-	-	263	0.4
Sweden ^(e)	-	-	59	22.0	59	0	59	0	59	0	59	0	-	-	59	3.4
Total (MSs 20)	1,071	22.5	1,991	21.4	804	0	477	20.5	1,407	2.8	1,393	1.0	535	2.1	1,657	6.2
Iceland ^(a)	-	-	6	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	6	NA	-	-
Norway	-	-	62	19.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	62	8.1

N: number of isolates tested; % Res: percentage of microbiologically resistant isolates (either interpreted as non-wild type by ECOFFs or I/R according to CBPs); -: no data reported; NA: not applicable – if fewer than 10 isolates were tested, the percentage of resistance was not calculated; MSs: Member States.

(a) : Data interpreted with clinical breakpoints

(b) : In countries doing disk diffusion, pefloxacin is used for screening for fluoroquinolone resistance, as recommended by EUCAST.

(c): Combined data on the class of sulfonamides and the substance sulfamethoxazole within this group.

(d): Fewer test results available for ciprofloxacin/perfloxacin due to change of method late in the year to encompass the *Salmonella*-specific ECOFF and CBP.

(e): Microbiological resistance predicted from whole genome sequencing

5.7.2 Εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη σε *Salmonella* spp. που απομονώθηκε από ζώα παραγωγής τροφίμων και τρόφιμα (κρέας)

Η ετήσια παρακολούθηση της μικροβιακής αντοχής διενεργείται σε υγρή ζώα παραγωγής τροφίμων και τα παραγόμενα τρόφιμα εντός της ΕΕ και στοχεύει σε επιλεγμένα είδη ζώων που αντιστοιχούν στο έτος υποβολής στοιχείων. Έτσι, το 2020 η παρακολούθηση επικεντρώθηκε στα πουλερικά και τα παραγόμενα σφάγια/κρέας τους, ενώ η παρακολούθηση που πραγματοποιήθηκε το 2019 επικεντρώθηκε στους χοίρους πάχυνσης και τους μόσχους ηλικίας κάτω του 1 έτους, καθώς και στα παραγόμενα σφάγια/κρέας τους. Την περίοδο 2019-2020 η παρακολούθηση περιλάμβανε δεδομένα σχετικά με τη σαλμονέλα, το καμπυλοβακτηρίδιο και το δείκτη *E. coli*. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα την περίοδο 2019- 2020, η αντοχή στην κολιστίνη αναφέρθηκε συνολικά σε χαμηλά επίπεδα μεταξύ των απομονωθέντων καλλιεργημάτων σαλμονέλας από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής (2,4%), μόσχους (3,1%) και όρνιθες ωοπαραγωγής (7,5%) ενώ συνολικά πολύ χαμηλό ποσοστό αντοχής παρατηρήθηκε στα απομονωθέντα καλλιεργήματα από χοίρους και γαλοπούλες (0,8% και 0,7%, αντίστοιχα). Μολονότι, στις περιπτώσεις που οι χώρες ανέφεραν αντοχή σε αυτό το αντιμικροβιακό παρατηρήθηκαν συχνά πολύ χαμηλά ή χαμηλά επίπεδα, αρκετές χώρες ανέφεραν μέτρια έως πολύ υψηλά επίπεδα αντοχής σε απομονωμένα καλλιεργήματα που ανακτήθηκαν από πουλερικά, γεγονός που πιθανόν να σχετίζεται με τα μικρά μεγέθη δειγμάτων (πολύ μικρός αριθμός απομονώσεων).

Στους Πίνακες 5.4, 5.5 και 5.6 που ακολουθούν παρουσιάζονται τα ποσοστά εμφάνισης της μικροβιακής αντοχής σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη σε *Salmonella* spp. από χοίρους πάχυνσης το 2019, κοτόπουλα κρεοπαραγωγής 2020, όρνιθες ωοπαραγωγής το 2020, ανά χώρα στην ΕΕ.

Πίνακας 5.4.: Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε *Salmonella* spp. από χοίρους πάχυνσης, σε 8 κράτη μέλη της ΕΕ, το 2019 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN (%)	CHL (%)	AMP (%)	CTX (%)	CAZ (%)	MEM (%)	TGC (%)	NAL (%)	CIP (%)	AZM (%)	COL (%)	SMX (%)	TMP (%)	TET (%)	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Croatia	60	1.7	13.3	53.3	0	0	0	0	20	20	0	0	55	21.7	53.3	35	50	0	0
Denmark	122	6.6	6.6	35.2	0	0	0	0	0	0	0	0	41	18	46.7	43.4	36.1	0	0
Estonia ^(a)	5	0	20	40	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	20	60	20	0	0
Finland ^(a)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
Germany	42	0	19	47.6	0	0	0	0	2.4	2.4	2.4	4.8	47.6	21.4	50	42.9	42.9	0	0
Italy	109	8.3	16.5	37.6	3.7	3.7	0	0.9	1.8	6.4	0	0.9	41.3	13.8	45	46.8	36.7	0.9	0
Netherlands	10	0	10	50	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	40	40	30	0	0
Slovenia ^(a)	9	0	22.2	22.2	0	0	0	0	11.1	11.1	0	0	22.2	11.1	11.1	77.8	22.2	0	0
Total (8 MSs)	359	5	12.8	40.4	1.1	1.1	0	0.3	4.5	5.8	0.3	0.8	43.2	16.7	46	44.3	38.4	0.3	0

N: total number of isolates tested; %: percentage of isolates with this phenotype from the total tested; GEN: gentamicin; CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline; NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline.

CS: percentage of isolates showing complete susceptibility to all antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*; MDR: percentage of isolates showing resistance to at least 3 antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*

MSs: Member States; ECOFFs: epidemiological cut-off values; CBPs: clinical breakpoints

(a): The occurrence of resistance is assessed on less than 10 isolates and should only be considered as part of the total of MSs data and/or the total of MSs and non-MSs.

Πίνακας 5.5.: Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε *Salmonella* spp. από σμήνη κρεοπαραγωγών ορνιθίων, σε 22 κράτη μέλη της ΕΕ και 3 κράτη μη μέλη, το 2020 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN (%)	CHL (%)	AMP (%)	CTX (%)	CAZ (%)	MEM (%)	TGC (%)	NAL (%)	CIP (%)	AZM (%)	COL (%)	SMX (%)	TMP (%)	TET (%)	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Austria	170	0.0	0.0	2.9	1.2	1.2	0.0	0.6	72.4	72.4	0.0	0.0	70.6	1.8	70.6	25.9	71.8	1.2	0.0
Belgium	164	4.3	9.1	37.8	0.0	0.0	0.0	0.6	28.7	29.3	1.8	4.3	59.8	51.8	24.4	33.5	41.5	0.0	0.0
Bulgaria ^(a)	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Croatia	85	0.0	0.0	11.8	0.0	0.0	0.0	0.0	68.2	68.2	0.0	0.0	11.8	4.7	7.1	30.6	10.6	0.0	0.0
Cyprus	17	23.5	23.5	29.4	5.9	5.9	5.9	0.0	47.1	47.1	0.0	17.6	100.0	94.1	100.0	0.0	100.0	5.9	0.0
Czechia	85	0.0	0.0	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0	27.1	34.1	0.0	8.2	7.1	0.0	7.1	64.7	7.1	0.0	0.0
Denmark ^(a)	9	0.0	11.1	33.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	22.2	11.1	44.4	55.6	22.2	0.0	0.0
Finland ^(a)	1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
France	168	1.8	1.8	10.1	0.6	0.6	0.0	0.0	4.8	4.8	0.0	2.4	13.1	8.3	10.7	78.0	11.9	0.6	0.0
Germany	17	0.0	5.9	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0	35.3	41.2	0.0	23.5	35.3	17.6	23.5	41.2	29.4	0.0	0.0
Greece	20	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	25.0	65.0	5.0	10.0	30.0	15.0	25.0	35.0	30.0	0.0	0.0
Hungary	170	1.2	0.0	20.0	0.6	1.8	0.0	4.1	89.4	91.8	1.8	1.2	59.4	0.0	65.3	7.1	60.6	0.6	0.0
Ireland ^(a)	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	16.7	16.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	83.3	0.0	0.0	0.0
Italy	214	1.9	8.9	35.0	13.6	13.1	0.0	0.0	71.5	73.4	4.2	2.3	59.3	47.2	58.9	23.4	61.7	13.6	0.0
Latvia	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
Malta	52	9.6	7.7	46.2	13.5	13.5	0.0	0.0	34.6	34.6	1.9	0.0	23.1	1.9	26.9	40.4	34.6	13.5	13.5
Poland	208	0.5	1.0	22.6	0.0	0.0	0.0	0.5	82.2	84.6	5.3	2.9	47.6	3.8	46.6	15.4	47.6	0.0	0.0
Portugal	16	0.0	0.0	18.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	18.8	6.3	18.8	81.3	18.8	0.0	0.0
Romania	170	2.9	0.6	21.2	0.0	0.0	0.0	1.2	48.8	61.8	2.9	3.5	29.4	4.1	37.1	35.3	35.9	0.0	0.0
Slovakia	35	0.0	0.0	48.6	0.0	0.0	0.0	0.0	65.7	65.7	0.0	0.0	57.1	0.0	57.1	31.4	57.1	0.0	0.0
Slovenia	164	0.0	0.0	36.0	0.0	0.0	0.0	3.7	75.6	75.6	3.0	0.6	72.6	1.8	70.7	20.1	72.0	0.0	0.0
Spain	170	0.0	5.9	11.8	0.0	0.0	0.0	0.6	32.4	41.8	1.8	1.8	33.5	25.3	32.9	50.6	31.2	0.0	0.0
Total (22 MSs)	1,955	1.6	3.1	21.7	2.1	2.1	0.1	1.0	54.1	57.5	2.1	2.6	45.0	15.0	42.3	34.0	44.1	2.1	0.4
Iceland	10	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	0.0	10.0	90.0	10.0	0.0	0.0
Norway ^(a)	1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
United Kingdom	168	0.0	0.6	4.2	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	2.4	0.0	0.0	25.0	19.6	18.5	72.0	17.9	0.0	0.0
Total (MSs and non-MSs)	2,134	1.5	2.9	20.3	1.9	2	0	1.1	49.6	52.9	1.9	2.4	43.2	15.3	40.2	37.3	41.8	1.9	0.3

N: total number of isolates tested; %: percentage of isolates with this phenotype from the total tested; GEN: gentamicin; CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline, NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline.
CS: percentage of isolates showing complete susceptibility to all antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*; MDR: percentage of isolates showing resistance to at least 3 antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*
MSs: Member States; ECOFFs: epidemiological cut-off values; CBPs: clinical breakpoints
(a): The occurrence of resistance is assessed on less than 10 isolates and should only be considered as part of the total of MSs data and/or the total of MSs and non-MSs.

Πίνακας 5.6.: Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε *Salmonella* spp. από σμήνη ωοπαραγωγών ορνίθων, σε 24 κράτη μέλη της ΕΕ και 2 κράτη μη μέλη, το 2020 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN (%)	CHL (%)	AMP (%)	CTX (%)	CAZ (%)	MEM (%)	TGC (%)	NAL (%)	CIP (%)	AZM (%)	COL (%)	SMX (%)	TMP (%)	TET (%)	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Austria	26	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	19.2	0.0	0.0	7.7	92.3	0.0	0.0	0.0
Belgium	40	2.5	2.5	15.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.5	10.0	0.0	22.5	20.0	7.5	17.5	77.5	17.5	0.0	0.0
Bulgaria	23	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	17.4	17.4	0.0	0.0	30.4	0.0	8.7	60.9	8.7	0.0	0.0
Croatia	31	0.0	0.0	3.2	0.0	0.0	0.0	0.0	6.5	6.5	0.0	0.0	6.5	3.2	3.2	83.9	0.0	0.0	0.0
Cyprus	23	13.0	13.0	13.0	0.0	0.0	0.0	0.0	30.4	30.4	0.0	34.8	30.4	30.4	30.4	69.6	30.4	0.0	0.0
Czechia	20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	90.0	0.0	0.0	0.0
Estonia ^(a)	3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3	33.3	0.0	66.7	0.0	0.0	0.0	66.7	0.0	0.0	0.0
Finland ^(a)	1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	0.0
France	166	0.0	0.6	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	4.2	1.8	0.6	0.6	96.4	1.2	0.0	0.0
Germany	78	0.0	1.3	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	1.3	0.0	26.9	2.6	0.0	2.6	96.2	2.6	0.0	0.0
Greece	19	5.3	0.0	5.3	0.0	0.0	0.0	0.0	10.5	21.1	5.3	0.0	10.5	0.0	0.0	63.2	0.0	0.0	0.0
Hungary	30	3.3	0.0	16.7	6.7	6.7	0.0	0.0	16.7	16.7	0.0	6.7	13.3	0.0	13.3	73.3	13.3	0.0	0.0
Ireland ^(a)	3	0.0	0.0	33.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3	33.3	33.3	66.7	33.3	0.0	0.0
Italy	172	0.6	1.7	5.2	1.2	1.2	0.0	0.0	60.5	60.5	1.7	2.9	8.1	5.2	9.9	36.6	7.0	1.2	0.0
Latvia ^(a)	5	0.0	0.0	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0	20.0	20.0	0.0	60.0	0.0	0.0	20.0	60.0	0.0	0.0	0.0
Malta	30	0.0	3.3	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	96.7	0.0	0.0	0.0
Netherlands ^(a)	3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	0.0
Poland	104	0.0	1.0	1.9	0.0	0.0	0.0	1.0	22.1	25.0	0.0	1.0	1.9	0.0	1.9	72.1	1.0	0.0	0.0
Portugal	16	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.3	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	0.0
Romania	41	7.3	2.4	14.6	0.0	0.0	0.0	0.0	29.3	34.1	0.0	2.4	22.0	0.0	22.0	58.5	26.8	0.0	0.0
Slovakia	12	8.3	0.0	8.3	0.0	0.0	0.0	0.0	25.0	33.3	0.0	0.0	16.7	0.0	16.7	58.3	16.7	0.0	0.0
Slovenia ^(a)	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	50.0	0.0	0.0	33.3	0.0	33.3	50.0	33.3	0.0	0.0
Spain	170	0.6	2.4	5.3	0.0	0.0	0.0	0.6	5.9	7.1	0.6	4.7	5.3	4.1	7.1	85.9	5.3	0.0	0.0
Sweden ^(a)	8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.5	12.5	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	87.5	0.0	0.0	0.0
Total (24 MSs)	1,030	1.2	1.6	5.1	0.4	0.4	0.0	0.2	18.2	19.0	0.5	7.2	7.2	2.8	7.0	75.6	6.0	0.2	0.0
Rep. of North Macedonia ^(a)	7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	28.6	71.4	0.0	0.0	0.0
United Kingdom	74	2.7	2.7	9.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.4	0.0	12.2	10.8	10.8	9.5	89.2	10.8	0.0	0.0
Total (MSs and non-MSs)	1,111	1.3	1.6	5.4	0.4	0.4	0	0.2	16.8	18	0.5	7.5	7.4	3.3	7.3	76.5	6.3	0.2	0

N: total number of isolates tested; %: percentage of isolates with this phenotype from the total tested; GEN: gentamicin; CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline, NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline. CS: percentage of isolates showing complete susceptibility to all antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*; MDR: percentage of isolates showing resistance to at least 3 antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*. MSs: Member States; ECOFFs: epidemiological cut-off values; CBPs: clinical breakpoints

(a): The occurrence of resistance is assessed on less than 10 isolates and should only be considered as part of the total of MSs data and/or the total of MSs and non-MSs.

Όσον αφορά τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, συνολικά η αντοχή στην κολιστίνη καταγράφηκε σε πολύ χαμηλά επίπεδα μεταξύ των καλλιεργημάτων *Salmonella* spp από σφάγια κοτόπουλων κρεοπαραγωγής (1,5%), γαλοπούλας (1,6%) και χοίρων (1,8%), ενώ μέτριο επίπεδο παρατηρήθηκε μεταξύ των απομονωθέντων από σφάγια μόσχων (17,6%). Με εξαίρεση τα σφάγια μόσχων, όπου οι χώρες ανέφεραν αντοχή σε αυτό το αντιμικροβιακό, μεταξύ των καλλιεργημάτων από άλλα σφάγια παρατηρήθηκαν γενικά πολύ χαμηλά ή χαμηλά επίπεδα, ωστόσο, υπήρξαν μερικές εξαιρέσεις. Στα σφάγια χοίρων, η Πορτογαλία διαπίστωσε μέτριο επίπεδο αντοχής 17,6% (N = 17), ενώ υψηλό επίπεδο (22,2%) ανέφερε το Ηνωμένο Βασίλειο (N = 9). Επιπλέον, η Κύπρος (N = 6) και η Πορτογαλία (N = 1) ανέφεραν αντοχή σε μεμονωμένα καλλιεργήματα που ανακτήθηκαν από σφάγια κρεοπαραγωγής, με αποτέλεσμα μέτρια και εξαιρετικά υψηλά επίπεδα αντοχής ως αποτέλεσμα των πολύ χαμηλών μεγεθών δείγματος. Η συμβολή διαφορετικών ορότυπων μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα, λόγω της εμφάνισης ενός βαθμού εγγενούς αντοχής στην κολιστίνη στα καλλιεργήματα σαλμονέλας της ομάδας Δ.

Στους Πίνακες 5.7 και 5.8 που ακολουθούν παρουσιάζονται τα ποσοστά εμφάνισης της μικροβιακής αντοχής σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη της *Salmonella* spp. από σφάγια κοτόπουλων κρεοπαραγωγής το 2020 και παχυνόμενων χοίρων το 2019, ανά χώρα στην ΕΕ.

Πίνακας 5.7.: Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε *Salmonella* spp. από σφάγια κοτόπουλων κρεοπαραγωγής, σε 18 κράτη μέλη της ΕΕ και 2 κράτη μη μέλη, το 2020 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN (%)	CHL (%)	AMP (%)	CTX (%)	CAZ (%)	MEM (%)	TGC (%)	NAL (%)	CIP (%)	AZM (%)	COL (%)	SMX (%)	TMP (%)	TET (%)	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Austria	61	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	73.8	73.8	0.0	0.0	73.8	0.0	73.8	26.2	73.8	0.0	0.0
Belgium	28	0.0	0.0	60.7	0.0	0.0	0.0	0.0	85.7	85.7	3.6	0.0	64.3	57.1	53.6	0.0	78.6	0.0	0.0
Bulgaria ^(a)	6	0.0	0.0	16.7	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3	100	0.0	0.0	33.3	16.7	33.3	0.0	33.3	0.0	0.0
Croatia	55	0.0	0.0	21.8	0.0	0.0	0.0	0.0	76.4	76.4	0.0	0.0	27.3	0.0	23.6	20.0	21.8	0.0	0.0
Cyprus ^(a)	8	12.5	12.5	12.5	0.0	0.0	0.0	25.0	75.0	75.0	0.0	12.5	75.0	37.5	75.0	25.0	75.0	0.0	0.0
Czechia	25	0.0	0.0	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0	52.0	56.0	0.0	0.0	32.0	0.0	32.0	44.0	32.0	0.0	0.0
France	106	4.7	14.2	11.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	0.9	0.0	0.9	9.4	8.5	1.9	74.5	9.4	0.0	0.0
Germany	23	0.0	4.3	21.7	0.0	0.0	0.0	0.0	43.5	43.5	4.3	4.3	21.7	26.1	13.0	56.5	39.1	0.0	0.0
Hungary	121	0.0	0.0	22.3	0.0	0.0	0.0	2.5	86.0	93.4	0.0	0.0	57.9	0.0	66.1	6.6	58.7	0.0	0.0
Ireland ^(a)	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	0.0
Italy	14	0.0	7.1	42.9	7.1	7.1	0.0	0.0	78.6	71.4	21.4	0.0	42.9	35.7	64.3	14.3	42.9	7.1	0.0
Malta	10	30.0	0.0	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	20.0	20.0	10.0	0.0	30.0	10.0	20.0	50.0	30.0	0.0	0.0
Poland	167	7.2	0.0	24.6	0.0	0.0	0.0	0.0	79.0	82.6	5.4	1.2	63.5	5.4	63.5	17.4	63.5	0.0	0.0
Portugal ^(a)	1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	0.0
Romania	22	0.0	0.0	4.5	0.0	0.0	0.0	0.0	100	100	0.0	0.0	81.8	13.6	81.8	0.0	81.8	0.0	0.0
Slovakia	125	0.0	0.0	27.2	0.0	0.0	0.0	0.0	72.0	76.0	0.0	0.0	47.2	0.0	46.4	24.0	46.4	0.0	0.0
Slovenia ^(a)	7	0.0	0.0	14.3	0.0	0.0	0.0	14.3	85.7	85.7	0.0	0.0	85.7	0.0	85.7	14.3	85.7	0.0	0.0
Spain	124	0.0	13.7	2.4	0.0	0.0	0.0	6.5	75.0	75.0	2.4	6.5	83.9	75.8	83.1	8.9	83.1	0.0	0.0
Total (18 MSs)	905	2.3	3.9	18.6	0.1	0.1	0.0	1.5	66.6	69.3	2.0	1.5	53.1	16.2	52.6	24.4	53.6	0.1	0.0
Iceland ^(a)	10	0.0	0.0	10.0	10.0	10.0	0.0	0.0	10.0	10.0	0.0	0.0	10.0	10.0	10.0	90.0	10.0	10.0	0.0
United Kingdom	69	0.0	1.4	23.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	21.7	1.4	1.4	29.0	29.0	26.1	69.6	26.1	0.0	0.0

N: total number of isolates tested; %: percentage of isolates with this phenotype from the total tested; GEN: gentamicin; CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline; NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline.
CS: percentage of isolates showing complete susceptibility to all antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*; MDR: percentage of isolates showing resistance to at least 3 antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*; MSs: Member States; ECOFFs: epidemiological cut-off values; CBPs: clinical breakpoints

(a): The occurrence of resistance is assessed on less than 10 isolates and should only be considered as part of the total of MSs data and/or the total of MSs and non-MSs.

