****

**Zvýšení kvality používání antimikrobik**

**ve veterinární medicíně**

Závěrečná zpráva

Mandatorního funkčního úkolu MZe č. 8/2020

Brno, listopad 2020



**Zvýšení kvality používání antimikrobik**

**ve veterinární medicíně**

Závěrečná zpráva

Mandatorního funkčního úkolu MZe č. 8/2020

**Abstrakt**

Předložený dokument zpracovává jednotlivé pasáže funkčního úkolu věnované plnění parciálních cílů, které jako komplex mají přispět k racionálnímu přístupu zacházení s antimikrobiky, k celkovému snížení používání antimikrobik a také ke snížení používání především antimikrobik s kritickým významem pro léčbu závažných infekcí člověka. Jsou předložena data k vývoji spotřeby veterinárních antimikrobik v České republice, která ukazují signifikantní 50% pokles za období 2008 – 2018. Jsou navržena opatření v oblasti prevence, která se opírají především o možnosti v oblasti veterinárních léčivých přípravků (vakcín), současně však upozorňují, že není možno opomenout ani další zásadní faktory jako je správná péče o zvířata, opatření v oblasti biologické bezpečnosti a řízení chovu. Jsou uvedeny cíle pro redukci kvantitativní (snížení celkových spotřeb antimikrobik) a kvalitativní (vybrané skupiny antimikrobik s kritickým významem pro oblast humánní medicíny) v časovém horizontu Akčního plánu Národního antibiotického programu definovaného pro období 2019 – 2022. Stručně je nastíněn koncept „antimictobial stewardship“ a návrh prvních kroků k jeho postupnému zavedení do veterinární medicíny v podmínkách ČR. Velmi podrobně jsou zpracována data k surveillance rezistence k antimikrobikům (AMR), vycházející z Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů a Harmonizovaného monitoringu rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin a z potravin. Hodnoty minimálních inhibičních koncentrací u izolátů *Escherichia coli* získaných v těchto programech v letech 2017–2019 byly interpretovány pomocí epidemiologické cut-off (ECOFF), která definuje tzv. „non-wild-type“ izoláty (NWT, izoláty se získaným mechanizmem rezistence k danému antimikrobiku). U *E. coli* z brojlerů kura domácího byla zjištěna velmi vysoká prevalence NWT izolátů k chinolonům (58,9–73,5 %) a vysoké prevalence NWT izolátů (20,1–40,7 %) k ampicilinu, tetracyklinu a sulfonamidům včetně potencovaných. U E. coli z prasat byly dokumentovány vysoké prevalence NWT izolátů (20,6–50,2 %) k ampicilinu, tetracyklinu, sulfonamidům včetně potencovaných, kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové, enrofloxacinu. U *E. coli* z telat byly zaznamenány velmi vysoké prevalence NWT izolátů (54,1–57,0 %) k tetracyklinům a ampicilinu a vysoké prevalence NWT izolátů (23,7–40,7 %) ke kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové, potencovaným sulfonamidům a enrofloxacinu. S ohledem na redukci používání antimikrobik, která jsou z pohledu problematiky vzniku a šíření AMR považována za kritická je předložen návrh inovovaných podmínek pro indikační omezení a zařazení kolistinu do skupiny antimikrobik, pro které je stanoveno indikační omezení tak, aby byly i nadále udrženy velmi nízké spotřeby tohoto antimikrobika ve veterinární oblasti v ČR. Jsou sumarizovány problémové indikace, kde jsou mnohdy nadbytečně používána kriticky významná antimikrobika. Jsou předloženy návrhy na konkrétní opatření – včetně národních dotačních titulů, které by měly pomoci snížit míru podávání antimikrobik (vakcinace upřesněná pro konkrétní produkční kategorie prasat a drůbeže, zdravotní kotce pro selata, zabezpečení dostatečného příjmu mleziva selaty, programy zlepšující dezinfekci v chovech drůbeže a v neposlední řadě návrh na program selektivního zparahování dojnic skotu). Jsou komentovány možnosti využívání alternativních VLP (včetně registrovaných vakcín a veterinárních autogenních vakcín; imunomodulátorů, enzymatických VLP, intramammárních zátek, NSAID a dalších (včetně nově vyvíjených VLP). Je podán přehled vakcín pro majoritní cílové druhy potraviny produkujících zvířat, s identifikací vakcín důležitých z hlediska možných dopadů na rozvoj infekčních onemocnění, včetně těch, kde jsou primární původci s potřebou podat antimikrobika, tak těch, kde sekundární onemocnění (komplikace virových onemocnění) v konečném důsledku vyžadují podat antimikrobika. Podrobně je doložena situace v používání veterinárních autogenních vakcín včetně zmapování trendů a dalších možnosti používání autogenních vakcín v rámci ČR. Je také shrnuta dostupnost vybraných VLP v ČR - jedná se především o VLP charakteru imunomodulátorů, IMM zátek, enzymů, NSAID, či dalších VLP s možným dopadem na řešení oblasti zdraví zvířat, infekcí a snížení objemů podání antimikrobik. Vybrané informace získané při přípravě zprávy již byly komunikovány, ať již v rámci Evropského antibiotického dne, na portálu Ministerstva zemědělství, nebo připravovaných publikací pro časopis Veterinářství a budou i nadále postupně sdělovány na odborných fórech a jednáních. Poslední pasáž je věnována stručnému nástinu možností budování konkurenčních výhod pro české zemědělství a potravinářství a propojení oblasti snižování používání antimikrobik s budováním nadstandardů kvality potravin.