Πίνακας 5.8.: Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά και στην κολιστίνη, σε *Salmonella* spp. από σφάγια παχυνόμενων χοίρων, σε 26 κράτη μέλη της ΕΕ και 1 κράτος μη μέλος, το 2019 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN (%)	CHL (%)	AMP (%)	CTX (%)	CAZ (%)	MEM (%)	TGC (%)	NAL (%)	CIP (%)	AZM (%)	COL (%)	SMX (%)	TMP (%)	TET (%)	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Austria ^(a)	5	100	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	100	0	100	0	0
Belgium	103	0	12.6	56.3	0	0	0	0	1.9	2.9	1	4.9	53.4	28.2	43.7	34	43.7	0	0
Bulgaria ^(a)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
Croatia	46	4.3	34.8	41.3	0	0	0	0	4.3	13	4.3	0	56.5	26.1	45.7	28.3	43.5	0	0
Cyprus ^(a)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
Czechia	11	0	27.3	63.6	9.1	9.1	0	0	9.1	9.1	0	0	63.6	0	72.7	9.1	63.6	0	0
Denmark	125	4	6.4	45.6	0	0	0	0	0	0	1.6	0	52.8	19.2	45.6	39.2	42.4	0	0
Estonia ^(a)	9	0	0	11.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88.9	0	0	0
Finland ^(a)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
France	204	1	4.9	44.1	0	0	0	1.5	0	0.5	0	2.5	58.8	2.5	58.8	33.3	37.7	0	0
Germany	15	6.7	20	53.3	0	0	0	0	0	0	0	0	40	26.7	26.7	46.7	33.3	0	0
Greece ^(a)	2	0	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0	50	50	50	50	50	0	0
Hungary	30	0	3.3	43.3	0	0	0	0	13.3	13.3	0	0	43.3	6.7	46.7	46.7	43.3	0	0
Ireland	62	19.4	21	67.7	0	0	0	1.6	1.6	1.6	0	1.6	66.1	25.8	56.5	24.2	50	0	0
Italy	197	4.6	18.8	47.2	1	1	0	0	5.6	8.1	2.5	0	43.7	13.7	54.8	35.5	40.1	0	0
Latvia ^(a)	6	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	50	50	50	0	0
Malta	10	10	0	10	0	0	0	0	10	10	0	0	10	0	20	80	10	0	0
Netherlands	23	4.3	0	26.1	4.3	4.3	0	21.7	4.3	4.3	0	4.3	30.4	17.4	34.8	52.2	21.7	4.3	0
Poland	20	0	25	45	0	0	0	0	0	5	0	0	45	40	40	40	45	0	0
Portugal	17	5.9	23.5	82.4	0	0	0	0	0	0	64.7	17.6	88.2	64.7	82.4	5.9	88.2	0	0
Romania ^(a)	3	0	33.3	33.3	33.3	33.3	0	0	0	33.3	0	0	33.3	33.3	0	66.7	33.3	33.3	0
Slovakia	9	0	11.1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	33.3	0	33.3	66.7	33.3	0	0
Slovenia ^(a)	4	0	25	25	0	0	0	0	0	25	0	0	25	25	25	75	25	0	0
Spain	166	10.8	24.7	59	0	0	0	0.6	26.5	30.7	3	1.8	59.6	25.3	67.5	21.7	57.8	0	0
Sweden ^(a)	1	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	100	0	100	0	0
United Kingdom ^(a)	9	0	0	11.1	0	0	0	0	0	0	0	22.2	11.1	0	33.3	66.7	11.1	0	0
Total (26 MSs)	1,088	5.2	14.6	48.9	0.5	0.5	0	0.9	6.2	8.1	2.4	1.8	52.1	17.2	52.7	34.7	43.4	0.2	0
Iceland	10	0	0	40	0	0	0	0	0	0	0	0	40	50	40	40	30	0	0
Total (MSs and non-MSs)	1098	5.2	14.5	48.8	0.5	0.5	0	0.9	6.1	8	2.4	1.8	52	17.5	52.6	34.7	43.3	0.2	0

N: total number of isolates tested; %: percentage of isolates with this phenotype from the total tested; GEN: gentamicin; CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline, NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline.

CS: percentage of isolates showing complete susceptibility to all antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*; MDR: percentage of isolates showing resistance to at least 3 antimicrobial classes of the harmonised set for *Escherichia coli*

MSs: Member States; ECOFFs: epidemiological cut-off values; CBPs: clinical breakpoints

(a): The occurrence of resistance is assessed on less than 10 isolates and should only be considered as part of the total of MSs data and/or the total of MSs and non-MSs.

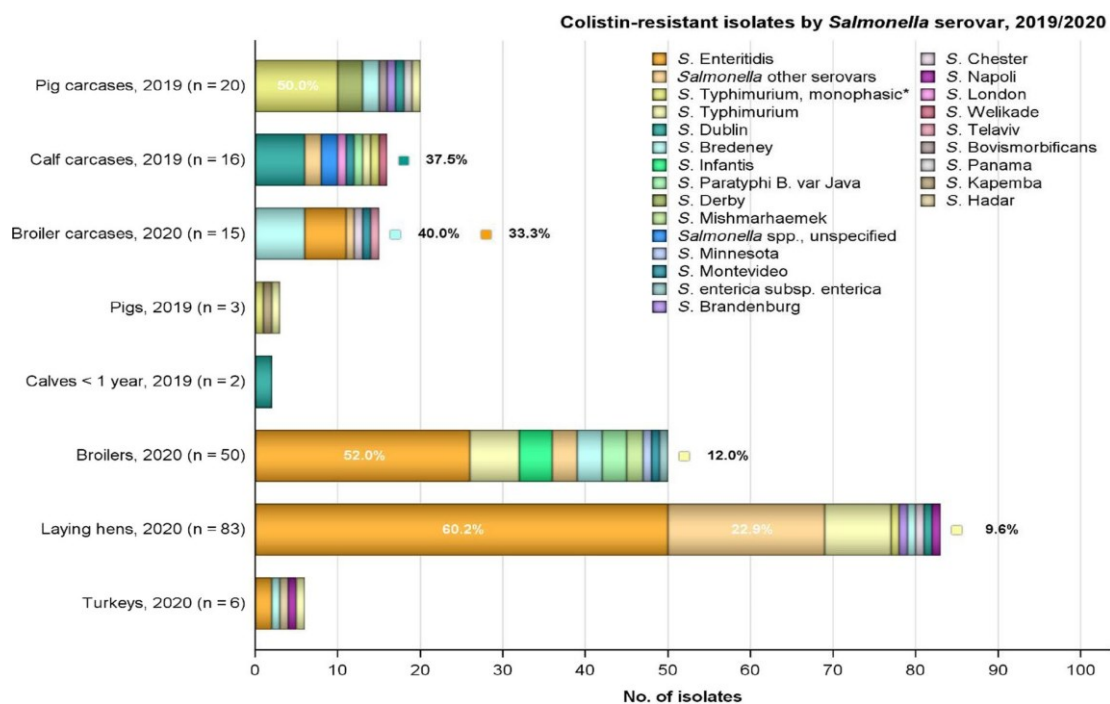
Όσον αφορά στην Ελλάδα, από το πρόγραμμα επιτήρησης το 2019 και το 2021 σε σφάγια χοίρων πάχυνσης, δεν βρέθηκαν ανθεκτικά καλλιεργήματα *Salmonella* spp. στην κολιστίνη. Από τον έλεγχο κρέατος μόσχου το 2019, δεν βρέθηκαν ανθεκτικά στην κολιστίνη καλλιεργήματα *Salmonella* spp. Στα πουλερικά το 2020, από σμήνη κρεοπαραγωγών ορνίθων απομονώθηκαν 20 καλλιεργήματα *Salmonella* spp από τα οποία το 10% βρέθηκε ανθεκτικό στην κολιστίνη, ενώ από ωοπαραγωγές όρνιθες δεν βρέθηκαν ανθεκτικά καλλιεργήματα στην κολιστίνη.

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, μεταξύ των καλλιεργημάτων σαλμονέλας που ανακτήθηκαν από πουλερικά το 2020, παρατηρήθηκε γενικά αντοχή στην κολιστίνη σε καλλιεργήματα του *S. Enteritidis*. Ο ορότυπος αυτός αντιπροσώπευε το 33,3% των ανθεκτικών καλλιεργημάτων που απομονώθηκαν από σφάγια κοτόπουλων κρεοπαραγωγής, το 52% από σμήνη

κοτόπουλων κρεοπαραγωγής και το 60,2% από σμήνη ωοπαραγωγών ορνίθων. Ένα μόνο καλλιέργημα *S. Enteritidis* ανθεκτικό στη κολιστίνη αναφέρθηκε επίσης από γαλοπούλες. Όσον αφορά στην παρακολούθηση που πραγματοποιήθηκε το 2019, σε μόσχους και σε σφάγια μόσχων τα ανθεκτικά στην κολιστίνη καλλιεργήματα σαλμονέλας που απομονώθηκαν οροτυπήθηκαν ως *S. Dublin*. Ένα μόνο καλλιέργημα ανθεκτικό στη κολιστίνη *S. Dublin* αναφέρθηκε επίσης από σφάγια χοίρων. Λαμβάνοντας υπόψη, άλλους ορότυπους, αντοχή στην κολιστίνη αναφέρθηκε συχνότερα μεταξύ του *S. Newport* σε γαλοπούλες (33,3%) και του μονοφασικού *S. Typhimurium* σε σφάγια χοίρων (50%). Μόνο τρία καλλιεργήματα ανθεκτικά στην κολιστίνη αναφέρθηκαν από χοίρους, εκ των οποίων ένα ήταν το *S. Typhimurium* και ένα η μονοφασική παραλλαγή του. Το γεγονός ότι οι δύο ορότυποι που απομονώθηκαν από τα ζώα παραγωγής τροφίμων, οι *S. Enteritidis* και *S. Dublin*, ανήκουν στην ομάδα D (σωματικό αντιγόνο O9) οι οποίοι τείνουν να παρουσιάζουν εγγενή αντοχή στην κολιστίνη, δικαιολογεί το ποσοστό των ανθεκτικών στην κολιστίνη καλλιεργημάτων *S. Enteritidis* και *S. Dublin*, το 2020 και το 2019, αντίστοιχα.

Στο Γράφημα 5.3 παρακάτω, παρουσιάζεται ο αριθμός των ανθεκτικών στην κολιστίνη καλλιεργημάτων σαλμονέλας που απομονώθηκαν από ζώα παραγωγής τροφίμων και τα σφάγια (κρέας) αυτών σύμφωνα με τα δεδομένα των χωρών της ΕΕ την περίοδο παρακολούθησης 2019-2020, καθώς και οι κυρίαρχοι ορότυποι που ευθύνονται για την αντοχή αυτή.

Γράφημα 5.3.: Κατανομή του αριθμού των ανθεκτικών στην κολιστίνη καλλιεργημάτων σαλμονέλας ανά ορότυπο, που ανιχνεύθηκαν ανά είδος ζώου και σφάγιου, την περίοδο 2019–2020 (EFSA & ECDC, 2022)



n: Total number of colistin-resistant isolates reported by the MSs; predominant serovars are expressed as a percentage;

*: Monophasic *S. Typhimurium* includes antigenic formulas.

†: Serovar unspecified; salmonellas in the legend are listed according to their predominance within all the animal/carcass origins.

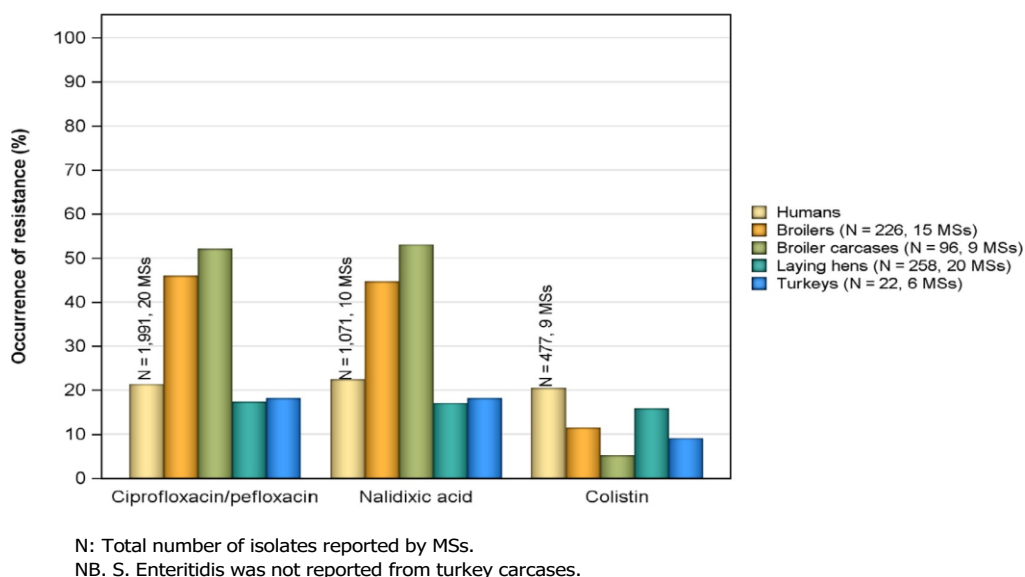
Κατά τη σύγκριση της συνολικής ποσοστιαίας αντοχής σε συγκεκριμένα αντιμικροβιακά μεταξύ των απομονώσεων ανθρώπων και ζώων μπορεί να παρουσιαστούν διακυμάνσεις των αποτελεσμάτων. Οι βασικοί παράγοντες που υπεισέρχονται είναι ότι οι χώρες που αναφέρουν δεδομένα για συγκεκριμένους ορότυπους σαλμονέλας από ανθρώπινα κρούσματα δεν είναι πάντα οι ίδιες με εκείνες που αναφέρουν αντίστοιχα δεδομένα στις κατηγορίες των παραγωγικών ζώων/τροφίμων. Επιπλέον, ο αριθμός των απομονώσεων που αναφέρθηκαν από ανθρώπινα κρούσματα και από τα ζώα/τρόφιμα διέφερε, τόσο σε επίπεδο χώρας όσο και μεταξύ των χωρών της ΕΕ/ΕΟΧ. Ένας σημαντικός παράγοντας επίσης, είναι οι διαφορετικές εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται και δεν παρέχουν πάντα αξιόπιστα αποτελέσματα.

Η *S. Enteritidis* ήταν ο πιο κοινός ορότυπος σαλμονέλας που εντοπίστηκε σε ανθρώπινα κρούσματα το 2020, με 24.159 περιπτώσεις να αναφέρονται στην ΕΕ / ΕΟΧ. Τα καλλιεργήματα *S. Enteritidis* που απομονώθηκαν τόσο από τον άνθρωπο όσο και από τα πουλερικά σπάνια παρουσίαζαν πολυαντοχή, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα αντοχής στο *S.*

Enteritidis από ανθρώπους παρατηρήθηκαν σε συπροφλοξασίνη/πεφλοξασίνη (21,4%), ναλιδιξικό οξύ (22,5%) και κολιστίνη (20,5%). Έτσι, από τη σύγκριση των δεδομένων του 2020 για τον άνθρωπο με εκείνα των πουλερικών και των σφάγιων που προέρχονται από αυτά, προέκυψε ότι τα καλλιεργήματα της *S. Enteritidis* από ανθρώπους εμφάνισαν υψηλότερο επίπεδο αντοχής στην κολιστίνη από αυτό των ζώων. Όπως προαναφέρθηκε η αντοχή στην κολιστίνη μεταξύ του *S. Enteritidis* δεν είναι ασυνήθιστη, καθώς αυτός ο ορότυπος ανήκει στην ομάδα D των σαλμονελών (σωματικό αντιγόνο O9) που τείνουν να παρουσιάζουν εγγενή μειωμένη ευαισθησία στην κολιστίνη (Ricci et al, 2020).

Στο Γράφημα 5.4 παρουσιάζονται τα επίπεδα αντοχής στα παραπάνω αντιμικροβιακά, στους ανθρώπους και στα παραγωγικά ζώα/σφάγια αυτών στην ΕΕ το 2020.

Γράφημα 5.4.: Εμφάνιση αντοχής σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στη *S. Enteritidis* από ανθρώπους, πουλερικά και σφάγια κρεοπαραγωγής, που αναφέρθηκαν από τα κράτη μέλη της ΕΕ, το 2020 (EFSA & ECDC, 2022)



Ο επιπολασμός συγκεκριμένων ορότυπων σαλμονέλας μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών και των ζωικών πληθυσμών, και τα σχετικά πρότυπα αντοχής τους, μπορεί να εξηγήσει ορισμένες από τις παρατηρούμενες διαφορές στην εμφάνιση μικροβιακής αντοχής και πολλαπλής αντοχής στα φάρμακα. Η εξάπλωση ανθεκτικών κλώνων και η παρουσία γονιδίων αντοχής εντός αυτών των κλώνων μπορεί να επιδεινωθεί από τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών σε ανθρώπινους και ζωικούς πληθυσμούς και τη συνεπαγόμενη επιλεκτική πίεση που ασκείται στους μικροοργανισμούς εξαιτίας της χρήσης. Ωστόσο, οι προσπάθειες συσχέτισης της εμφάνισης μικροβιακής αντοχής στα καλλιεργήματα σαλμονέλας από ανθρώπινα δείγματα με την εμφάνιση μικροβιακής αντοχής στα ζώα

παραγωγής τροφίμων και τα τρόφιμα είναι περίπλοκες εξαιτίας και άλλων πηγών σαλμονέλας. Μεγάλο μέρος των τροφίμων που καταναλώνονται σε μια χώρα μπορεί να προέρχεται από άλλες χώρες. Οι μολύνσεις από σαλμονέλα μπορούν επίσης να συσχετιστούν με ταξίδια στο εξωτερικό, επαφή με άλλα είδη ζώων (όπως ερπετά, κατοικίδια ζώα) ή το περιβάλλον. Επιπλέον, ορισμένες ανθρώπινες λοιμώξεις μπορεί να οφείλονται σε μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο και, παρόλο που τα γνωστά καλλιεργήματα που σχετίζονται με ταξίδια από ανθρώπινα κρούσματα εξαιρέθηκαν από την εν λόγω ανάλυση, μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων δεν διέθετε πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του ταξιδιού. Οι περιστάσεις αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν τα δεδομένα της ανθρώπινης μικροβιακής αντοχής σε επίπεδο κράτους μέλους που υποβάλλει τα στοιχεία. Επιπλέον, οι ιατρικές και διαγνωστικές πρακτικές σε μία χώρα καθώς και οι πολιτικές παραπομπής σε κλινικά εργαστήρια ενδέχεται να διαφέρουν μεταξύ των χωρών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αναφορά διαφόρων κλινικών ή περιφερειακών υποσυνόλων απομονωθέντων βακτηρίων από τον άνθρωπο. Συνεπώς, οι αξιολογήσεις αυτές θα πρέπει να διενεργούνται και να ερμηνεύονται λαμβάνοντας υπόψη την πολύπλοκη επιδημιολογία της σαλμονέλωσης.

5.7.3 Εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη στο δείκτη *E. coli* που απομονώθηκε από ζώα παραγωγής τροφίμων

Το συμβιωτικό *E. coli*, που απομονώνεται από το περιεχόμενο τυφλού εντέρου υγιών παραγωγικών ζώων, μελετάται ως προς την αντοχή στις αντιμικροβιακές ουσίες καθώς, αποτελεί δεξαμενή γονιδίων αντοχής. Συνιστά δείκτη, ο οποίος παρέχει πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ανθεκτικών βακτηρίων που δυνητικά θα μπορούσαν να μεταφερθούν μεταξύ των ζώων, καθώς και από τα ζώα στον άνθρωπο (EFSA & ECDC, 2022).

Ως εκ τούτου, η παρακολούθηση της μικροβιακής αντοχής του δείκτη *E. coli* είναι σημαντική τόσο για την υγεία των ζώων όσο και για τη δημόσια υγεία. Η μικροβιακή αντοχή που παρουσιάζει ο δείκτης *E. coli* είναι πιθανό να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η επιλεκτική πίεση από τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών σε παραγωγικά ζώα, η συν-επιλογή βακτηρίων με πολλαπλή αντοχή, η κλωνική εξάπλωση ανθεκτικών βακτηρίων και η μεταφορά γενετικών στοιχείων, όπως τα πλασμίδια, μεταξύ βακτηρίων.

Το 2019, συνολικά 32 ευρωπαϊκές χώρες (είκοσι οκτώ κράτη-μέλη της ΕΕ και τέσσερα κράτη μη μέλη) υπέβαλαν στοιχεία σχετικά με τα απομονωθέντα καλλιεργήματα του δείκτη *E. coli* από χοίρους πάχυνσης (χοίροι) και εννέα χώρες της ΕΕ και τρεις χώρες εκτός ΕΕ από βοοειδή ηλικίας κάτω του 1 έτους (μόσχου).

Το 2020, συνολικά 32 ευρωπαϊκές χώρες (27 κράτη μέλη και πέντε κράτη εκτός ΕΕ) υπέβαλαν στοιχεία σχετικά με τα καλλιεργήματα του δείκτη *E. coli* που απομονώθηκαν από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και 13 χώρες (11 κράτη μέλη και δύο εκτός ΕΕ) σχετικά με τα απομονωθέντα καλλιεργήματα από γαλοπούλες πάχυνσης.

Από την ανάλυση των δεδομένων τα διάμεσα επίπεδα αντοχής στην κολιστίνη ήταν «σπάνια» στους χοίρους, τους μόσχους και τα κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και «πολύ χαμηλά» στις γαλοπούλες.

Η αντοχή σε πολλά φάρμακα (πολυαντοχή - MDR), η οποία ορίζεται ως «μικροβιολογική αντοχή σε τρεις ή περισσότερες κατηγορίες αντιμικροβιακών ουσιών», παρατηρήθηκε στο 34,2% των καλλιεργημάτων του δείκτη *E. coli* από χοίρους, στο 26,8 % από μόσχους, στο 38,7 % από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και στο 41,0 % από γαλοπούλες. Παρατηρήθηκαν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών αναφοράς και η MDR κυμάνθηκε 2,8–85,3% στους χοίρους, 0,3–73,4% στους μόσχους, 0,4–86,0% στα κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και 4,5–90,3% στις γαλοπούλες.

Μια μεγάλη ποικιλία μοτίβων αντοχής παρατηρήθηκε στα πολυανθεκτικά βακτήρια *E. coli* που απομονώθηκαν. Η συν-αντοχή στην κολιστίνη όμως, ήταν ασυνήθιστη, με ποσοστά 1,5% στους χοίρους, 1,6% στους μόσχους και 2,7% στα κοτόπουλα κρεοπαραγωγής, αλλά πιο συχνή στα βακτήρια που απομονώθηκαν από γαλοπούλες με ποσοστό 9,5%.

Πιο αναλυτικά, η αντοχή στην κολιστίνη ήταν γενικά ασυνήθιστη και συνολικά μόνο 165 από τα 13.529 καλλιεργήματα του δείκτη *E. coli* που εξετάστηκαν το 2019 και το 2020 έδειξαν φαινοτυπική αντοχή σε αυτό το αντιμικροβιακό. Οι περισσότερες χώρες δεν εντόπισαν αντοχή σε κανένα καλλιεργήμα, αλλά περίπου οι μισές χώρες ανέφεραν ανθεκτικά καλλιεργήματα από μόσχους ή γαλοπούλες και περίπου το ένα πέμπτο από χοίρους ή κοτόπουλα κρεοπαραγωγής.

Στο σύνολο των κρατών μελών (συμπεριλαμβανομένου του Ηνωμένου Βασιλείου), τα διάμεσα επίπεδα αντοχής στην κολιστίνη ήταν 0% στα απομονωθέντα καλλιεργήματα χοίρων και κοτόπουλων κρεοπαραγωγής, (0,5%) στα απομονωθέντα καλλιεργήματα μόσχων και 1,2% σε εκείνα από γαλοπούλες. Ωστόσο, πολύ υψηλότερα επίπεδα

αναφέρθηκαν σε μεμονωμένες χώρες, έως και 23,9% για τις γαλοπούλες, 11,1% για τα κατόπουλα κρεοπαραγωγής, 8,3% για τους χοίρους και 2,3% για τους μόσχους (Πίνακες 5.9-5.12).

Πίνακας 5.9.: Εμφάνιση ανοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στο δείκτη *Escherichia coli* από χοίρους πάχυνσης, στην ΕΕ/ΕΟΧ, το 2019 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN	CHL	AMP	CTX	CAZ	MEM	TGC	NAL	CIP	AZM	COL	SMX	TMP	TET	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Austria	174	2.3	6.9	24.1	1.1	1.1	0	0	0.6	2.3	0.6	0	29.9	17.2	43.7	39.7	20.1	0	0
Belgium	175	0.6	19.4	38.9	0.6	0.6	0	0	2.3	9.1	1.7	0	39.4	35.4	36	41.7	34.3	0.6	0
Bulgaria	104	1	36.5	59.6	0	0	0	0	10.6	16.3	1	0	66.3	36.5	75	11.5	58.7	0	0
Croatia	85	2.4	11.8	38.8	1.2	1.2	0	0	11.8	16.5	2.4	0	41.2	31.8	47.1	42.4	37.6	0	0
Cyprus	34	2.9	44.1	73.5	0	0	0	0	2.9	5.9	14.7	0	88.2	85.3	94.1	0	85.3	0	0
Czechia	313	0.3	7	31.6	1.3	1.3	0	0	1.6	2.6	1.3	0	23.3	14.4	36.7	46.3	20.4	0	0
Denmark	190	1.1	5.8	35.3	0	0	0	0	1.1	2.6	1.1	0	44.2	28.9	34.7	42.1	31.1	0	0
Estonia	71	0	2.8	25.4	1.4	1.4	0	0	0	5.6	0	0	22.5	25.4	32.4	57.7	21.1	0	0
Finland	174	0	1.7	9.2	0.6	0.6	0	0	1.1	1.7	0	0	12.6	8	13.8	77.6	8	0	0
France	188	2.7	7.4	30.3	1.1	1.1	0	0	3.7	4.3	0.5	1.1	35.1	29.8	51.1	29.8	28.2	0	0
Germany	246	0.8	10.2	35.4	3.3	2.8	0	0	4.9	8.5	1.6	0	32.5	26.8	35.4	47.2	29.3	1.6	0
Greece	146	4.8	46.6	65.8	1.4	1.4	0	0	8.9	17.8	4.1	3.4	67.8	58.2	81.5	14.4	69.9	1.4	0
Hungary	170	4.7	11.2	48.8	1.8	1.2	0	0	6.5	12.9	0.6	1.2	31.8	24.1	51.2	29.4	30	0	0
Ireland	170	2.4	6.5	35.9	1.2	1.2	0	0	4.1	5.3	2.4	0	45.3	37.6	57.1	32.4	38.2	0	0
Italy	169	11.2	45.6	71.6	0.6	0.6	0	0	12.4	24.3	1.2	0.6	68.6	59.2	74.6	10.7	70.4	0.6	0
Latvia	152	2.6	7.2	28.9	0.7	0.7	0	0	2	11.2	0	0	34.2	22.4	31.6	46.1	23	0	0
Lithuania	99	3	5.1	24.2	0	0	0	0	10.1	14.1	0	0	27.3	19.2	32.3	56.6	23.2	0	0
Luxembourg	37	0	16.2	45.9	0	0	0	0	0	10.8	0	0	35.1	21.6	45.9	37.8	27	0	0
Malta	71	7	14.1	23.9	1.4	1.4	0	2.8	7	19.7	2.8	0	45.1	35.2	71.8	18.3	38	1.4	1.4
Netherlands	304	2	11.8	21.4	0	0	0	0	0.7	1	0.7	0	31.9	26	41.8	44.7	24.3	0	0
Poland	175	3.4	21.7	52.6	0.6	0.6	0	0	12	20.6	0	0	47.4	37.7	60	27.4	43.4	0.6	0
Portugal	156	3.2	47.4	73.1	5.1	4.5	0	0	14.7	26.3	14.1	8.3	71.2	56.4	89.7	3.8	74.4	4.5	1.9
Romania	170	7.1	40.6	74.1	5.9	5.9	0	0	17.1	39.4	5.3	0	62.9	44.7	61.2	14.1	67.6	2.9	0.6
Slovakia	85	3.5	23.5	61.2	0	0	0	0	9.4	12.9	1.2	0	55.3	49.4	74.1	20	55.3	0	0
Slovenia	85	2.4	16.5	23.5	3.5	3.5	0	0	3.5	14.1	1.2	0	23.5	11.8	36.5	48.2	22.4	0	0
Spain	170	5.9	45.9	74.7	1.8	1.8	0	0	20	45.9	4.1	0.6	65.9	63.5	77.6	5.9	76.5	1.2	0.6
Sweden	174	0	1.7	19	0	0	0	0	1.1	1.1	0	0	18.4	14.9	12.6	71.3	10.9	0	0
United Kingdom	208	1.4	16.3	36.1	2.4	2.4	0	0	1	3.4	0.5	0	42.8	39.9	58.7	29.3	39.4	0.5	0
Total (MSs)	4295	2.7	17.7	40.5	1.4	1.3	0	0	5.8	11.8	1.9	0.6	41.1	32.5	49.4	35.6	37.3	0.6	0.1
Median (MSs)	-	2.4	12.95	36	1.1	1.1	0	0	3.9	11	1.15	0	40.3	30.8	49.1	35.1	32.7	0	0
Iceland	14	0	7.1	21.4	0	0	0	0	0	0	0	0	21.4	28.6	28.6	64.3	21.4	0	0
Norway	285	0.4	0.4	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	4.9	4.6	2.5	91.2	2.8	0	0
Rep. of North Macedonia	19	0	15.8	36.8	0	0	0	0	5.3	21.1	0	0	26.3	10.5	63.2	31.6	31.6	0	0
Switzerland	189	1.1	1.6	12.7	0	0	0	0	2.6	2.6	0	0	30.2	12.7	21.2	58.7	12.2	0	0
Total (MSs and non-MSs)	4802	2.5	16	37.2	1.2	1.2	0	0	5.3	10.7	1.7	0.5	38.4	29.9	45.5	39.8	34.2	0.5	0.1
Median (MSs and non-MSs)	-	2.4	11.8	35.7	0.7	0.7	0.0	0.0	3.6	10.0	0.9	0.0	35.1	28.8	46.5	38.8	30.6	0.0	0.0

ECOFFs: epidemiological cut-off values; MS: Member States; N: number of isolates tested; GEN: gentamicin; CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline; NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline; CS: complete susceptibility; MDR: multidrug resistance (MDR). For descriptions of the analysis of MDR, CS and co-resistance see Appendix F. Materials and Methods available at <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>

Πίνακας 5.10.: Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στο δείκτη *Escherichia coli* από κοτόπουλα κρεοπααραγωγής, στην ΕΕ/ΕΟΧ, το 2020 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN	CHL	AMP	CTX	CAZ	MEM	TGC	NAL	CIP	AZM	COL	SMX	TMP	TET	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Austria	170	3.5	2.9	34.7	0.0	0.0	0.0	0.0	46.5	47.6	0.6	0.0	37.1	25.9	26.5	32.4	32.9	0	0
Belgium	165	6.1	18.2	82.4	6.7	6.7	0.0	0.0	45.5	49.7	6.1	0.0	69.1	64.8	56.4	6.1	70.3	5.5	0
Bulgaria	100	16.0	25.0	60.0	1.0	0.0	0.0	0.0	74.0	77.0	6.0	6.0	81.0	40.0	52.0	2.0	72	1	1
Croatia	85	8.2	8.2	50.6	0.0	0.0	0.0	0.0	56.5	62.4	0.0	0.0	42.4	28.2	45.9	24.7	45.9	0	0
Cyprus	99	7.1	24.2	81.8	7.1	7.1	0.0	0.0	72.7	87.9	3.0	11.1	67.7	56.6	73.7	5.1	79.8	7.1	5.1
Czechia	195	1.0	3.1	36.4	0.0	0.0	0.0	0.0	66.2	71.8	0.0	0.0	21.5	14.4	19.0	15.9	23.1	0	0
Denmark	172	2.3	0.0	20.3	0.0	0.0	0.0	0.0	14.5	16.3	0.6	0.0	19.8	10.5	9.3	58.1	12.8	0	0
Estonia	82	0.0	4.9	39.0	0.0	0.0	0.0	0.0	48.8	51.2	0.0	0.0	19.5	15.9	13.4	37.8	24.4	0	0
Finland	170	0.6	0.0	4.1	0.0	0.0	0.0	0.0	4.7	4.7	0.0	0.0	3.5	1.8	9.4	82.9	2.4	0	0
France	222	2.7	3.6	37.4	0.5	0.5	0.0	0.0	29.7	30.6	0.5	0.9	36.9	31.5	41.9	30.6	38.3	0.5	0
Germany	214	9.3	5.1	64.0	2.3	2.3	0.0	0.0	52.3	60.7	2.8	8.9	50.9	38.8	31.8	15.4	49.5	1.4	0
Greece	170	17.6	29.4	72.9	0.6	0.6	0.0	0.0	68.2	72.9	5.9	0.6	58.8	53.5	61.8	9.4	68.8	0.6	0.6
Hungary	170	8.8	14.7	51.2	1.2	1.2	0.0	0.0	82.4	88.8	0.6	0.0	34.7	20.6	37.6	6.5	45.3	1.2	0.6
Ireland	170	0.0	5.3	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	15.9	17.1	0.6	0.0	32.4	27.1	31.2	31.8	28.2	0	0
Italy	170	2.9	21.2	55.9	1.2	1.2	0.0	0.0	48.2	54.1	1.2	0.0	46.5	37.1	47.6	24.1	52.4	0.6	0.6
Latvia	150	0.0	2.7	41.3	0.7	0.7	0.0	0.0	57.3	60.7	0.0	0.0	28.0	30.7	26.7	22	37.3	0.7	0.7
Lithuania	100	12.0	33.0	86.0	5.0	5.0	0.0	0.0	75.0	92.0	5.0	0.0	76.0	63.0	62.0	1	86	5	1
Luxembourg	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100	0	0	0
Malta	3	0.0	33.3	33.3	33.3	33.3	0.0	0.0	33.3	33.3	0.0	0.0	33.3	33.3	33.3	100	0	0	0
Netherlands	305	3.0	3.6	43.6	0.3	0.0	0.0	0.0	29.2	34.4	0.0	0.0	41.0	30.8	30.2	31.8	38	0.3	0
Poland	175	9.1	24.0	77.7	2.3	1.7	0.0	0.0	70.3	85.1	1.7	1.7	57.1	53.1	52.0	7.4	71.4	1.7	0.6
Portugal	156	9.6	21.8	64.1	3.2	3.2	0.0	0.0	69.2	74.4	5.8	0.0	46.2	34.0	50.6	10.3	54.5	3.2	1.9
Romania	168	17.3	25.6	63.1	3.6	3.0	0.0	0.0	82.1	87.5	11.3	4.2	57.1	42.3	56.5	6	71.4	3.6	3.6
Slovakia	84	10.7	14.3	82.1	0.0	0.0	0.0	0.0	88.1	96.4	1.2	0.0	50.0	39.3	59.5	2.4	64.3	0	0
Slovenia	85	0.0	2.4	56.5	1.2	1.2	0.0	0.0	51.8	63.5	0.0	0.0	25.9	24.7	34.1	17.6	34.1	0	0
Spain	170	12.4	8.8	32.9	1.8	1.8	0.0	0.0	60.6	65.9	6.5	0.0	26.5	18.8	30.0	19.4	31.2	1.2	1.2
Sweden	172	0.6	0.0	12.8	0.0	0.0	0.0	0.0	10.5	12.2	0.0	0.0	15.1	9.3	7.0	71.5	10.5	0	0
Total (MSs)	3,924	6.1	11.1	49.8	1.5	1.4	0.0	0.0	49.7	55.1	2.3	1.2	40.5	31.7	36.9	-	-	-	-
Median (MSs)	-	3.5	8.2	50.6	0.7	0.6	0	0	52.3	60.7	0.6	0	37.1	30.8	34.1	19.4	38.3	0.5	0
Iceland	85	1.2	0.0	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1	7.1	0.0	0.0	4.7	10.6	3.5	78.8	3.5	0	0
Norway	247	0.0	0.4	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.1	12.6	0.0	0.0	0.4	2.8	3.6	79.8	0.4	0	0
Republic of North Macedonia	2	0.0	0.0	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	50	50	0	0
Switzerland	208	1.4	0.5	19.7	0.0	0.0	0.0	0.0	40.4	41.3	0.5	0.0	16.8	12.0	13.0	44.2	16.8	0	0
United Kingdom	250	4.0	3.2	40.4	0.4	0.4	0.0	0.0	10.0	10.4	0.4	0.0	31.2	24.0	22.0	42.4	27.2	0	0
Total (MSs and non-MSs)	4,715	5.4	9.5	44.7	1.2	1.1	0	0	44.5	49	2	1	36.2	28.5	32.7	-	-	-	-
Median (MSs and non-MSs)	-	3.0	5.0	46.8	0.5	0.2	0.0	0.0	49.4	52.7	0.6	0.0	34.0	27.7	32.6	24.4	37.7	0.0	0.0

ECOFFs: epidemiological cut-off values; MSs: Member States; N: number of isolates tested; GEN: gentamicin, CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline, NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline. CS: complete susceptibility; MDR: multidrug resistance (MDR). For descriptions of the analysis of MDR, CS and co-resistance see Appendix F Materials and Methods available at <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>

Πίνακας 5.11.: Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στο δείκτη *Escherichia coli* από μόσχους κάτω του έτους, στην ΕΕ/ΕΟΧ, το 2019 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN	CHL	AMP	CTX	CAZ	MEM	TGC	NAL	CIP	AZM	COL	SMX	TMP	TET	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Belgium	172	5.2	31.4	66.9	2.3	2.3	0	0	12.2	24.4	4.1	2.3	61	50	73.3	19.8	62.2	1.2	0
Croatia	84	3.6	10.7	13.1	0	0	0	0	7.1	7.1	0	0	32.1	11.9	27.4	63.1	15.5	0	0
Denmark	172	0.6	5.8	6.4	0	0	0	0	0	0	0	0	9.3	1.2	11.6	87.2	6.4	0	0
France	153	6.5	20.3	35.3	0	0	0	0	5.9	6.5	3.9	0.7	45.8	28.8	54.9	39.9	40.5	0	0
Germany	217	2.8	10.1	33.6	2.3	1.8	0	0	5.5	12.4	2.8	0.5	27.6	27.2	37.3	53	30.9	0.5	0
Italy	169	20.1	36.1	63.9	4.1	4.1	0	0	21.9	46.2	3	1.8	71	65.1	79.9	14.8	73.4	3	0.6
Netherlands	294	1.7	12.6	20.1	0	0	0	0	1.4	3.4	0	0	20.7	16.7	43.2	54.8	20.7	0	0
Portugal	174	1.7	10.9	9.8	2.3	1.7	0	0	4	5.7	0	0	14.9	5.2	21.8	77	12.1	2.3	1.1
Spain	170	3.5	16.5	21.8	0.6	0.6	0	0	5.3	8.2	0.6	0.6	41.8	18.2	51.8	44.1	31.2	0.6	0
Total (MSs)	1605	4.8	16.9	30.2	1.3	1.2	0	0	6.5	12.3	1.6	0.6	34.6	24.9	45	50.3	32.3	0.8	0.2
Median (MSs)	-	3.5	12.6	21.8	0.6	0.6	0.0	0.0	5.5	7.1	0.6	0.5	32.1	18.2	43.2	53.0	30.9	0.5	0.0
Norway	314	0.3	0.3	2.2	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	3.2	0.6	2.2	93.6	0.3	0	0
Rep. of North Macedonia	18	5.6	11.1	22.2	5.6	5.6	0	0	0	5.6	0	0	33.3	5.6	38.9	44.4	11.1	5.6	5.6
Switzerland	199	4	7	26.1	1	1	0	0	4	4.5	0.5	0	31.2	13.1	36.2	60.3	25.6	0	0
Total (MSs and non-MSs)	2136	4.1	13.5	25.7	1.2	1.1	0	0	5.3	9.7	1.3	0.5	29.7	20.1	37.8	57.6	26.8	0.7	0.2
Median (MSs and non-MSs)	-	3.6	11.0	22.0	0.8	0.8	0.0	0.0	4.7	6.1	0.4	0.0	31.7	14.9	38.1	53.9	23.2	0.3	0.0

ECOFFs: epidemiological cut-off values; MSs: Member States; N: number of isolates tested; GEN: gentamicin, CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline, NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline. CS: complete susceptibility; MDR: multidrug resistance (MDR). For descriptions of the analysis of MDR, CS and co-resistance see Appendix F. Materials and Methods available at <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>

Πίνακας 5.12.: Εμφάνιση αντοχής (%) σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά στο δείκτη *Escherichia coli* από γαλοπούλες, στην ΕΕ/ΕΟΧ, το 2020 (EFSA & ECDC, 2022)

Country	N	GEN	CHL	AMP	CTX	CAZ	MEM	TGC	NAL	CIP	AZM	COL	SMX	TMP	TET	CS	MDR	Resistance to both CIP/CTX, applying ECOFFs	Resistance to both CIP/CTX, applying CBPs
Austria	170	1.2	2.9	40.6	0.0	0.0	0.0	0.0	13.5	21.8	0.0	0.6	11.8	11.8	30.6	44.1	15.9	0.0	0.0
Belgium	95	6.3	26.3	69.5	6.3	7.4	0.0	0.0	24.2	34.7	1.1	0.0	41.1	31.6	67.4	17.9	50.5	2.1	0.0
France	171	0.6	10.5	54.4	0.6	0.6	0.0	0.0	9.9	15.2	0.6	2.9	32.2	31.0	52.6	31.6	38.6	0.0	0.0
Germany	213	2.8	11.3	54.5	1.4	0.9	0.0	0.0	20.2	32.4	0.0	7.5	25.4	12.7	39.0	27.7	33.3	0.5	0.0
Hungary	170	2.9	24.7	54.7	0.0	0.0	0.0	0.0	38.8	58.2	2.9	1.8	38.2	22.4	68.2	18.2	50.6	0.0	0.0
Italy	170	2.4	15.9	52.4	1.8	1.8	0.0	0.0	22.9	33.5	1.2	0.0	44.1	45.3	47.1	31.2	47.6	0.6	0.0
Poland	182	8.8	25.3	74.2	2.2	1.6	0.0	0.0	45.1	73.6	1.1	12.1	45.6	39.6	67.6	13.2	64.8	1.6	1.1
Portugal	142	3.5	31.7	69.7	3.5	3.5	0.0	0.7	64.8	72.5	7.0	23.9	51.4	37.3	71.8	14.1	69.0	3.5	2.1
Romania	31	41.9	74.2	93.5	0.0	0.0	0.0	0.0	64.5	87.1	22.6	3.2	80.6	54.8	90.3	3.2	90.3	0.0	0.0
Spain	170	2.4	21.8	60.0	3.5	3.5	0.0	0.0	36.5	56.5	1.8	0.0	37.6	30.0	59.4	18.2	53.5	3.5	1.2
Sweden	44	0.0	2.3	9.1	0.0	0.0	0.0	0.0	4.5	4.5	0.0	0.0	9.1	2.3	9.1	79.5	4.5	0.0	0.0
Total (MSs)	1,558	4.0	18.9	57.4	1.8	1.7	0.0	0.1	30.1	43.8	2.0	5.3	35.8	28.2	54.1	25.7	46.0	1.2	0.4
Median (MSs)	-	2.8	21.8	54.7	1.4	0.9	0	0	24.2	34.7	1.1	1.8	38.2	31	59.4	18.2	50.5	0.5	0
Norway	120	0.8	1.7	18.3	1.7	1.7	0.0	0.0	1.7	2.5	0.0	0.0	5.8	6.7	8.3	75.0	5.0	0.0	0.0
United Kingdom	197	1.5	4.1	59.9	1.0	1.0	0.0	0.0	6.6	14.2	1.0	0.0	16.8	14.7	55.3	28.9	24.4	0.5	0.5
Total (MSs)	1,875	3.5	16.2	55.2	1.7	1.6	0	0.1	25.8	38.1	1.8	4.4	31.9	25.4	51.3	29.2	41	1	0.4
Median (MSs)	-	2.4	15.9	54.7	1.4	1	0	0	22.9	33.5	1.1	0.6	37.6	30	55.3	27.7	47.6	0.5	0

ECOFFs: epidemiological cut-off values; MSs: Member States; N: number of isolates tested; GEN: gentamicin; CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; CTX: cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: meropenem; TGC: tigecycline; NAL: nalidixic acid; CIP: ciprofloxacin; AZM: azithromycin; COL: colistin; SMX: sulfamethoxazole; TMP: trimethoprim; TET: tetracycline. CS: complete susceptibility; MDR: multidrug resistance (MDR). For descriptions of the analysis of MDR, CS and co-resistance see Appendix F Materials and Methods available at <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάλυση των καλλιεργημάτων του δείκτη *E. coli* που εμφάνισαν πλήρη ευαισθησία σε όλες τις κατηγορίες αντιμικροβιακών. Έτσι, παρατηρήθηκε ότι το 39,8% των απομονωθέντων καλλιεργημάτων από χοίρους, το 57,6% από μόσχους, το 30,3% από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και το 29,2% από γαλοπούλες παρουσίασαν πλήρη ευαισθησία. Για όλους τους ζωικούς πληθυσμούς, η πλήρης ευαισθησία διέφερε σημαντικά μεταξύ των χωρών και κυμαινόταν μεταξύ 0 και 91,2% στους χοίρους, 14,8–93,6% στους μόσχους, 1,0–82,9% στα κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και 3,2–79,5% στις γαλοπούλες.

Συνήθως, τα υψηλότερα επίπεδα πλήρους ευαισθησίας του δείκτη *E. coli* και στους τέσσερις ζωικούς πληθυσμούς παρατηρήθηκαν σε καλλιεργήματα από τις σκανδιναβικές χώρες, με τα επίπεδα γενικά να μειώνονται από το βορρά προς το νότο και σε μικρότερο βαθμό, από τη δύση προς την ανατολή.

Κατά τη σύγκριση των δεδομένων μεταξύ 2015 και 2019 για τους χοίρους, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο συνολικό επίπεδο πλήρους ευαισθησίας στην ΕΕ. Ωστόσο, σε επτά χώρες, (Εσθονία, Φινλανδία, Γερμανία, Λιθουανία, Ισπανία, Νορβηγία και Ελβετία), το επίπεδο των πλήρως ευπαθών απομονωθέντων καλλιεργημάτων αυξήθηκε σημαντικά, ενώ μειώθηκε σε δύο χώρες (Πολωνία και Σλοβακία).

Για τους μόσχους, το συνολικό επίπεδο πλήρους ευαισθησίας παρέμεινε επίσης σταθερό σε επίπεδο ΕΕ, αλλά παρατηρήθηκε μια αύξηση σε τρεις χώρες (Γαλλία, Πορτογαλία,

Ελβετία).

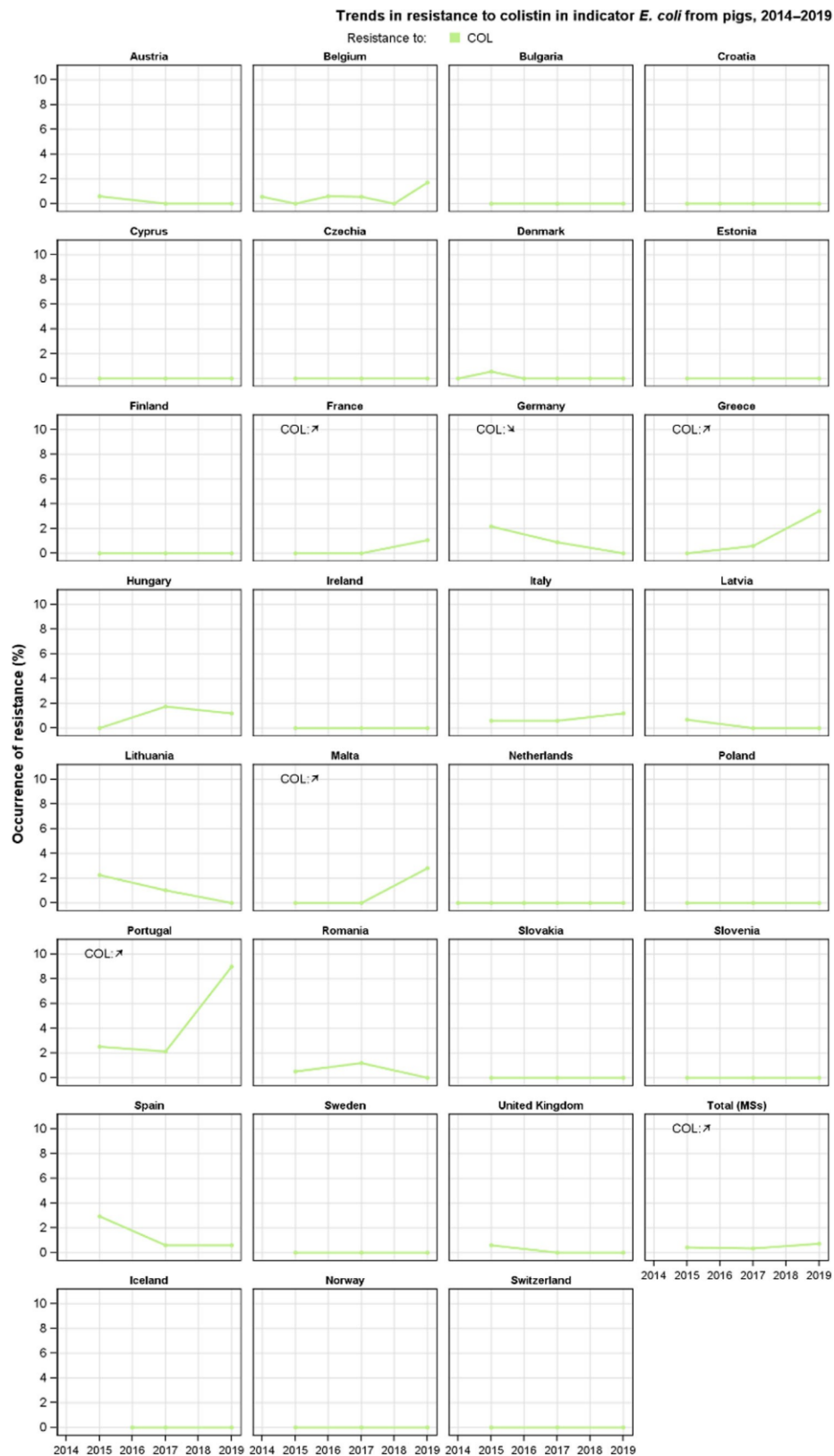
Για τα κοτόπουλα κρεοπαραγωγής, η πλήρης ευαισθησία των απομονωθέντων καλλιεργημάτων του δείκτη *E. coli* αυξήθηκε μεταξύ 2014 και 2020 σε επίπεδο ΕΕ (συμπεριλαμβανομένου του Ηνωμένου Βασιλείου), καθώς και σε 14 μεμονωμένες χώρες (Αυστρία, Κροατία, Εσθονία, Γαλλία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Ιταλία, Λετονία, Κάτω Χώρες, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβενία, Ισπανία, Ηνωμένο Βασίλειο) και μειώθηκε σε τέσσερις χώρες (Βέλγιο, Δανία, Γερμανία, Ουγγαρία).

Επίσης, για τις γαλοπούλες, το επίπεδο πλήρους ευαισθησίας έχει αυξηθεί σημαντικά σε επίπεδο ΕΕ (συμπεριλαμβανομένου του Ηνωμένου Βασιλείου), καθώς και σε οκτώ μεμονωμένες χώρες (Αυστρία, Γαλλία, Ουγγαρία, Ιταλία, Πορτογαλία, Ισπανία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο).

Οι τάσεις στην αντοχή στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* από χοίρους πάχυνσης, μόσχους ηλικίας κάτω του 1 έτους, κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και γαλοπούλες πάχυνσης αναλύθηκαν με λογιστική παλινδρόμηση (με στατιστική σημαντικότητα $p \leq 0,05$) για τις χώρες που υπέβαλαν στοιχεία για 3 ή περισσότερα έτη κατά την περίοδο 2014-2020 (Γράφημα 5.5). Παρατηρήθηκαν πτωτικές τάσεις σε ευρωπαϊκό επίπεδο όσον αφορά τα καλλιεργήματα *E. coli* από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και γαλοπούλες, αυξητική τάση για τους χοίρους και καμία τάση για τους μόσχους.

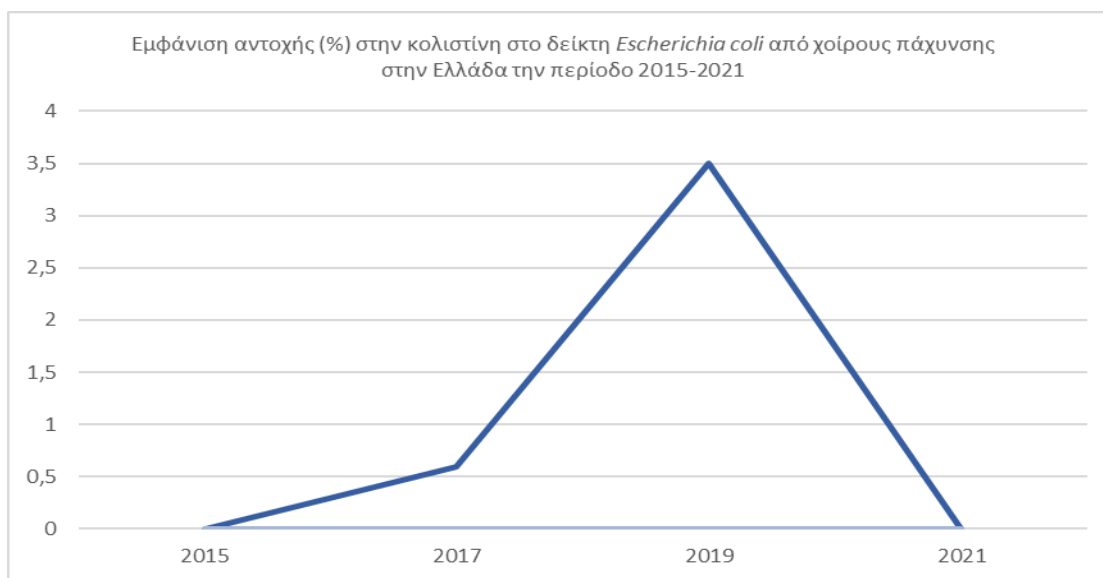
Σε μεμονωμένες χώρες, το επίπεδο αντοχής στην κολιστίνη μειώθηκε για τους χοίρους σε ένα κράτος μέλος (Γερμανία) και αυξήθηκε σε τέσσερα κράτη μέλη (Γαλλία, Ελλάδα, Μάλτα, Πορτογαλία). Για τους μόσχους η αντοχή αυξήθηκε σε ένα κράτος μέλος (Πορτογαλία) και για τα κοτόπουλα κρεοπαραγωγής η αντοχή μειώθηκε σε τρία κράτη μέλη (Ιταλία, Πορτογαλία, Ρουμανία) και αυξήθηκε σε δύο κράτη μέλη (Βουλγαρία, Κύπρος). Στα απομονωθέντα από γαλοπούλες, η αντοχή στην κολιστίνη μειώθηκε σε δύο κράτη μέλη (Ιταλία, Ισπανία) και αυξήθηκε σε δύο κράτη μέλη (Ουγγαρία, Πολωνία).

Γράφημα 5.5.: Διαχρονικές τάσεις στην ανοχή στην κολιστίνη στο δείκτη *E. coli* από παχυνόμενους χοίρους, στην ΕΕ/ΕΟΧ, την περίοδο 2014–2019 (27 κ-μ, τέσσερα μη κράτη-μέλη). Υποδεικνύεται στατιστικά σημαντική αύξηση (↑) ή μείωση (↓) ($p \leq 0,05$) (EFSA & ECDC, 2022)



Ωστόσο, στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία του ΥΠΑΑΤ, το 2021, σε παχυνόμενους χοίρους το ποσοστό αντοχής στην κολιστίνη μειώθηκε, σε σχέση με το 2017 και το 2019. Από τα 73 καλλιεργήματα του δείκτη *E.coli* που απομονώθηκαν δεν βρέθηκαν ανθεκτικά στην κολιστίνη (Γράφημα 5.6).

Γράφημα 5.6.: Τάσεις αντοχής στην κολιστίνη στο δείκτη *E. coli* από χοίρους πάχυνσης στην Ελλάδα, την περίοδο 2015-2021 (ΥΠΑΑΤ)



Από τη σύγκριση της αντοχής σε παχυνόμενους χοίρους, βοοειδή ηλικίας κάτω του έτους (μόσχοι), κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και γαλοπούλες πάχυνσης σε επίπεδο ΕΕ (συμπεριλαμβανομένου του Ηνωμένου Βασιλείου), δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα αντοχής στην κολιστίνη μεταξύ των τεσσάρων κατηγοριών ζώων. Τα διάμεσα επίπεδα ήταν «σπάνια», «πολύ χαμηλά» ή «χαμηλά» και στις τέσσερις κατηγορίες, αν και μεμονωμένες χώρες ανέφεραν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα για ορισμένες αντιμικροβιακές ουσίες σε ορισμένες κατηγορίες ζώων.

Ειδικότερα, από τα 13.529 καλλιεργήματα που ελέγχθηκαν το 2019 και το 2020 συνολικά, μόνο 165 έδειξαν φαινοτυπική αντοχή στην κολιστίνη. Τα διάμεσα επίπεδα αντοχής στην κολιστίνη σε επίπεδο κρατών μελών της ΕΕ (συμπεριλαμβανομένου του Ηνωμένου Βασιλείου) ήταν «σπάνια» για τους χοίρους και τα κοτόπουλα κρεοπαραγωγής, «πολύ χαμηλά» στους μόσχους και «χαμηλά» στις γαλοπούλες, αν και πολύ υψηλότερα επίπεδα αναφέρθηκαν σε μεμονωμένες χώρες. Όπως τεκμηριώνεται στην πρόσφατη έκθεση JIACRA III (ECDC, EFSA & EMA, 2021), υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών (κολιστίνη) σε τροφοπαραγωγά ζώα και της εμφάνισης

αντοχής στην κολιστίνη στο δείκτη *E. coli* από αυτά τα ζώα. Η υψηλή εμφάνιση αντοχής σε ορισμένες κατηγορίες ζώων σε μεμονωμένες χώρες υποδηλώνει μεγάλες διαφορές στη χρήση κολιστίνης στην Ευρώπη, η οποία επίσης τεκμηριώθηκε στην έκθεση ESVAC (EMA, 2021). Συνεπώς, υπήρξαν στατιστικά σημαντικές πτωτικές τάσεις όσον αφορά την αντοχή στην κολιστίνη στα καλλιεργήματα από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και γαλοπούλες, ενώ τα επίπεδα στους χοίρους έχουν αυξηθεί. Η μείωση της αντοχής για τα πουλερικά συμφωνεί με τη μείωση κατά 69,8% των πωλήσεων πολυμυξινών για ζώα παραγωγής τροφίμων στην ΕΕ κατά την περίοδο 2011-2018, όπως αναφέρεται στην έκθεση ESVAC (EMA, 2021). Αυτό δείχνει ότι τα μέτρα που λαμβάνονται σε μεμονωμένες χώρες για τη μείωση της χρήσης κολιστίνης και, ως εκ τούτου, της εμφάνισης αντοχής, είναι αποτελεσματικά.

Αντίθετα, τα επίπεδα αντοχής σε ορισμένα άλλα αντιμικροβιακά ήταν υψηλότερα στα πουλερικά από ό,τι στους χοίρους και τους μόσχους. Τα δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση πολυανθεκτικών (MDR) και πλήρως ευπαθών απομονωθέντων καλλιεργημάτων δείχνουν επίσης ότι η αντοχή γενικά ήταν πιο συχνή στα καλλιεργήματα πουλερικών από ό,τι στα καλλιεργήματα χοίρων και μόσχων. Επιπλέον, όσον αφορά στην πολυαντοχή (MDR), τα διάμεσα επίπεδα των καλλιεργημάτων *E. coli* που ήταν ευαίσθητα σε όλες τις κατηγορίες αντιμικροβιακών ουσιών που εξετάστηκαν ήταν χαμηλότερα στα κοτόπουλα κρεοπαραγωγής (22,0%) και στις γαλοπούλες (27,7%) από ό,τι στους χοίρους (38,8%) και στους μόσχους (53,9%).

Οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των ζωικών ειδών πιθανότατα περιλαμβάνουν διαφορά στην ποσότητα των αντιμικροβιακών ουσιών που χρησιμοποιούνται στις διάφορες κατηγορίες ζώων, αλλά ενδεχομένως και στον τρόπο χορήγησης. Στα πουλερικά, η φαρμακευτική αγωγή χορηγείται ομαδικά σε επίπεδο σμήνους με την τροφή ή το νερό, ενώ στους χοίρους και στους μόσχους, σε ορισμένες χώρες, χορηγείται κυρίως ατομικά με ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα.

5.8 Πιθανές σχέσεις μεταξύ της κατανάλωσης κολιστίνης και της εμφάνισης αντοχής σε βακτήρια που απομονώνονται από ζώα παραγωγής τροφίμων

Ο συσχετισμός της κατανάλωσης αντιβιοτικών με τον επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής συνιστά πεδίο εντατικής έρευνας. Σε μια μεγάλη μελέτη μετα-ανάλυσης που

διεξήγαγαν οι Tang et al (2017) παρατηρήθηκε ότι η συγκεντρωτική μείωση του απόλυτου κινδύνου του επιπολασμού της αντοχής στα αντιβιοτικά σε ζώα, με παρεμβάσεις που περιορίζαν τη χρήση αντιβιοτικών, κυμαινόταν συνήθως μεταξύ 10 και 15% (συνολικό εύρος 0-39), ανάλογα με την κατηγορία αντιβιοτικού, τον τύπο του δείγματος και τα βακτήρια που αξιολογούνται. Ομοίως, στις μελέτες σε ανθρώπους, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της αντοχής στα αντιβιοτικά που αναφέρθηκε ήταν 24% χαμηλότερος στις ομάδες παρέμβασης σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, με ισχυρότερη συσχέτιση για τους ανθρώπους που είχαν άμεση επαφή με ζώα παραγωγής τροφίμων.

Από πρόσφατες μελέτες των δεδομένων επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής των χωρών της ΕΕ και του ΕΟΧ παρατηρήθηκε ότι η αντοχή στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* που απομονώθηκε από ζώα παραγωγής τροφίμων στην Ευρώπη ήταν χαμηλή (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Ειδικότερα, στην πρόσφατη έκθεση JIACRA III του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Λοιμώξεων (ECDC), της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) το 2021, «για τις καταναλώσεις των αντιμικροβιακών και τη μικροβιακή αντοχή στους ανθρώπους και στα ζώα», μελετήθηκαν οι πιθανές σχέσεις μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών και της εμφάνισης αντοχής στην κολιστίνη. Προκειμένου να διερευνηθούν οι παραπάνω συσχετισμοί υπολογίστηκε ο συνοπτικός δείκτης μικροβιακής αντοχής (*SIMR*) κάθε χώρας ως ο σταθμισμένος μέσος όρος του ποσοστού εμφάνισης μικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη του *E. coli* που προέρχονταν από κοτόπουλα κρεοπαραγωγής, γαλοπούλες, χοίρους και μοσχάρια (βοοειδή κάτω του έτους). Στη συνέχεια ο *SIMR* συγκρίθηκε με την κατανάλωση πολυμυξινών σε ζώα παραγωγής τροφίμων (εκφρασμένη σε mg ανά kg εκτιμώμενης βιομάζας) για τα διαστήματα δύο ετών 2014–2015, 2015–2016, 2016–2017 και 2017–2018 (μέση κατανάλωση κατά τα αντίστοιχα έτη) σε εθνικό επίπεδο.

Όπως τεκμηριώνεται στην παραπάνω έκθεση, η κατανάλωση πολυμυξινών κυμάνθηκε από μηδέν σε τρεις χώρες έως σχεδόν 40 mg ανά kg εκτιμώμενης βιομάζας. Η ανάλυση δεν έδειξε καμία σχέση μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών στον άνθρωπο και της κατανάλωσης στα ζώα. Στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ της αντοχής στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* και της κατανάλωσης πολυμυξινών στα ζώα παραγωγής τροφίμων παρατηρήθηκαν σε όλες τις χρονικές περιόδους που εξετάστηκαν από το 2014 έως το 2018 (Πίνακας 5.13 και Γράφημα 5.7) (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

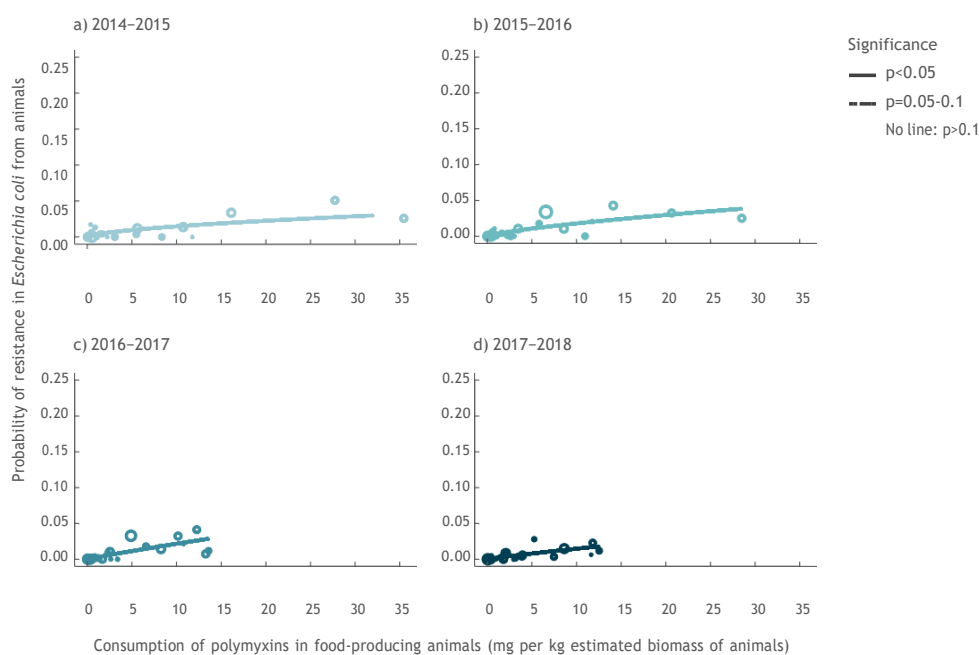
Η κατηγορία «ζώα παραγωγής τροφίμων» περιλαμβάνει κοτόπουλα κρεοπαραγωγής, γαλοπούλες, χοίρους και μόσχους κατά τη σφαγή για όλα τα χρονικά διαστήματα.

Πίνακας 5.13.: Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών σε ζώα παραγωγής τροφίμων, εκφρασμένης σε mg/kg εκτιμώμενης βιομάζας, και της πιθανότητας αντοχής στις πολυμυξίνες στον δείκτη *Escherichia coli* από ζώα παραγωγής τροφίμων (λογιστική παλινδρόμηση, βλ. επίσης Γράφημα 5.5) (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Year	Countries	Model	Odds ratio	p-value	95% CI
2014-2015	AT, BE, BG, CH, 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)	2	1.53	<0.001	1.21-1.94
2015-2016	AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=28)	2	1.68	<0.001	1.39-2.05
2016-2017	AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=29)	2	1.91	<0.001	1.50-2.44
2017-2018	AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LV, NL, NO, MT, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=30)	2	1.87	<0.001	1.43-2.43

CI: confidence interval. Odds ratio varies from 0 to infinity. When odds ratio equals 1 or CI includes 1, the association is not considered statistically significant. The category 'food-producing animals' includes broilers, turkeys, pigs and calves.

Γράφημα 5.7.: Κατανάλωση πολυμυξινών σε ζώα παραγωγής τροφίμων και πιθανότητα αντοχής στη κολιστίνη στον δείκτη *Escherichia coli* από ζώα παραγωγής τροφίμων, για τις περιόδους (α) 2014-2015, (β) 2015-2016, (γ) 2016-2017 και (δ) 2017-2018 (βλ. επίσης Πίνακα 5.12) (ECDC, EFSA & EMA, 2021).



The figure displays curves of logistic regression models. Bubbles represent the countries included in the analysis. The size of the bubbles indicates the amount of available resistance data per country. The category 'food-producing animals' includes broilers, turkeys, pigs and calves. For all the graphs, the scale of the Y-axis was adjusted to the range of probabilities of resistance observed (i.e. to a maximum of 0.25).

Σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για τους χοίρους και τα πουλερικά ξεχωριστά. Η εκτιμώμενη κατανάλωση πολυμυξινών σε χοίρους και πουλερικά συγκρίθηκε με την εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη στο δείκτη *E. coli* από χοίρους σφαγής το 2017 και από πουλερικά (κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και γαλοπούλες) για το 2016 και το 2018.

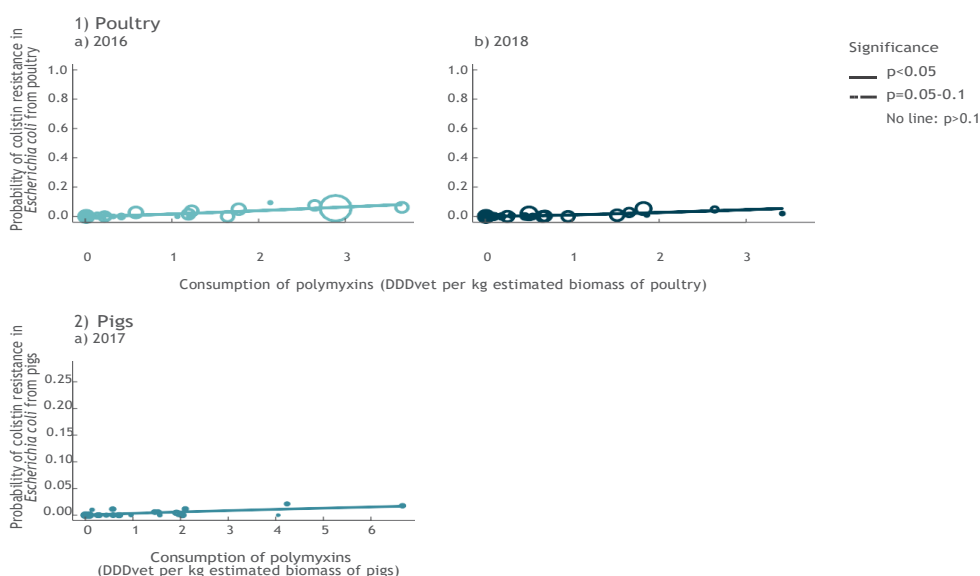
Η αντοχή στην κολιστίνη στο δείκτη *E. coli* από χοίρους αναφέρθηκε συνήθως σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Στα πουλερικά, τα επίπεδα αντοχής που παρατηρήθηκαν ήταν γενικά ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των χοίρων, αν και εξακολουθούν να είναι χαμηλά (Γράφημα 5.8). Οι συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών και της αντοχής στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* σε χοίρους το 2017 και μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών και της αντοχής στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* στα πουλερικά το 2016 ήταν στατιστικά σημαντικές. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης κολιστίνης και εμφάνισης αντοχής σε *Salmonella* spp. από σφάγια χοίρων (Πίνακας 5.14 και Γράφημα 5.8).

Πίνακας 5.14.: Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών σε χοίρους και πουλερικά, εκφραζόμενη ως DDDvet/kg εκτιμώμενης βιομάζας/έτος, και της πιθανότητας αντοχής στις πολυμυξίνες στον δείκτη *Escherichia coli* που απομονώθηκε από χοίρους και πουλερικά σφαγής (κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και γαλοπούλες) και σε *Salmonella* από χοίρους (λογιστική παλινδρόμηση, βλ. επίσης Γράφημα 5.6) (ECDC, EFSA & EMA, 2021)

Food-producing animal	Year	Countries	Model	Odds ratio	p-value	95% CI
Indicator <i>E. coli</i>						
Poultry	2016	AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=29)	2	2.42	<0.001	1.81-3.25
Pigs	2017	AT, BE, BG, CH, 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=31)	2	1.80	<0.05	1.25-2.6
Poultry	2018	AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LV, NL, MT, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n=30)	2	2.58	<0.001	1.73-3.87
<i>Salmonella</i> spp.						
Pigs*	2017	BE, CZ, DE, DK, ES, FR, HR, HU, IE, IT, MT, PL, PT, SK (n=14)	2	1.55	0.478	0.46-5.2

CI: confidence interval. Odds ratio varies from 0 to infinity. When odds ratio equals 1 or CI includes 1, the association is not considered statistically significant. The category 'poultry' includes broilers and turkeys.
* *Salmonella* spp. isolates derive from pig carcasses.

Γράφημα 5.8.: Κατανάλωση πολυμυξινών σε χοίρους ή πουλερικά και πιθανότητα αντοχής στην κολιστίνη στον δείκτη *Escherichia coli* που απομονώθηκε από (1) πουλερικά το 1α) 2016 και 1β) 2018 και 2α) από χοίρους σφαγής το 2017 (λογιστική παλινδρόμηση, βλ. Πίνακα 5.13) (ECDC, EFSA & EMA, 2021)



The figure displays curves of logistic regression models. Bubbles represent the countries included in the analysis. The size of the bubbles indicates the amount of available resistance data per country. The category 'poultry' includes broilers and turkeys.

Ο συσχετισμός της κατανάλωσης κολιστίνης με τον επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής αναφέρεται επίσης, σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες στην Κίνα το 2020, όπου η κολιστίνη εμφανίζει τη μεγαλύτερη κατανάλωση στον κόσμο. Οι μελέτες έδειξαν ότι μετά την απόσυρση της κολιστίνης ως αυξητικού παράγοντα στα ζώα στην Κίνα το 2017, η σημαντική μείωση των πωλήσεων κολιστίνης στα ζώα ακολουθήθηκε γρήγορα από σημαντική μείωση του επιπολασμού του γονιδίου *mcr-1* τόσο στο ζωικό όσο και στον ανθρώπινο τομέα (Wang Y et al, 2020).

5.9 Παγκόσμια εξάπλωση των γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*)

Η πρώτη ανακάλυψη μεταβιβάσιμου γονιδίου αντοχής στην κολιστίνη *mcr-1* εντοπίστηκε σε καλλιέργημα *E. coli* που απομονώθηκε από χοίρους στην Κίνα το 2015 (Liu et al, 2016). Γενικά, τα βακτήρια *E. coli* με το γονίδιο *mcr-1* χαρακτηρίζονται από αντοχή στην κολιστίνη χαμηλού επιπέδου με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) μεταξύ 2-8 mg/l. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση του γονιδίου *mcr-1* στο *E. coli* οδήγησε σε υψηλότερο ποσοστό μετάλλαξης στα χρωμοσωμικά γονίδια αντοχής στην κολιστίνη και παράγαγε υψηλότερες τιμές MIC (≥ 64 mg/l) (Zhang et al, 2019).

Έκτοτε, η αντοχή στην κολιστίνη με τη μεσολάβηση πλασμιδίων σε εντεροβακτηρίδια έχει αναφερθεί παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπινων λοιμώξεων (Stefaniuk & Tyski, 2019). Τα μεταβιβάσιμα γονίδια αντοχής στην κολιστίνη που εντοπίστηκαν σε μελέτες κατά τη διάρκεια του 2016-2020 επεκτάθηκαν πέρα από το *mcr-1* σε μια σειρά νέων γονιδίων που μοιάζουν με *mcr*. Τα νέα αυτά γονίδια κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες MCR-2 έως MCR-10, οι οποίες μοιράζονται την αλληλουχία αμινοξέων με το *mcr-1*. Έτσι μέχρι στιγμής έχουν αναφερθεί 10 παραλλαγές του γονιδίου *mcr* (*mcr-1* έως *mcr-10*) κυρίως σε εντεροβακτηρίδια (Luo et al, 2020; Wang et al, 2020).

Το γονίδιο *mcr-2* αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 2016, σε καλλιέργηματα *E. coli* που απομονώθηκαν από μόσχους και χοίρους στο Βέλγιο. Οι πρωτεΐνες MCR-1 και MCR-2 έδειξαν ομοιότητα 80,65% (Xavier et al, 2016). Το 2017, ένα τρίτο γονίδιο, το *mcr-3*, περιγράφηκε στο *E. coli* από χοίρους στην Κίνα. Η αλληλουχία αμινοξέων MCR-3, έδειξε 32,5% και 31,7% ταυτότητα αμινοξέων με MCR-1 και MCR-2, αντίστοιχα (Yin et al, 2017). Ένα νέο γονίδιο, το *mcr-4*, ανιχνεύθηκε σε ένα καλλιέργημα *S. enterica* ορότυπος Typhimurium από χοίρους στην Ιταλία (Carrattoli et al, 2017). Το γονίδιο *mcr-5*, αναφέρθηκε για πρώτη φορά, το 2017 σε *Salmonella enterica* ορότυπος Paratyphi B που

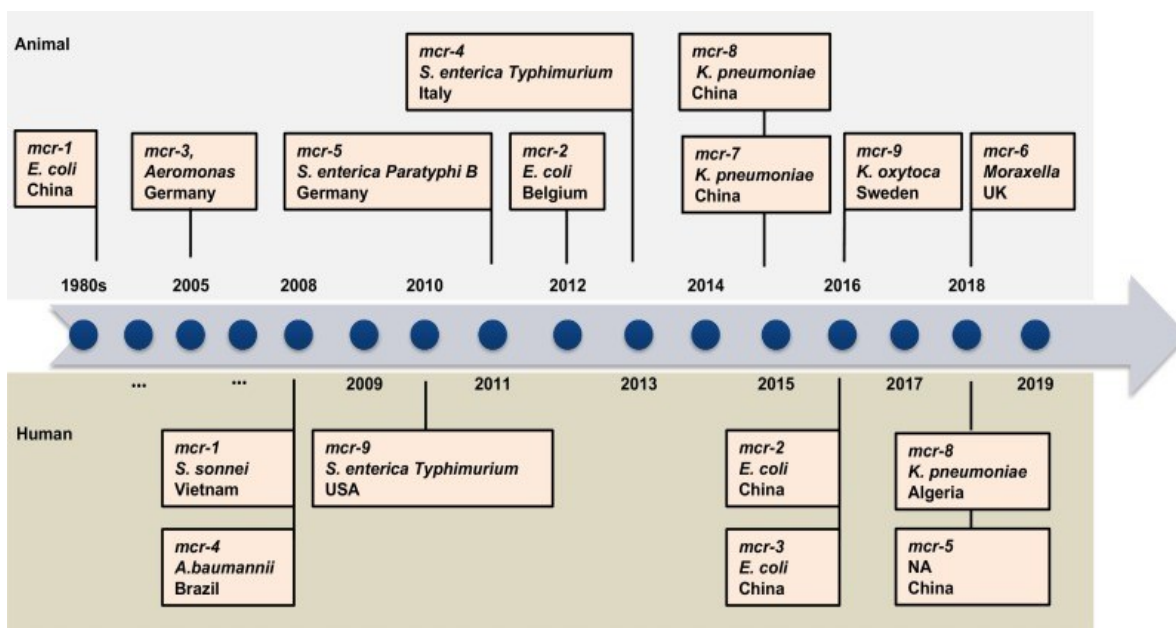
απομονώθηκε από πουλερικά στη Γερμανία (Borowiak et al, 2017). Στη συνέχεια, περιεγράφηκαν περαιτέρω παραλλαγές, τα γονίδια *mcr-6* έως *mcr-9*. Το *mcr-6* ανιχνεύθηκε σε *Moraxella* spp. που απομονώθηκε από χοίρους στη Μεγάλη Βρετανία, το *mcr-7* ανιχνεύθηκε σε τρία καλλιεργήματα *K. pneumoniae* από κοτόπουλα στην Κίνα και το *mcr-8* ανιχνεύθηκε σε καλλιεργήματα *K. pneumoniae* τόσο από χοίρους όσο και από ανθρώπους στην Κίνα (Luo et al, 2020). Το 2019, περιεγράφηκε το γονίδιο *mcr-9*, ένα νέο ομόλογο *mcr* που ανιχνεύθηκε σε πολυανθεκτική (MDR) *Salmonella enterica* ορότυπος Typhimurium ευαίσθητη στην κολιστίνη, που απομονώθηκε από έναν ασθενή στην Πολιτεία της Ουάσιγκτον το 2010 (Carroll et al, 2019). Το καλλιεργήμα αυτό ήταν φαινοτυπικά ευαίσθητο στην κολιστίνη με τιμή MIC 2 mg/l, σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Επιτροπής δοκιμών ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά (EUCAST⁹). Η σύγκριση των πρωτεϊνικών δομών και των εννέα ομόλογων *mcr* (*mcr-1* έως *mcr-9*) αποκάλυψε ότι τα γονίδια *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-7* και *mcr-9* μοιράζονται υψηλό βαθμό ομοιότητας σε δομικό επίπεδο (Carroll et al, 2019).

Πρόσφατα το 2020, ερευνητές από την Κίνα περιέγραψαν το *mcr-10*, ένα νέο γονίδιο *mcr*, στο πλασμίδιο IncFIA σε κλινικό καλλιεργήμα *Enterobacter roggenkampii* (Wang et al, 2020). Το γονίδιο *mcr-10* έχει την υψηλότερη νουκλεοτιδική ομοιότητα (συγγένεια) (79,69%) με το γονίδιο *mcr-9* και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MCR-10 με 82,93% αμινοξέα να ταυτίζονται με την πρωτεΐνη MCR-9. Βρέθηκε σε πολλά εντεροβακτηριοειδή (*Enterobacteriaceae*) σε πολλές χώρες, υποδηλώνοντας ότι έχει ήδη ευρεία διασπορά. Η πρωτεΐνη MCR-10 δείχνει 79,04–83,67% ομοιότητα αμινοξέων και εξαιρετικά διατηρημένες προβλεπόμενες δομές με τη χρωμοσωμικά κωδικοποιημένη MCR-like phosphoethanolamine transferases των βακτηριακών ειδών *Buttiauxella* (MCR-B) Οι πρωτεΐνες MCR-10, MCR-9 και MCR-B θα μπορούσαν, επομένως, να προέρχονται από ένα κοινό πρόγονο (Wang et al, 2020).

Μεταγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα γονίδια *mcr* προϋπήρχαν πολύ νωρίτερα από τη στιγμή της ανακάλυψής τους, ουσιαστικά για περισσότερες από τρεις δεκαετίες. Το πιο διαδεδομένο γονίδιο το *mcr-1*, ανακαλύφθηκε σε όλο το χρονικό διάστημα ενώ οι παραλλαγές *mcr-2* έως *mcr-10* ανιχνεύθηκαν κυρίως την τελευταία δεκαετία, όπως απεικονίζονται στην Εικόνα 5.2 (Luo et al, 2020).

⁹ EUCAST είναι το ακρωνύμιο του European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

Εικόνα 5.2. Χρονολογική ανακάλυψη γονιδίων *mcr* (*mcr-1* έως *mcr-9*) σε ζώα και ανθρώπους (Luo et al, 2020)



Μια αναδρομική μελέτη από την Κίνα ανακάλυψε ότι η παρουσία του γονιδίου *mcr-1* εντοπίστηκε πίσω στη δεκαετία του 1980 στο *E. coli* που απομονώθηκε από πουλερικά, υποδηλώνοντας ότι η εμφάνιση γονιδίων *mcr* μπορεί να συνδέεται με τη χρήση κολιστίνης ως αυξητικού παράγοντα στην εκτροφή πουλερικών (Shen et al, 2016). Το πρώτο βακτήριο που ανιχνεύθηκε *mcr*-θετικό από ανθρώπους ήταν ένα καλλιέργημα *Shigella sonnei* που φιλοξενούσε *mcr-1* το 2008, το οποίο απομονώθηκε από ένα νοσηλευόμενο παιδί στο Βιετνάμ (Luo et al, 2020).

Από το 2010 και μετά, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των *mcr*-θετικών απομονωθέντων βακτηρίων τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους. Όλα τα γονίδια *mcr* (*mcr-1* έως *-9*) έχουν αναφερθεί σε δείγματα ζώων, ενώ τα *mcr-6* και *mcr-7* δεν έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής από ανθρώπινα δείγματα.

Τα γονίδια *mcr* είναι σήμερα παγκοσμίως καταναμεημένα, έχοντας ανιχνευθεί σε 57 χώρες (Πίνακας 5.15) σε όλες τις ηπείρους, εκτός από την Ανταρκτική. Τα πιο συχνά θετικά καλλιεργήματα μεταξύ αυτών των χωρών ήταν από κτηνοτροφικές πηγές, ακολουθούμενα από ανθρώπους, κρέας και άλλα ζωικά τρόφιμα. Άλλες πηγές, όπως τα κατοικίδια ζώα, τα άγρια ζώα και το περιβάλλον περιέχουν επίσης βακτήρια που φιλοξενούν γονίδια *mcr*. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να δίνονται μεγαλύτερη προσοχή στα *mcr*-θετικά καλλιεργήματα από τα κλινικά περιστατικά στους ανθρώπους αλλά όχι από τα ζώα. Για

αυτό, σε κάποιες χώρες ο αριθμός των *mcr*- θετικών καλλιεργημάτων από ανθρώπους ήταν μεγαλύτερος από ότι στα ζώα.

Πίνακας 5.15. Αριθμός *mcr*- θετικών καλλιεργημάτων από ζώα/ζωικά τρόφιμα και ανθρώπους σε διάφορες χώρες στον κόσμο (Luo et al, 2020).

Χώρα	Ήπειρος	<i>mcr</i> γονίδια/ζώα	<i>mcr</i> γονίδια/άνθρωποι
Αίγυπτος	Αφρική	122	32
Αλγερία	Αφρική	9	1
Αμερική	Βόρεια Αμερική	2	14
Αργεντινή	Νότια Αμερική	67	10
Αυστραλία	Αυστραλία	ΜΔ	2
Αυστρία	Ευρώπη	ΜΔ	1
Μπαχρέιν	Ασία	ΜΔ	2
Βέλγιο	Ευρώπη	20	1
Βενεζουέλα	Νότια Αμερική	1	1
Βιετνάμ	Ασία	45	73
Βολιβία	Νότια Αμερική	1	ΜΔ
Βραζιλία	Νότια Αμερική	31	7
Γαλλία	Ευρώπη	140	1
Γερμανία	Ευρώπη	95	1
Δανία	Ευρώπη	ΜΔ	4
Μπρουνέι Νταρουσαλάμ	Ασία	1	1
Ελβετία	Ευρώπη	13	6
Εσθονία	Ευρώπη	3	ΜΔ
Ηνωμένο Βασίλειο	Ευρώπη	244	12
Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα	Ασία	ΜΔ	1
Ιαπωνία	Ασία	46	106
Ινδία	Ασία	3	4
Ιταλία	Ευρώπη	91	98
Ισημερινός	Νότια Αμερική	66	1
Ισπανία	Ευρώπη	228	18
Καμπότζη	Ασία	84	2
Καναδάς	Βόρεια Αμερική	2	1751
Κάτω Χώρες	Ευρώπη	8	8
Κίνα	Ασία	2546	ΜΔ

Χώρα	Ήπειρος	<i>mcr</i> γονίδια/ζώα	<i>mcr</i> γονίδια/άνθρωποι
Κολομβία	Νότια Αμερική	ΜΔ	9
Κορέα	Ασία	8	5
Λάος	Ασία	3	6
Λίβανος	Ασία	88	6
Λιθουανία	Ασία	1	ΜΔ
Μαλαισία	Ασία	4	1
Μεξικό	Νότια Αμερική	ΜΔ	1
Νέα Ζηλανδία	Ωκεανία	ΜΔ	1
Νορβηγία	Ευρώπη	ΜΔ	1
Νότια Αφρική	Αφρική	ΜΔ	26
Ομάν	Ασία	ΜΔ	1
Ουγγαρία	Ευρώπη	2	1
Ουρουγουάη	Νότια Αμερική	ΜΔ	3
Πακιστάν	Ασία	9	ΜΔ
Παραγουάη	Νότια Αμερική	28	ΜΔ
Πολωνία	Ευρώπη	99	1
Πορτογαλία	Ευρώπη	202	26
Ρουμανία	Ευρώπη	17	ΜΔ
Σαουδική Αραβία	Ασία	ΜΔ	2
Σιγκαπούρη	Ασία	ΜΔ	4
Σουηδία	Ευρώπη	30	ΜΔ
Συρία	Ασία	1	ΜΔ
Ταϊλάνδη	Ασία	48	34
Τσεχία	Ευρώπη	10	ΜΔ
Τυνησία	Αφρική	39	ΜΔ
Τουρκία	Ασία	4	ΜΔ
Φινλανδία	Ευρώπη	ΜΔ	1

ΜΔ.: μη διαθέσιμο

Μέσω στατιστικών αναλύσεων, η Κίνα, όπου ανιχνεύθηκε το πρώτο γονίδιο *mcr* (*mcr-1*), ήταν η χώρα με τον υψηλότερο επιπολασμό *mcr*-θετικών απομονωθέντων βακτηρίων τόσο από ζώα όσο και από ανθρώπους. Η Κίνα είναι επίσης η χώρα όπου έχουν πραγματοποιηθεί οι πιο εκτεταμένες μελέτες σε γονίδια *mcr*. Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση κολιστίνης ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων χωρών. Για

παράδειγμα, η κολιστίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό στη Γερμανία, την Ιταλία, την Πορτογαλία και την Εσθονία από ό,τι σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Η Κίνα θεωρείται η χώρα με τη μεγαλύτερη κτηνοτροφική κατανάλωση κολιστίνης στον κόσμο (Luo et al, 2020).

5.9.1 Παγκόσμιος επιπολασμός των γονιδίων *mcr* που απομονώνονται από τον άνθρωπο

Ο επιπολασμός των ανθεκτικών στην κολιστίνη βακτηρίων *Escherichia coli* που απομονώνονται από κλινικά περιστατικά στον άνθρωπο διαφέρει μεταξύ των χωρών και των ηπείρων (Dadashi et al. 2022).

Το ποσοστό των ανθεκτικών στην κολιστίνη *E. coli* σε κλινικά δείγματα στην Ασία ήταν 3,64%, με τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής να καταγράφονται στην Καμπότζη, τη Μαλαισία, τη Σαουδική Αραβία και το Ομάν (100%). Μετά από αυτές τις χώρες, το Βιετνάμ, η Γεωργία και το Νεπάλ (78,26%, 54,55% και 21,43%, αντίστοιχα) είχαν τις περισσότερες περιπτώσεις ανθεκτικών καλλιεργημάτων. Σύμφωνα με αναφορές, η Κορέα είχε τον χαμηλότερο αριθμό ανθεκτικών στην κολιστίνη καλλιεργημάτων *E. coli* (0,17%). Στην Αφρική, ο συνολικός επιπολασμός του ανθεκτικού στην κολιστίνη *E. coli* που απομονώθηκε από κλινικά δείγματα ήταν 1,25%, με το υψηλότερο αναφερόμενο ποσοστό στην Αλγερία (100%). Μετά από αυτό, η υψηλότερη αντοχή αναφέρθηκε στη Μπουρκίνα Φάσο και τη Νιγηρία (61,29% και 38,36%, αντίστοιχα). Το χαμηλότερο ποσοστό ανθεκτικού στην κολιστίνη *E. coli* παρατηρήθηκε στην Τυνησία (0,15%) (Πίνακες 5.16 και 5.17).

Πίνακας 5.16. Επιπολασμός του *Escherichia coli* ανθεκτικού στην κολιστίνη, από κλινικά δείγματα στις διάφορες ηπείρους (Dadashi et al, 2022)

Ήπειρος	Αριθ. <i>E. coli</i> καλλιεργημάτων	Αριθ. (%) COL ^R <i>E. coli</i> καλλιεργημάτων
Ωκεανία	1	1 (100)
Ασία	43 571	1588 (3,64)
Αφρική	16 783	209 (1,25)
Ευρώπη	121 921	756 (0,62)
Αμερική	31 957	153 (0,48)
Σύνολο	214 233	2707 (1,26)

COL^R : ανθεκτικό στην κολιστίνη

Πίνακας 5.17. Επιπολασμός του *Escherichia coli* ανθεκτικού στην κολιστίνη, σε διάφορες χώρες (Dadashi et al, 2022)

Ήπειρος	Χώρα	Αριθ. <i>E. coli</i> καλλιεργημάτων	Αριθ. (%) COL ^R <i>E. coli</i> καλλιεργημάτων
Ευρώπη	Ελβετία	10 939	41 (0,37)
	Ουγγαρία	146	4 (2,74)
	Ιταλία	50 566	378 (0,75)
	Γαλλία	236	160 (67,80)
	Ισπανία	10 226	65 (0,64)
	Αυστρία	1	1 (100)
	Ρουμανία	213	3 (1,41)
	Γερμανία	452	34 (7,52)
	Πορτογαλία	1	1 (100)
	Σλοβενία	364	13 (3,57)
	Ολλανδία	14	12 (85,71)
	Σουηδία	198	2 (1,01)
	Ελλάδα	102	4 (3,92)
	Φιλανδία	1	1 (100)
	Ιρλανδία	1	1 (100)
	Ρωσία	47 519	3 (0,006)
	Ην. Βασίλειο	3	2 (66,67)
	Τουρκία	855	31 (3,63)
	Σύνολο	121 837	756 (0,62)
	Αμερική	Καναδάς	23 570
ΗΠΑ		6286	49 (0,78)

COL^R : ανθεκτικό στην κολιστίνη

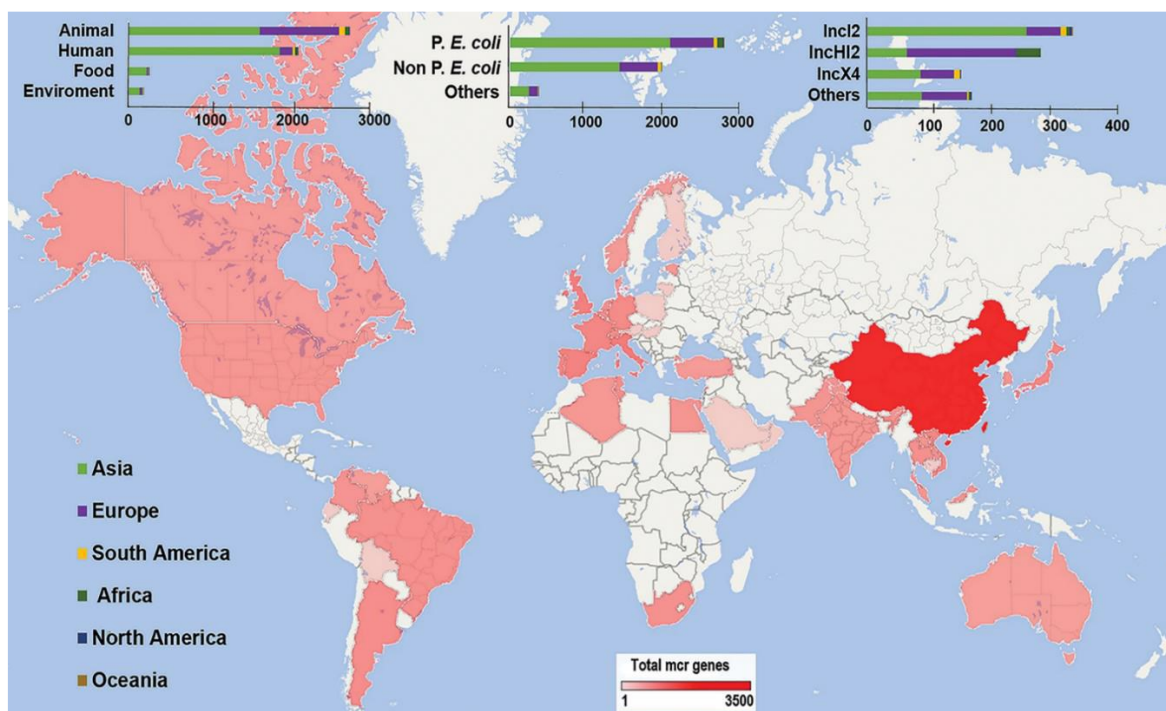
Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα ο συνολικός επιπολασμός του ανθεκτικού στην κολιστίνη *E. coli* στην Ευρώπη ήταν 0,62%. Το υψηλότερο ποσοστό αντοχής παρατηρήθηκε στις Κάτω Χώρες (85,71%). Από την άλλη, ο χαμηλότερος επιπολασμός του ανθεκτικού

στην κολιστίνη *E. coli* σε αυτή την ήπειρο ήταν στη Ρωσία (0,006%), η οποία είχε επίσης το χαμηλότερο ποσοστό αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ όλων των χωρών σε όλο τον κόσμο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών, ο επιπολασμός του ανθεκτικού στην κολιστίνη *E. coli* στην Αμερική ήταν 0,48% και το υψηλότερο ποσοστό αντοχής (100%) σε αυτήν την ήπειρο καταγράφηκε στη Βενεζουέλα, το Μεξικό, τον Ισημερινό, την Ουρουγουάη και τη Χιλή. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χαμηλότερη αντοχή καταγράφηκε στον Καναδά (0,19%).

5.9.2 Παγκόσμιος επιπολασμός των γονιδίων *mcr* ανά δειγματοληπτική πηγή ως δεξαμενή γονιδίων

Σε μια μεγάλη μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης που έκαναν οι Elbediwi et al (2019) παρατηρήθηκε ότι η τρέχουσα παγκόσμια κατανομή των γονιδίων *mcr*, σε σχέση με τους διάφορους ξενιστές, βακτήρια και τύπους πλασμιδίων παρουσιάζει σημαντικό γεωγραφικό διαχωρισμό (Εικόνα 5.3). Συνολικά 5.191 *mcr*-θετικά καλλιεργήματα βακτηρίων αναφέρθηκαν, από τα οποία τα 4.917 ήταν τύπου *mcr*-1 ενώ τα υπόλοιπα 274 ήταν άλλες παραλλαγές γονιδίων.

Εικόνα 5.3 Παγκόσμια κατανομή των γονιδίων *mcr* μεταξύ των διαφόρων ξενιστών, βακτηρίων και τύπων πλασμιδίων. Οι χώρες λευκού χρώματος είναι αυτές που δεν έχουν ακόμη υποβάλει σχετικά στοιχεία (Elbediwi et al, 2019)



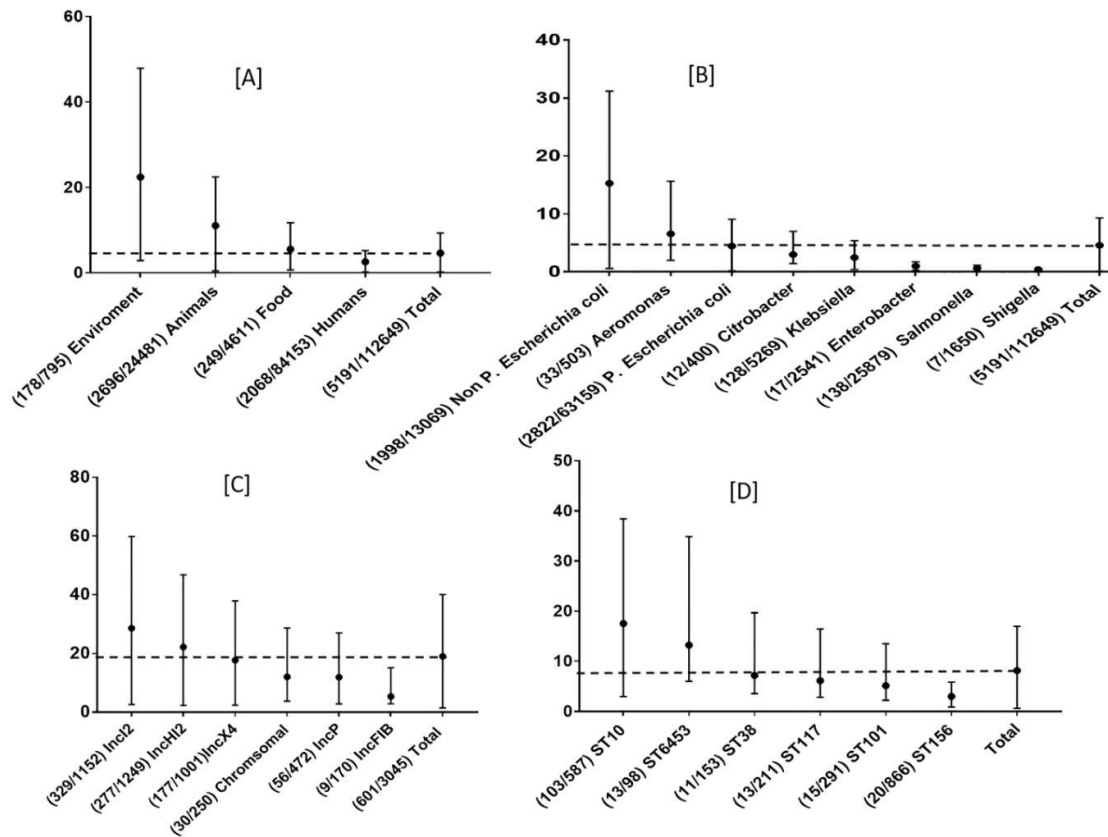
Από την πρώτη απομόνωση του *mcr*-1 στην Κίνα το 2015, έχουν αναφερθεί *mcr* θετικά βακτηριακά καλλιεργήματα από έξι ηπείρους (Ασία, Ευρώπη, Αφρική, Βόρεια Αμερική,

Νότια Αμερική και Ωκεανία) και πάνω από 27 βακτηριακά είδη. Ο λόγος για τις αυξανόμενες αναφορές μπορεί να οφείλεται στη μακροχρόνια χρήση πολυμυξινών στην κτηνιατρική σε αυτές τις χώρες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πριν από το 2005, δεν υπήρχαν αναφορές που να προσδιορίζουν τα απομονωθέντα στελέχη και τα περισσότερα από τα καλλιεργήματα που αναφέρονται σήμερα ως θετικά είναι ιστορικά καλλιεργήματα βακτηρίων, που χρονολογούνται ήδη από το 1980. Ομοίως, το παγκόσμιο εμπόριο και τα ταξίδια είτε σε χώρες με υψηλό ή άγνωστο επιπολασμό (Καναδάς, ΗΠΑ και Ιαπωνία), η εισαγωγή τροφίμων από μολυσμένες χώρες (Ιαπωνία και Τυνησία), και η υπερβολική συνταγογράφηση κολιστίνης στην ιατρική για τη θεραπεία κλινικών παθογόνων υψηλής αντοχής (π.χ. Αργεντινή) ενοχοποιούνται ως πιθανές αιτίες (Elbediwi et al, 2019).

Στην παραπάνω μελέτη αναφέρεται επίσης, ότι οι πιο συχνές δεξαμενές γονιδίων *mcr* που αναφέρθηκαν παγκοσμίως, ήταν το *E. coli*, μεταξύ όλων των βακτηρίων, με ποσοστό 53% και τα ζώα, μεταξύ όλων των ξενιστών, με ανάλογο ποσοστό 53%. Τα πλασμίδια IncI2 σε ποσοστό 34%, ήταν αυτά που αναφέρθηκαν πιο συχνά.

Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε ότι ο αθροιστικός μέσος επιπολασμός των γονιδίων *mcr* ήταν 4,6% (0,1–9,3%), με τον υψηλότερο στο περιβάλλον 22% (2,8–47,8%), ακολουθούμενο από τα ζώα 11% (0,3–22,4%), τα τρόφιμα 5,4% (0,6–11,6%) και τους ανθρώπους 2,5% (0,1–5,1%) (Εικόνα 5.4) (Elbediwi et al, 2019).

Εικόνα 5.4. Επιπολασμός των γονιδίων *mcr* από πολλαπλές πηγές (A), βακτήρια (B), πλασμίδια (C), παθογόνο *E. coli* sequence type (ST) (D) (Elbediwi et al, 2019)



Οι () περιέχουν τα θετικά καλλιεργήματα/συνολικά καλλιεργήματα. Οι τιμές στα (A) και (B) είναι ο επιπολασμός των *mcr*-θετικών στον συνολικό αριθμό των καλλιεργημάτων, η τιμή στο (C) είναι ο επιπολασμός των τύπων πλασμιδίων και στο (D) παθογόνο *E. coli* που φιλοξενεί το γονίδιο *mcr*-1 δείχνει τον επιπολασμό διαφορετικών τύπων αλληλουχιών (ST) των θετικών απομονώσεων.

Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκαν 15 βακτηριακά γένη, κυρίως Εντεροβακτηριοειδών, στα οποία έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα η παρουσία γονιδίων *mcr*. Το *E. coli* (μη παθογόνοι και παθογόνοι τύποι) ακολουθούμενο από *Salmonella*, *Klebsiella* και *Aeromonas* ήταν τα πιο κοινά βακτήρια από τα οποία έχουν απομονωθεί τα γονίδια *mcr*. Το μη παθογόνο *E. coli* παρουσίασε τον υψηλότερο επιπολασμό 15,2%. Ο ρυθμός απομόνωσης του *E. coli* ποικίλλει δραματικά. Η Κίνα προηγείται όσον αφορά τον αριθμό των αναφορών που έγιναν. Το γονίδιο *mcr*-1 εντοπίστηκε σε 4917 καλλιεργήματα, ενώ τα 274 είχαν παραλλαγμένα γονίδια *mcr* (Elbediwi et al, 2019).

Ειδικότερα, τα περιβαλλοντικά δείγματα είχαν τον υψηλότερο επιπολασμό βακτηρίων που έφεραν το γονίδιο *mcr*, 22,3% (2,8-47,8), αν και είχαν τις χαμηλότερες θετικές ανιχνεύσεις (3%, n = 178), πιθανώς λόγω έλλειψης μελετών που εξέτασαν περιβαλλοντικές πηγές.

Από τα 4917 θετικά δείγματα (με *mcr-1*) τα 2067 καλλιεργήματα (39%) ήταν από ανθρώπινες πηγές όπου και παρατηρήθηκε ο χαμηλότερος επιπολασμός 2,5% (0,1–5,1). Από αυτά, το 62% ήταν από κλινικούς ασθενείς με λοιμώδη νόσο και το 38% από ασυμπτωματικούς φορείς. Το 77% επί των απομονωθέντων προέρχονταν από ανθρώπινα περιττώματα.

Τα καλλιεργήματα βακτηρίων από χοίρους (μεταξύ των ζώων) και κρέας κοτόπουλου (μεταξύ των τροφίμων) είχαν το υψηλότερο ποσοστό ανίχνευσης γονιδίων *mcr*. Ενδιαφέρον έχει η παρατήρηση ότι τα ζώντα ζώα (χοίροι, πουλερικά και βοοειδή) είχαν υψηλότερη συχνότητα γονιδίων *mcr* από τα καλλιεργήματα από δείγματα κρέατος (χοιρινό, κρέας κοτόπουλου και βόειο κρέας) (Elbediwi et al, 2019).

Όσον αφορά ολόκληρη την κοινότητα των ξενιστών, το παθογόνο *E. coli* με *mcr-1* ήταν η πιο κοινή συσχέτιση παθογόνου-*mcr*. Το IncI2 ήταν ο πιο διαδεδομένος τύπος πλασμιδίου με 28,5% καθώς, και ο πιο συχνός τύπος που σχετίζεται με τα πουλερικά, τον άνθρωπο, το περιβάλλον και τα τρόφιμα. Ο τύπος πλασμιδίου IncHI2 συσχετίστηκε με καλλιεργήματα από ζώα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ξενιστών στο συνολικό αριθμό των καλλιεργημάτων και του συνολικού αριθμού των πλασμιδίων.

Σε σύγκριση με τα 4917 (95%) καλλιεργήματα βακτηρίων που έφεραν *mcr-1*, μόνο 274 (5%) έφεραν ένα από τα άλλα γονίδια (*mcr-2* έως *mcr-8*). Παρατηρήθηκε ότι το *mcr-3* είχε ευρεία κατανομή στο νερό, τα ζώα, τα τρόφιμα και τον άνθρωπο. Το παθογόνο *E. coli* είχε την υψηλότερη συχνότητα γονιδίων *mcr*, εκτός από το *mcr-5* που απομονώθηκε κυρίως από είδη *Salmonella* spp. Επιπλέον, τα *mcr-7* και *mcr-8* αναφέρθηκαν μόνο στο *K. pneumoniae* που απομονώθηκε από ζώα (Elbediwi et al, 2019).

Πολλές μελέτες μετα-ανάλυσης έχουν εστιάσει στα παθογόνα *E. coli*, *Salmonella* και *Klebsiella* λόγω της εξαιρετικής σημασίας τους για τη δημόσια υγεία,. Ο μέσος επιπολασμός των βακτηρίων που φιλοξενούν *mcr-1* ήταν στο παθογόνο *E. coli* 23% , στη *Salmonella* 6% και την *Klebsiella* 8%. Επιπλέον, ο μέσος επιπολασμός του παθογόνου *E. coli* στους ανθρώπους ήταν 0,7% , στα ζώα 16,8% και στα τρόφιμα 7,1% . Η συγκριτική ανάλυση δεν έχει γίνει για ανθρώπους, ζώα και τρόφιμα στη *Salmonella* και *Klebsiella* λόγω μη διαθεσιμότητας των συγκριτικών δεδομένων τους (Elbediwi et al, 2019).

Οι περισσότερες από τις μελέτες όπου αναφέρθηκαν τα γονίδια *mcr* περιελάμβαναν μια προσέγγιση ελέγχου για πολυανθεκτικά βακτήρια (MDR) (ένας προεπιλεγμένος πληθυσμός καλλιεργημάτων). Σε κάθε μελέτη διεξήχθησαν διαφορετικές μέθοδοι

διαλογής για την απομόνωση των θετικών μικροοργανισμών, οι αναλύσεις βιβλιογραφίας μπορεί να είναι προκατειλημμένες λόγω του μεγέθους των χωρών, των ελλειπόντων δεδομένων και των επιστημονικών τους προθέσεων σύμφωνα με τις προτεραιότητές τους. Αυτοί οι περιορισμοί μπορεί να επηρεάσουν τον παγκόσμιο και ατομικό επιπολασμό των χωρών που ερμηνεύτηκαν στην εν λόγω μελέτη (Elbediwi et al, 2019).

Στην ευρεία μετάδοση των γονιδίων *mcr* σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχουν τα πλασμίδια. Όπως προαναφέρθηκε, αυτά αποτελούν τμήμα με γενετικό υλικό των βακτηρίων, στα οποία φιλοξενούνται τα γονίδια *mcr* και είναι ιδιαίτερα κινητά, γεγονός που μπορεί να επιταχύνει τη διασπορά και εξάπλωση της αντοχής υπό την επιλεκτική πίεση από τη χρήση των αντιμικροβιακών.

Σε μελέτες, αναφέρεται ότι οι πιο συνηθισμένοι τύποι πλασμιδίων που φέρουν γονίδια *mcr* είναι τα IncI2, IncX4 και IncHI2. Το πλασμίδιο IncI2 είναι κοινό στην Ασία, την Ωκεανία, τη Βόρεια και Νότια Αμερική, ενώ το IncHI2 αναφέρεται συχνότερα στην Ευρώπη και την Αφρική (Εικόνα 5.3) (Elbediwi et al, 2019).

Ο ρόλος των *mcr*-θετικών βακτηρίων στη μετάδοση της μικροβιακής αντοχής διαμέσου της τροφικής αλυσίδας φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Η χρήση κολιστίνης στη ζωική παραγωγή αναγνωρίζεται ως οδηγός για την εμφάνιση θετικών βακτηρίων (Liou et al, 2016). Τα βακτήρια από το έντερο και τα κόπρανα των ζώων παίζουν σημαντικό ρόλο στην επικράτηση και τη μετάδοση βακτηρίων που περιέχουν γονίδια *mcr* στον άνθρωπο (Wang et al, 2019). Βακτήρια με γονίδια *mcr* έχουν επίσης ανιχνευθεί σε τρόφιμα, λύματα, ποτάμια, θαλασσινό νερό και ανθρώπους. Ο εκτιμώμενος συνολικός επιπολασμός στα δείγματα ζώων και τροφίμων ήταν υψηλότερος από ό,τι στα ανθρώπινα δείγματα και αυτό υποστηρίζει την υπόθεση ότι η τροφική αλυσίδα παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση *mcr* (Elbediwi et al, 2019). Πρόσθετες έρευνες μεγάλης κλίμακας στην Κίνα δείχνουν ότι η υδατοκαλλιέργεια θα μπορούσε να είναι μια άλλη σημαντική δεξαμενή για τη μετάδοση βακτηρίων που περιέχουν γονίδια *mcr* μέσω της τροφικής αλυσίδας στον άνθρωπο (Paudyal & Yue, 2019).

Πρόσφατες μελέτες ανέφεραν ότι οι οικιακές μύγες (*Musca domestica*) είναι επίσης, υπεύθυνες για την εξάπλωση του γονιδίου *mcr-1* που προσδίδει αντοχή στην κολιστίνη, σε νοσοκομείο στην Κίνα, καθώς και σε χοιροτροφικές εκμεταλλεύσεις στη Γερμανία. Φαίνεται, ότι οι οικιακές μύγες εμπλέκονται στη μηχανική μετάδοση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων με πολυανθεκτικά βακτήρια, όπως *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.

και *Enterobacter* spp. Στη Γερμανία ειδικά, σε μια μελέτη που ανέλυσε την μικροβιακή αντοχή σε κοπριά χοίρων, παρατηρήθηκε ότι το μικροβίωμα του εντέρου των προνυμφών οικιακών μυγών επηρεάστηκε σημαντικά από τους ανθεκτικούς γονότυπους των βακτηρίων της κοπριάς (Yang et al, 2019). Υπάρχουν πλέον πολλές μελέτες που αναφέρουν γονίδια μικροβιακής αντοχής στις μύγες, αντανακλώντας την αυξανόμενη συνειδητοποίηση ότι μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση και τη συντήρηση της αντοχής (Yin, Kelly & Wang, 2022). Συνεπώς, τα παραπάνω έντομα έχουν αναγνωριστεί τελευταία, ως πιθανές δεξαμενές γονιδίων αντοχής που επιδεινώνουν την εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής και των παθογόνων μεταξύ των ζώων, του περιβάλλοντος και των ανθρώπων, καθώς μπορούν να κινούνται ελεύθερα, συχνά απαρατήρητα, στα διάφορα περιβάλλοντα δημόσιας υγείας, όπως στα νοσοκομεία, στην κοινότητα και σε κτηνοτροφικές εκμεταλλεύσεις (Yang et al, 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μικροβιακή αντοχή (AMR) αναγνωρίζεται ως μία από τις 10 μεγαλύτερες απειλές για την ανθρώπινη υγεία παγκοσμίως (WHO, 2019). Η υπερβολική συνταγογράφηση και η μη συνετή χρήση αντιβιοτικών και ιδιαίτερα της κολιστίνης, στην ιατρική και την κτηνιατρική, έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη και επικράτηση ανθεκτικών και πολυανθεκτικών (MDR) Gram-αρνητικών βακτηρίων (Binsker et al, 2022). Η χαμηλή δόση αλλά και η μακροχρόνια προφυλακτική χρήση της κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων φαίνεται να συμβάλλει στην επιλογή βακτηρίων ανθεκτικών στην κολιστίνη, τα οποία μπορούν να εξαπλωθούν με άμεση ή έμμεση επαφή μεταξύ των ζώων, μεταξύ ζώων και ανθρώπων όπως και μέσω της τροφικής αλυσίδας. Η εκτεταμένη χρήση κολιστίνης στην κτηνιατρική αναγνωρίζεται ως μια σημαντική αιτία για την εμφάνιση και την παγκόσμια διάδοση του μεταβιβάσιμου γονιδίου αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*), με τη διαμεσολάβηση πλασμιδίων (Luo et al, 2020). Η αύξηση της μικροβιακής αντοχής προκαλεί λοιμώξεις στον άνθρωπο, που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν, θεραπευτικές επιπλοκές, μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και αυξημένη θνησιμότητα. Ειδικά, τα εντεροβακτηρίδια που παράγουν β-λακταμάση (ESBL), όπως το *Escherichia coli* (*E. coli*) και το *Enterobacter* spp., καθώς και τα ανθεκτικά στην καρβαπενέμη εντεροβακτηρίδια (CRE), ιδιαίτερα το *Klebsiella* spp., τα οποία εμφανίζουν συν-αντοχή στην κολιστίνη, έχουν συσχετιστεί όλο και περισσότερο με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών (Binsker et al, 2022). Εκτιμάται ότι 4,95 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως σχετίζονται με την αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά (WHO, 2022).

Μολονότι, η υπερβολική χρήση ή η κακή χρήση των αντιβιοτικών στην ιατρική αναγνωρίζονται ως οι κύριοι παράγοντες εμφάνισης της μικροβιακής αντοχής, πολλαπλοί αλληλένδετοι παράγοντες συμβάλλουν στον επιπολασμό και την ταχεία εξάπλωσή της (WHO, 2022). Ιδιαίτερη ανησυχία, προκαλεί η ταχεία αύξηση της χρήσης αντιμικροβιακών έσχατης ανάγκης, όπως οι καρβαπενέμες και οι πολυμυξίνες τόσο στις χώρες υψηλού όσο και στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Η αύξηση αυτή συνάδει με μια καλά τεκμηριωμένη αύξηση του αριθμού των λοιμώξεων που είναι ανθεκτικές στις καρβαπενέμες και την κολιστίνη (Liu et al, 2016). Οι προβλέψεις για την παγκόσμια

κατανάλωση αντιβιοτικών έως το 2030, αν δεν υπάρξουν αλλαγές πολιτικής, είναι έως και 200% υψηλότερες από το 2015 (Klein et al, 2018).

Η κολιστίνη κατηγοριοποιείται ως αντιμικροβιακό υψηλής προτεραιότητας κρίσιμης σημασίας από τον ΠΟΥ, αναγνωρίζοντας τη χρήση της ως έσχατη λύση για σοβαρές λοιμώξεις στον άνθρωπο και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η χρήση της στα ζώα έχει τεθεί υπό εξέταση (WHO, 2019). Η κολιστίνη χρησιμοποιείται ευρέως στην κτηνοτροφία και την κτηνιατρική εδώ και δεκαετίες, ειδικά για την πρόληψη και τη θεραπεία λοιμώξεων από εντεροβακτηριοειδή αλλά κυρίως, και ως αυξητικός παράγοντας για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων (Costa et al, 2017). Σε παγκόσμιο επίπεδο, η Κίνα παραμένει η χώρα με τη μεγαλύτερη κατανάλωση κολιστίνης στην κτηνοτροφία, η οποία μέχρι και το 2016, ανέρχονταν σε πάνω από 11 χιλιάδες τόνους ετησίως (Stefaniuk & Tyski, 2019).

Ωστόσο, η εφαρμογή πολιτικών σε πολλές χώρες του κόσμου, οι οποίες περιορίζουν τη χρήση κολιστίνης σε ζώα εκτροφής, οδήγησε σε σημαντική μείωση της παραγωγής κολιστίνης παγκοσμίως, από 13.746 τόνους το 2016 σε 4.292 τόνους το 2019 (Rhouma M. et al, 2023).

Στην Ευρώπη, τα μέτρα περιορισμού της χρήσης κολιστίνης στα παραγωγικά ζώα, είχαν ως αποτέλεσμα να σημειωθεί σημαντική μείωση των πωλήσεων κατά 79,5%, τη δεκαετία 2011-2021 (EMA, 2022). Από τη σύγκριση των καταναλώσεων κολιστίνης στα ζώα και στους ανθρώπους στην ΕΕ/ΕΟΧ, προέκυψε σημαντική μείωση της κατανάλωσης στα παραγωγικά ζώα το 2018 και ο μέσος όρος κατανάλωσης ήταν 17 φορές υψηλότερος στα τροφοπαραγωγικά ζώα από τον αντίστοιχο μέσο όρο στους ανθρώπους (ECDC, EFSA & EMA, 2021). Στον ανθρώπινο τομέα η κατανάλωση της κολιστίνης στις ευρωπαϊκές χώρες είναι πολύ χαμηλή σε σύγκριση με τη συνολική κατανάλωση άλλων αντιμικροβιακών. Η κατανάλωση της όμως, στο νοσοκομειακό τομέα αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ 2009 και 2018, εξαιτίας της επαναχρησιμοποίησης της, ως αντιβιοτικό τελευταίας επιλογής, για την αντιμετώπιση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων που σχετίζονται με πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια (ECDC, 2018; ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Η ανακάλυψη του γονιδίου αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*) που μεταφέρεται με τη διαμεσολάβηση πλασμιδίων, το 2015, αναθεώρησε τις γνώσεις για τη διασπορά της μικροβιακής αντοχής. Είναι πλέον αντιληπτό ότι η αντοχή δύναται να μεταφέρεται μέσω της ανταλλαγής γενετικού υλικού μεταξύ διαφορετικών βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων τόσο των συμβιωτικών όσο και των παθογόνων, γεγονός που

αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης. Επιπλέον, τα γονίδια *mcr* στη συνέχεια μεταφέρονται στα κύτταρα των απογόνων μέσω κάθετης μετάδοσης (Luo et al, 2020).

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα γονίδια *mcr* μπορούν να απομονωθούν από διάφορα είδη βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Cronobacter (Enterobacter) sakazakii*, *Raoultella ornithinolytica*, *Aeromonas* spp. και είδη *Enterobacter* από ζώα, τρόφιμα, ανθρώπους και το περιβάλλον. Τα περισσότερα από τα απομονωθέντα βακτήρια είναι εντεροβακτηριοειδή, τα οποία είναι κοινά τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους. Ειδικά, τα *E. coli* (οι παθογόνοι τύποι), *Campylobacter* spp. και *Salmonella* spp. έχουν ιδιαίτερη σημασία γιατί αποτελούν και τις πιο συχνές αιτίες τροφιμογενών λοιμώξεων στον άνθρωπο (EFSA & ECDC, 2022).

Μέχρι στιγμής, δέκα παραλλαγές των γονιδίων *mcr* (*mcr-1* έως *mcr-10*), έχουν εντοπιστεί κυρίως σε διάφορα είδη Εντεροβακτηρίων, με σπάνιες αναφορές στο *Acinetobacter* spp. (*mcr-1* και *mcr-4*) ή στο *Pseudomonas* spp. (*mcr-1*). Αρκετοί τύποι πλασμιδίων έχουν αναφερθεί ότι φιλοξενούν γονίδια που μοιάζουν με *mcr*, αν και μπορούν επίσης να εντοπίζονται στα χρωμοσώματα (EFSA, 2021).

Σε διεθνές επίπεδο, όλα τα γονίδια *mcr* (*mcr-1* έως *mcr-10*) έχουν αναφερθεί σε δείγματα ζώων, ενώ τα *mcr-6* και *mcr-7* δεν έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής από ανθρώπινα δείγματα. Μελέτες έδειξαν ότι από καλλιεργήματα βακτηρίων που έφεραν *mcr-1*, μόνο ένα μικρό ποσοστό (5%) έφεραν ένα από τα άλλα γονίδια. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι το *mcr-3* είχε ευρεία κατανομή στα ζώα, τα τρόφιμα, το νερό και τον άνθρωπο. Το παθογόνο *E. coli* είχε την υψηλότερη συχνότητα γονιδίων *mcr*, εκτός από το *mcr-5* το οποίο απομονώθηκε κυρίως από *Salmonella* spp. Επιπλέον, τα γονίδια *mcr-7* και *mcr-8* αναφέρθηκαν κυρίως σε *Klebsiella pneumoniae* που απομονώθηκε από ζώα, ενώ το *mcr-9* φάνηκε να επικρατεί στη *S. enterica* (Elbediwi et al, 2019; Ling et al, 2020).

Πολλές μελέτες μετα-ανάλυσης σε παγκόσμιο επίπεδο, έχουν εστιάσει στα παθογόνα *E. coli*, *Salmonella* spp. και *Klebsiella* spp. λόγω της εξαιρετικής σημασίας τους για τη δημόσια υγεία. Από τη συγκριτική ανάλυση των διαθέσιμων στοιχείων παρατηρήθηκε, ότι ο μέσος επιπολασμός των βακτηρίων που φιλοξενούσαν *mcr-1* ήταν υψηλότερος στο παθογόνο *E. coli*, και ακολουθούσαν η *Klebsiella* spp. και η *Salmonella* spp. Επιπλέον, ο μέσος επιπολασμός του παθογόνου *E. coli*, ανθεκτικού στην κολιστίνη αναφέρθηκε πολύ υψηλότερος στα ζώα και στα τρόφιμα σε σύγκριση με το πολύ χαμηλό ποσοστό στους ανθρώπους. Αντίθετα, για τη *Salmonella* spp. και τη *Klebsiella* spp. δεν έχει γίνει συγκριτική

ανάλυση για ανθρώπους, ζώα και τρόφιμα λόγω μη διαθεσιμότητας των συγκριτικών δεδομένων τους (Elbediwi et al, 2019).

Στην Ευρώπη, από πρόσφατες μελέτες των δεδομένων από τα εθνικά προγράμματα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής στα ζώα παραγωγής τροφίμων, παρατηρήθηκε ότι η αντοχή στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* που απομονώθηκε από ζώα παραγωγής τροφίμων παραμένει σε χαμηλά επίπεδα (ECDC, EFSA & EMA, 2021). Μολονότι, μια μεγάλη ποικιλία μοτίβων αντοχής παρατηρήθηκε σε καλλιεργήματα *E. coli* που απομονώθηκαν, η συν-αντοχή στην κολιστίνη ήταν ασυνήθιστη. Από τις αναλύσεις των στοιχείων, σχετικά με την κατανάλωση πολυμυξινών και της αντοχής στην κολιστίνη, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ της αντοχής στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* και της κατανάλωσης πολυμυξινών στα παραγωγικά ζώα. Συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για τους χοίρους και τα πουλερικά ξεχωριστά. Η αντοχή στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* από χοίρους αναφέρθηκε συνήθως σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Στα πουλερικά, τα επίπεδα αντοχής που παρατηρήθηκαν ήταν γενικά ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των χοίρων, αν και εξακολουθούν να είναι χαμηλά. Οι συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης πολυμυξινών και της αντοχής στην κολιστίνη στον δείκτη *E. coli* σε χοίρους και στα πουλερικά ήταν στατιστικά σημαντικές.

Όσον αφορά τις σαλμονέλες (*Salmonella* spp.) στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, οι οποίες προκαλούν τροφιμογενείς λοιμώξεις στον άνθρωπο, η αντοχή στην κολιστίνη συνολικά αναφέρθηκε σε πολύ χαμηλά επίπεδα μεταξύ των καλλιεργημάτων από δείγματα κρέατος πουλερικών και χοίρων, ενώ μέτριο επίπεδο παρατηρήθηκε μεταξύ των καλλιεργημάτων σαλμονέλας που απομονώθηκαν από μοσχαρίσιο κρέας. Από τις αναλύσεις, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης κολιστίνης και εμφάνισης αντοχής σε *Salmonella* spp. από χοιρινό κρέας. Ομοίως, στα παραγωγικά ζώα, η αντοχή στην κολιστίνη αναφέρθηκε συνολικά σε χαμηλά επίπεδα μεταξύ των καλλιεργημάτων σαλμονέλας από πουλερικά και βοοειδή, ενώ στους χοίρους το ποσοστό αντοχής ήταν συνολικά πολύ χαμηλό. Μεταξύ των καλλιεργημάτων σαλμονέλας που ανακτήθηκαν από πουλερικά, παρατηρήθηκε γενικά αντοχή στην κολιστίνη σε *S. Enteritidis*. Στα βοοειδή, τα ανθεκτικά στην κολιστίνη καλλιεργήματα σαλμονέλας ανήκαν στον ορότυπο *S. Dublin*. Ένα μόνο καλλιεργήμα *S. Dublin* ανθεκτικό στη κολιστίνη αναφέρθηκε επίσης από σφάγια χοίρων. Λαμβάνοντας υπόψη, άλλους ορότυπους, αντοχή στην κολιστίνη αναφέρθηκε συχνότερα μεταξύ του *S. Newport* σε γαλοπούλες και

του μονοφασικού *S. Typhimurium* σε σφάγια χοίρων. Το γεγονός ότι οι δύο ορότυποι που απομονώθηκαν από τα ζώα παραγωγής τροφίμων, οι *S. Enteritidis* και *S. Dublin*, ανήκουν στην ομάδα D (σωματικό αντιγόνο O9), οι οποίοι τείνουν να παρουσιάζουν εγγενή αντοχή στην κολιστίνη, δικαιολογεί το ποσοστό των ανθεκτικών στην κολιστίνη απομονωθέντων *S. Enteritidis* και *S. Dublin*, το 2020 και το 2019, αντίστοιχα (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Από τη σύγκριση των δεδομένων της μικροβιακής αντοχής στον άνθρωπο με εκείνα των πουλερικών και το κρέας αυτών, προέκυψε ότι τα καλλιεργήματα *S. Enteritidis* από ανθρώπους εμφάνισαν υψηλότερο επίπεδο αντοχής στην κολιστίνη από αυτό των ζώων. Οι προσπάθειες όμως, συσχέτισης της εμφάνισης μικροβιακής αντοχής στη σαλμονέλα από δείγματα ανθρώπων με αυτήν από ζώα παραγωγής τροφίμων και τρόφιμα είναι περίπλοκες, εξαιτίας και άλλων πηγών σαλμονέλας. Συνεπώς, οι αξιολογήσεις αυτές θα πρέπει να διενεργούνται με προσοχή και να ερμηνεύονται λαμβάνοντας υπόψη την πολύπλοκη επιδημιολογία της σαλμονέλας (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Η πιο σταθερή θετική συσχέτιση μεταξύ της μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από παραγωγικά ζώα και της μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια από ανθρώπους γενικότερα, παρατηρήθηκε για το *Campylobacter spp.*, το οποίο βρίσκεται και αυτό στα ζώα παραγωγής τροφίμων και προκαλεί τροφιμογενείς λοιμώξεις στον άνθρωπο. Η έλλειψη σταθερότητας και συνέπειας στα αποτελέσματα για τη *Salmonella spp.* από την άλλη, πιθανότατα να οφείλεται στις διαφορές στα πρότυπα αντοχής των διαφόρων ορότυπων και στην εξάπλωση των κλώνων ορισμένων στελεχών σε ολόκληρη την Ευρώπη (ECDC, EFSA & EMA, 2021). Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση στη διαχείριση των αντιμικροβιακών και της κολιστίνης, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα, για τη μείωση της επιλεκτικής πίεσης στα βακτήρια ώστε να μειωθεί η επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής στην Ευρώπη.

Το γεγονός ότι, παρά τα χαμηλά επίπεδα αντοχής στα απομονωθέντα βακτήρια από ζώα παραγωγής τροφίμων, βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση της κατανάλωσης κολιστίνης με την εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη στο *E. coli* από ζώα παραγωγής τροφίμων, υποδηλώνει ότι υπάρχει δυνατότητα περαιτέρω μείωσης των επιπέδων μικροβιακής αντοχής μέσω εφαρμογής αυστηρότερων μέτρων για τη μείωση της κατανάλωσης κολιστίνης στα παραγωγικά ζώα. Ωστόσο, η αντοχή μπορεί να εξακολουθεί να υπάρχει εξαρτώμενη επίσης, από την επίδραση παραγόντων, όπως η συν-επιλογή με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες και η ανάπτυξη κατάλληλων μηχανισμών αντοχής. Η συνύπαρξη

γονιδίων ESBL με γονίδια *mcr-1* σε πλασμίδια από καλλιεργήματα *E. coli* ζωικής προέλευσης σε συνδυασμό με τις *in vitro* μελέτες ότι τα γονίδια *mcr* μπορούν να επιλεγούν από κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία για τη δημόσια υγεία (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Ενθαρρυντικά ευρήματα πάντως, αναφέρθηκαν πρόσφατα μετά την απόσυρση της κολιστίνης ως αυξητικού παράγοντα στα ζώα στην Κίνα το 2017. Επιδημιολογικές μελέτες το 2020, έδειξαν ότι η σημαντική μείωση των πωλήσεων κολιστίνης στα ζώα ακολουθήθηκε γρήγορα από σημαντική μείωση του επιπολασμού του γονιδίου *mcr-1* τόσο στο ζωικό όσο και στον ανθρώπινο τομέα (Wang Y, et al, 2020).

Παρόλα αυτά, κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας διαπιστώθηκε ότι στην ΕΕ η υποχρεωτική παρακολούθηση της μικροβιακής αντοχής στα παραγωγικά ζώα, σύμφωνα με την εκτελεστική απόφαση 2013/652/ΕΕ της Επιτροπής, βασίζεται στην τυπική ευαισθησία του φαινοτύπου και δεν εισάγει διακρίσεις μεταξύ των διαφόρων μηχανισμών αντοχής στην κολιστίνη. Απαιτούνται μοριακές δοκιμές για να επιβεβαιωθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί αντοχής και να κατανοηθεί καλύτερα η επιδημιολογία του *E. coli* που φέρει το γονίδιο *mcr* στα ζώα, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής μετάδοσης στον άνθρωπο. Εντούτοις, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι συνολικά, τα γονίδια *mcr* συμβάλλουν σημαντικά στο επίπεδο φαινοτυπικής αντοχής στην κολιστίνη στο *E. coli* που απομονώνεται από τα ζώα (ECDC, EFSA & EMA, 2021). Επιπλέον, τα διαθέσιμα, μέχρι τώρα, δεδομένα σχετικά με την αντοχή στην κολιστίνη σε βακτήρια που απομονώνονται από τον άνθρωπο εξακολουθούν να μην θεωρούνται κατάλληλα για την επιτήρηση της αντοχής στην κολιστίνη, λόγω της απουσίας συνήθων δοκιμών για την ευαισθησία στην κολιστίνη σε πολλές χώρες και της ασυνεπούς χρήσης των μεθόδων που συνιστώνται από την EUCAST. Συνεπώς, απαιτούνται μέθοδοι για τον έλεγχο του βακτηριακού γονιδιώματος, οι οποίες θα καθορίζουν στο μέλλον τους μηχανισμούς αντοχής στην κολιστίνη, καθιστώντας δυνατή την καλύτερη κατανόηση της πιθανής συσχέτισης της αντοχής στην κολιστίνη σε βακτήρια που απομονώνονται από ανθρώπους και ζώα (ECDC, EFSA & EMA, 2021).

Κατά την μελέτη του επιπολασμού των γονιδίων *mcr*, διαπιστώθηκε επίσης, ότι οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες έρευνες όπου αναφέρθηκαν τα γονίδια *mcr* περιελάμβαναν μια προσέγγιση ελέγχου κυρίως για πολυανθεκτικά βακτήρια (MDR) και σε κάθε μελέτη διεξήχθησαν διαφορετικές μέθοδοι διαλογής για την απομόνωση των

θετικών μικροοργανισμών. Ως εκ τούτου, οι βιβλιογραφικές αναλύσεις μπορεί ενδεχομένως να είναι προκατειλημμένες λόγω του μεγέθους των χωρών, των ελλιπών δεδομένων και των επιστημονικών τους προθέσεων σύμφωνα με τις προτεραιότητές τους. Αυτοί οι περιορισμοί μπορεί να επηρεάσουν τον παγκόσμιο επιπολασμό των γονιδίων *mcr* αλλά και τον επιπολασμό σε επίπεδο χώρας που ερμηνεύτηκαν στην παρούσα μελέτη.

Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύθηκαν τα διεθνή και ευρωπαϊκά δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση της κολιστίνης σε ανθρώπους και ζώα, τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής επιλεγμένων βακτηρίων σε αυτή την ουσία, καθώς και οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ τους. Αναδείχθηκε η σχέση μεταξύ της χρήσης κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων και της εμφάνισης μικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη ζωνοσογόνων και συμβιωτικών βακτηρίων που απομονώνονται από αυτά και οι σοβαρές επιπτώσεις τους στην υγεία του ανθρώπου και τη δημόσια υγεία. Αναλύθηκαν επίσης, οι μηχανισμοί αντοχής στην κολιστίνη και η παγκόσμια εξάπλωση των μεταβιβάσιμων γονιδίων αντοχής (*mcr*) σε βακτήρια κοινά στον άνθρωπο και στα ζώα, υποδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο της εκτεταμένης και μη ορθολογικής χρήσης της κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων στην ευρεία διασπορά της αντοχής στην κολιστίνη. Η παρούσα μελέτη παρέχει ισχυρές ενδείξεις, ότι τα ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια που απομονώνονται από τα ζώα παραγωγής τροφίμων αποτελούν σημαντική αιτία για την παγκόσμια διασπορά της αντοχής στην κολιστίνη, μέσω γονιδιακών μηχανισμών, από τα ζώα στον άνθρωπο είτε με την άμεση ή έμμεση επαφή, είτε μέσω της τροφικής αλυσίδας και του περιβάλλοντος (Luo et al, 2020). Η μετάδοση των γονιδίων *mcr*, που κωδικοποιούν την αντοχή στην κολιστίνη, μεταξύ διαφορετικών βακτηριακών ειδών (συμβιωτικών και παθογόνων) με τη διαμεσολάβηση πλασμιδίων, μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια της αποτελεσματικότητας της κολιστίνης έναντι των πολυανθεκτικών λοιμώξεων από αρνητικά κατά Gram βακτήρια στους ανθρώπους απειλώντας σοβαρά τη δημόσια υγεία (El-Sayed Ahmed et al, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

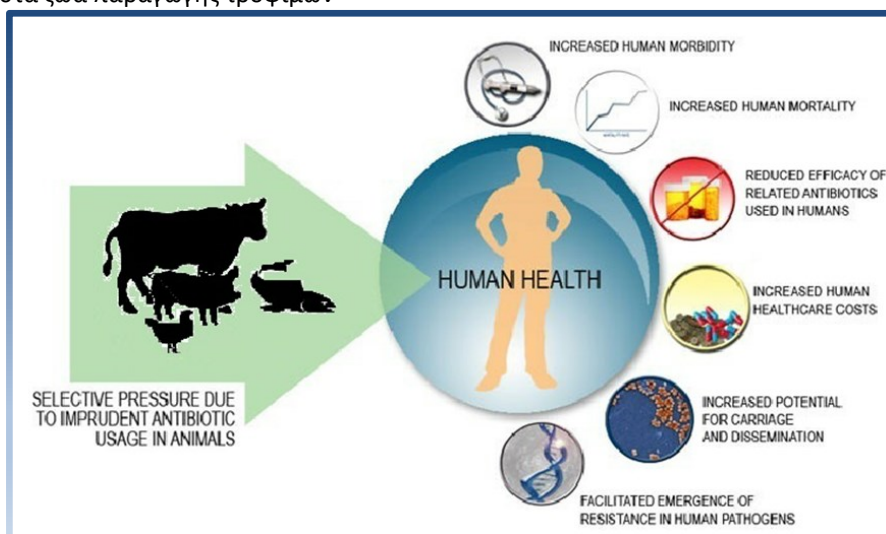
Η υπέρμετρη και μη ορθολογική χρήση της κολιστίνης στα ζώα παραγωγής τροφίμων φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη (Binsker et al, 2022). Η ανακάλυψη μεταβιβάσιμων γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη (*mcr*), τα οποία μεταφέρονται οριζοντίως μεταξύ διαφορετικών βακτηρίων, διαμέσου πλασμιδίων, επιτρέποντας τη ραγδαία διασπορά της αντοχής στην κολιστίνη, αναγνωρίζεται ως μείζουσα απειλή για τη δημόσια υγεία (Luo et al, 2020). Η παγκόσμια διάδοση των γονιδίων *mcr* σε ζώα και ανθρώπους, υπονομεύει μία από τις τελευταίες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά και ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά βακτήρια, απειλώντας σε μεγάλο βαθμό τη δημόσια υγεία (El-Sayed Ahmed et al, 2020). Τα ευρήματα ερευνών, που δείχνουν ότι ο εκτιμώμενος συνολικός επιπολασμός των γονιδίων *mcr* σε ζώα παραγωγής τροφίμων και δείγματα τροφίμων είναι υψηλότερος από αυτόν που παρατηρείται σε δείγματα από ανθρώπους, υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η τροφική αλυσίδα παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση των γονιδίων *mcr* (Luo et al, 2020). Το γεγονός, ότι γονίδια *mcr* έχουν βρεθεί σε παρόμοια πλασμίδια στα ίδια βακτηριακά είδη που απομονώνονται από τα ζώα παραγωγής τροφίμων, τα τρόφιμα, και τους ανθρώπους, υποδεικνύει ότι τα ζώα παραγωγής τροφίμων έχουν ενεργό ρόλο στην ευρεία διασπορά της μικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη (ECDC, EFSA & EMA, 2017).

Τα ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια που φέρουν γονίδια *mcr*, που απομονώνονται από ζώα παραγωγής τροφίμων, ιδιαίτερα τα *E. coli*, *Salmonella* spp. *Campylobacter* spp. και *Klebsiella* spp., φαίνεται να ενισχύουν την εμφάνιση και διασπορά της μικροβιακής αντοχής μέσω άμεσης ή έμμεσης επαφής μεταξύ των ζώων, μεταξύ ζώων και ανθρώπων και μέσω των τροφίμων ζωικής προέλευσης, προκαλώντας απειλητικών για την ανθρώπινη ζωή λοιμώξεων, που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν, θεραπευτικές επιπλοκές και αυξημένη θνησιμότητα. Ειδικά, τα εντεροβακτηρίδια που παράγουν β-λακταμάσες (ESBL) (π.χ. *E. coli*, *Enterobacter* spp.), καθώς και τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες, ιδιαίτερα το *Klebsiella* spp., τα οποία εμφανίζουν συν-αντοχή στην κολιστίνη, έχουν συσχετιστεί όλο και περισσότερο με σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία (Luo et al, 2020).

Οι στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις, μεταξύ της κατανάλωσης κολιστίνης στα παραγωγικά ζώα και της εμφάνισης αντοχής, υποδηλώνουν την ανάγκη για ισχυρά συστήματα επιτήρησης τόσο των καταναλώσεων αντιβιοτικών όσο και της μικροβιακής αντοχής στα ζώα και στον άνθρωπο σε παγκόσμιο επίπεδο (WOAH, 2022). Η ανάλυση του επιπολασμού και της μετάδοσης γονιδίων *mcr* σε βακτηριακά είδη κοινά στον άνθρωπο και τα ζώα θα συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση της αντοχής στην κολιστίνη, υπό το πρίσμα της Ενιαίας Υγείας (One Health) (Luo et al, 2020).

Ωστόσο, η επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη φαίνεται ότι δεν είναι αρκετή για να αποτρέψει την ευρεία εξάπλωση των γονιδίων *mcr*. Αυτό έχει οδηγήσει στην παγκόσμια συνειδητοποίηση της ανάγκης περιορισμού των αυξανόμενων εφαρμογών της κολιστίνης στον κτηνιατρικό τομέα, ειδικά ως αυξητικού παράγοντα στα ζώα παραγωγής τροφίμων. Όπως προτείνουν πολλοί ερευνητές, η άρση της χρήσης κολιστίνης ως αυξητικού παράγοντα στα παραγωγικά ζώα είναι ένα βασικό σημείο για τον έλεγχο της διασποράς των γονιδίων *mcr* διεθνώς (Luo et al, 2020). Ως εκ τούτου, οι χώρες θα πρέπει να συνεχίσουν τις προσπάθειες για την εφαρμογή πολιτικών σχετικά με τον περιορισμό της χρήσης κολιστίνης σε χερσαία και υδρόβια ζώα και την κατάργηση της για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων. Η μείωση της παγκόσμιας κατανάλωσης κολιστίνης στα παραγωγικά ζώα και στην υδατοκαλλιέργεια αναγνωρίζεται ως ζωτικής σημασίας για τη μείωση της απειλής της μικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη (Εικόνα 7.1) (WOAH, 2022).

Εικόνα 7.1. Επιπτώσεις στη δημόσια υγεία από τη μη ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα παραγωγής τροφίμων



Βιβλιογραφία

- Aiello, S.E., & Moses, M.A. (Eds). (2016). *The Merck Veterinary Manual* (New 11th Edition). New Jersey, United States: Merck & Co Inc.
- Binsker, U., Käsbohrer, A., & Hammerl, J.A. (2022). Global colistin use: a review of the emergence of resistant *Enterobacterales* and the impact on their genetic basis. *FEMS Microbiology Reviews*, 46(1), 1-37. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab049>
- Borowiak, M., Fischer, J., Hammerl, J.A., Hendriksen, R.S., Szabo, I., & Malorny, B. (2017). Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in D-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(12), 3317–3324. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx327>
- Carattoli, A., Villa, L., Feudi, C., Curcio, L., Orsini, S., Luppi, A., Pezzotti, G., & Magistrali, C.F. (2017). Novel plasmid-mediated colistin resistance *mcr-4* gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. *Eurosurveillance*, 22(31). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30589>
- Carroll, L.M., Gaballa, A., Guldimann, C., Sullivan, G., Henderson, L.O., & Wiedmann, M. (2019). Identification of Novel Mobilized Colistin Resistance Gene *mcr-9* in a Multidrug-Resistant, Colistin-Susceptible *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium Isolate. *mBio*, 10(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00853-19>
- Chen, J., Ying, G.G., & Deng, W.J. (2019). Antibiotic Residues in Food: Extraction, Analysis, and Human Health Concerns. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(27), 7569-7586. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01334>
- Costa, M.C., Bessegatto, J.A., Alfieri, A.A., Weese, J.S., Filho, J.A.B., & Oba, A. (2017). Different antibiotic growth promoters induce specific changes in the cecal microbiota membership of broiler chicken. *PLoS One*, 12(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171642>
- Elbediwi, M., Li, Y., Paudyal, N., Pan, H., Li, X., Xie, S.,...Yue, M. (2019). Global Burden of Colistin-Resistant Bacteria: Mobilized Colistin Resistance Genes Study (1980–2018). *Microorganisms*, 7(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100461>
- El-Sayed Ahmed, M.A.E., Zhong, L.L., Shen, C., Yang, Y., Doi, Y. & Tian, G.B. (2020). Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 868-885.

<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>

European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority and European Medicines Agency. (2015). *First joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals*. Available at:

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4006>

European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority and European Medicines Agency. (2017). *Second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals-Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report*. Available at:

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5017>

European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). *Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae- first update 7 June 2018*. Available at:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-first-update>

European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority and European Medicines Agency. (2021). *Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and animals-Third joint inter-agency report on integrated analysis of antimicrobial agent consumption and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA-JIACRA III 2016–2018*. Available at:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/third-joint-interagency-antimicrobial-consumption-and-resistance-analysis-report>

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6712>

European Commission. (2017). *A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)*. Available at: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf

European Commission. (2018). *Non-EU countries' national policies and measures on antimicrobial resistance-Overview report*. Available at:

<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/8f6927e2-6ded-11e8-9483-01aa75ed71a1>

- European Commission. (2022, November 17). *Data on antimicrobial resistance (AMR): use of antibiotics in the EU decreases but more needs to be done*. Retrieved November 17, 2022, from https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_6951
- European Food Safety Agency -Scientific Opinion. (2021). *Maximum levels of cross-contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed. Part 9: Polymyxins: colistin*. Available at:
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6861>
- European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). *The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–2020*. Available at:
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7209>
- European Medicines Agency. (2013). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011. Third ESVAC report*. Available at:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-25-european-union/european-economic-area-countries-2011-third-european-surveillance-veterinary-antimicrobial_en.pdf
- European Medicines Agency. (2016). *Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group (AMEG). Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health*. Available at:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/updated-advice-use-colistin-products-animals-within-european-union-development-resistance-possible_en-0.pdf
- European Medicines Agency. (2019). *Categorisation of antibiotics in the European Union*. Available at:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf
- European Medicines Agency. (2022). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021-Trends from 2010 to 2021-Twelfth ESVAC report*. Available at:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac_en.pdf

- Gaudin, V. (2020). The Growing Interest in Development of Innovative Optical Aptasensors for the Detection of Antimicrobial Residues in Food Products. *Biosensors (Basel)*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/bios10030021>
- Hussein, N.H., AL-Kadmy, I.M.S., Taha, B.M., & Hussein, J.D. (2021). Mobilized colistin resistance (*mcr*) genes from 1 to 10: a comprehensive review. *Molecular Biology Reports*, 48, 2897–2907. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06307-y>
- Hutchings, I.M., Truman, W.A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Klein, Y.E., Van Boeckel, P.T., Martinez, M.E., Panta, S., Gandraa, S., Levine, A.S., Goossens, H., & Laxminarayana, R. (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 115 (15), 3463-3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- László, N., Lányi, K., & Laczay, P. (2018). LC-MS study of the heat degradation of veterinary antibiotics in raw milk after boiling. *Food Chemistry*, 267, 178–186. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.041>
- Li, J., Nation R.L., Turnidge, J.D., Milne, R.W., Coulthard, K., Rayner, C.R., & Paterson, D.L. (2006). Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 6(9), 589–601. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70580-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70580-1)
- Ling, Z., Yin, W., Shen, Z., Wang, Y., Shen, J., & Walsh, R.T. (2020). Epidemiology of mobile colistin resistance genes *mcr-1* to *mcr-9*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75(11), 3087-3095. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa205>
- Lin, Y.C., Kuroda, M., Suzuki, S., & Mu, J.J. (2021). Emergence of the *mcr-1* colistin resistance gene in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 24, 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.024>
- Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, R.T., Yi, L.X., Zhang, R., Spencer, J.,...Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 161-168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

- Luo, Q., Wang, Y., & Xiao, Y. (2020). Prevalence and transmission of mobilized colistin resistance (*mcr*) gene in bacteria common to animals and humans. *Biosafety and Health*, 2(2), 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.05.001>
- Mather, A.E., Reeve, R., Mellor, D.J., Matthews, L., Reid-Smith, R.J., Dutil, L., Haydon, D.T., & Reid S.W.J. (2016). Detection of Rare Antimicrobial Resistance Profiles by Active and Passive Surveillance Approaches. *PLoS ONE*, 11(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158515>
- Paudyal, N., & Yue, M. (2019). Antimicrobial Resistance in the “Dark Matter”. *Clinical Infectious Diseases*, 69 (2), 379–380. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz007>
- Parisi, A., Crump, J.A., Glass, K., Howden, B.P., Furuya-Kanamori, L., Vilkins, S., Gray, D.J., & Kirk, M.D. (2018). Health outcomes from multidrug-resistant *Salmonella* infections in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Foodborne Pathogens and Disease*, 15(7). <https://doi.org/10.1089/fpd.2017.2403>
- Rana, M.S., Lee, S.Y., Kang, H.J., & Hur, S.J. (2019). Reducing Veterinary Drug Residues in Animal Products: A Review. *Food Science of Animal Resources*, 39(5), 687–703. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2019.e65>
- Rhouma, M., Madec, J.Y., & Laxminarayan, R. (2023). Colistin: from the shadows to a One Health approach for addressing antimicrobial resistance. *International Journal of Antimicrobial Agent*, 61(2). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106713>
- Ricci, V., Zhang, D., Teale, C., & Piddock, L.J.V. (2020). The O-Antigen Epitope Governs Susceptibility to Colistin in *Salmonella enterica*. *mBio*, 11(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.02831-19>
- Shen, Z., Wang, Y., Shen, Y., Shen, J., & Wu, C. (2016). Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals. *The Lancet Infectious Diseases*, 16, 293. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00061-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00061-X)
- Stefaniuk, M.E., & Tyski, S. (2019). Colistin Resistance in Enterobacterales Strains – A Current View. *Polish Journal of Microbiology*, 68 (4), 417-427. <https://doi.org/10.33073/pjm-2019-055>
- Treiber, F.M., & Beranek-Knauer, H. (2021). Antimicrobial Residues in Food from Animal Origin—A Review of the Literature Focusing on Products Collected in Stores and Markets Worldwide. *Antibiotics*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050534>

- Tang, K.L., Caffrey, N.P., Nóbrega, D.B., Cork, S.C., Ronksley, P.E., Barkema, H.W.,...Ghali W.A. (2017). Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health*, 1(8), 316-327. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30141-9)
- Wang, C., Feng, Y., Liu, L., Wei, L., Kang, M., & Zong, Z. (2020). Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 508–516. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1732231>
- Wang, X., Biswas, S., Paudyal, N., Pan, H., Li, X., Fang, W., & Yue, M. (2019). Antibiotic Resistance in *Salmonella Typhimurium* Isolates Recovered From the Food Chain Through National Antimicrobial Resistance Monitoring System Between 1996 and 2016. *Frontiers in Microbiology*, 10, 985. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00985>
- Wang, Y., Xu, C., Zhang, R., Chen, Y., Shen, Y., Hu, F.,...Shen, J. (2020). Changes in colistin resistance and *mcr-1* abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(10), 1161-1171. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30149-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30149-3)
- World Health Organization. (2000). *WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food: report of a WHO consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties* 5-9 June 2000. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68931>
- World Health Organization. (2005). *Critically important antibacterial agents for human medicine for risk management strategies of non-human use: report of a WHO working group consultation, 15 - 18 February 2005*. Canberra, Australia: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9241593601>
- World Health Organization. (2018). *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine -6th Revision 2018-Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf>

- World Health Organization. (2019). *Ten threats to global health in 2019*. Retrieved October 22, 2022 from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-globalhealth-in-2019>
- World Health Organization. (2021). *2021 AWaRe classification- WHO access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*. Retrieved June 27, 2022, from: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
- World Organisation for Animal Health. (2021). *List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance*. Available at: <https://www.woah.org/en/document/list-of-antimicrobial-agents-of-veterinary-importance/>
- World Organisation for Animal Health. (2022, May). *Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals- 6th edition*. Available at: <https://www.woah.org/app/uploads/2022/06/a-sixth-annual-report-amu-final.pdf>
- World Health Organisation. (2022). *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022*. Geneva, WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
- World Health Organisation Regional Office for Europe and European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe – 2020 data*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>
- Xavier, B.B., Lammens, C., Ruhel, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H., & Malhotra-Kumar, S. (2016). Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Eurosurveillance*. 21(27), 07. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280>
- Yang, E.Q., Tansawai, U., Andrey O.D., Wang, S., Wang, Y., Sands, K., ... Niumsup, R.P. (2019). Environmental dissemination of *mcr-1* positive Enterobacteriaceae by *Chrysomya* spp. (common blowfly): An increasing public health risk. *Environment International*, 122, 281-290. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.021>
- Yin, J.H., Kelly, P.J., & Wang, C. (2022). Flies as Vectors and Potential Sentinels for Bacterial Pathogens and Antimicrobial Resistance: A Review. *Veterinary Sciences*, 9(6), 300. <https://doi.org/10.3390/vetsci9060300>

- Yu, Z., Zhu, Y., Fu, J., Qiu, J., & Yin, J. (2019). Enhanced NADH Metabolism Involves Colistin-Induced Killing of *Bacillus subtilis* and *Paenibacillus polymyxa*. *Molecules*, 24(3), 387. <https://doi.org/10.3390/molecules24030387>
- Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων. Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα <http://www.minagric.gr/index.php/el/for-citizen-2/ktiniatrikafarmakeytika-politis>
- Zhang, H., Zhao, D., Quan, J., Hua, X., & Yu, Y. (2019). *mcr-1* facilitated selection of high-level colistin-resistant mutants in *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(4), 517. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.014>