Autoři:

**ÚSKVBL:**

Mgr. Lucie Pokludová Dr.

RNDr. Hana Prátová PhD.

MVDr. Lenka Maxová

MVDr. Pavla Novotná

MVDr. Zdenka Malanová

MVDr. Radka Smítalová PhD.

Mgr. Jitka Chumchalová PhD.

MVDr. Vilma Dosedlová

PharmDr. Jana Fluksová

MVDr. Mgr. Zdenka Mašková

MVDr. Jiří Bureš

**SVS Praha:**

MVDr. Tomáš Černý

**SVS Jihlava:**

MVDr. Ivana Kucharovičová

**Poděkování:**

Autoři projektu děkují kolegům z praxe (distribuční firmy, míchárny medikovaných krmiv) za dlouhodobou spolupráci a poskytování dat ke spotřebám VLP. Poděkování patří také veterinárním lékařům spolupracujícím na nastavení intervencí, které by měly vést k vašší racionalizaci podávání antimikrobik. Poděkování patří rovněž kolegům ze státních veterinárních ústavů (Praha, Jihlava a Olomouc), díky kterým má ČR data o rezistencích k antimikrobikům z obou monitoringových programů AMR. Nelze opomenout ani poděkování zástupcům MZe a rovněž členům Pracovní skupiny pro antimikrobika.

**Funkční úkol byl realizován z finančních zdrojů MZe**:

na základě objednávky č.j. 35119/2020-MZe-18111

**Obsah**

**Úvod**

# Hodnocení trendů v  oblasti používání veterinárních léčivých přípravků, které mají vztah k řešení problematiky AMR

## Údaje o vývoji spotřeby veterinárních léčivých přípravků s obsahem antimikrobik

## Celkové spotřeby

## Analýza farmakologických skupin s nejvyššími objemy spotřeb

## Spotřeby antimikrobik s indikačním omezením a kolistinu

## VLP používaná pro profylaxi, metafylaxi a individuální léčbu

## Hodnocení vývoje používání veterinárních léčivých přípravků, které mohou snižovat potřebu použití antimikrobních VLP

## Imunologika, včetně vakcín

## Přehled používání vakcín pro choroby prasat

## Přehled používání vakcín pro choroby drůbeže

## Přehled používání vakcín pro choroby skotu (obecně)

## Veterinární autogenní vakcíny a trendy v jejich používání

## Dojný skot a imunologika (registrovaná VLP, hromadně vyráběná)

## Další VLP, která mohou pomoci snížit podávání antimikrobik u dojnic

## Využití intramamárních VLP charakteru interních polymerních zátek u dojnic

## Bakteriofágy, endolysiny a možnosti využití u dojnic

* + - 1. **Využití specifických neantimikrobních intramamární a injekčních VLP u dojnic**

**1.2.3. Využití VLP charakteru nesteroidních antiflogistik**

## Návrh cílů pro kvantitativní a kvalitativní redukci používání antimikrobik v časovém horizontu AP NAP

## Opatření pro snížení používání antimikrobik a návrh realizace konceptu „antimictobial stewardship“ do veterinární medicíny v podmínkách ČR

* + 1. **Veterinární profese a její role**
    2. **Návrh koncepce systému profesního dohledu nad antimikrobiky ve veterinární medicíně v podmínkách České republiky**
    3. **Návrh možného přístupu k „antimicrobial stewardship“ v podmínkách České republiky**

## Rezistence k antimikrobikům u *Escherichia coli* veterinárního původu v ČR (2017–2019) ve vztahu ke spotřebám antimikrobik

## Programy monitoringu rezistencí na území ČR, výběr sledovaného mikroorganizmu

## Laboratorní metody a analýza dat

## Prevalence non-wild-type fenotypu k antimikrobikům u patogenních a komenzálních izolátů *Escherichia coli* komentované ve vztahu ke spotřebám antimikrobik v ČR

## *Escherichia coli* z brojlerů (2018)

## *Escherichia coli* z prasat (2017+2019)

## *Escherichia coli* z telat (2017–2019)

* + 1. **Prevalence NWT fenotypu k antimikrobikům u izolátů *E. coli* ze zdravých**

**zvířat produkující klinicky významné beta-laktamázy**

## *Escherichia coli* z brojlerů (2018)

## *Escherichia coli* z prasat (2017+2019)

* + 1. **Shrnutí k AMR u *Escherichia coli* veterinárního původu v ČR (2017–2019)**

# Vypracování návrhu na nové podmínky pro používání antimikrobních VLP, pro která je stanoveno indikační omezení a na zařazení kolistinu mezi antimikrobika s indikačním omezením

## Určení problémových indikací a frekvence (nadbytečného) používání kriticky významných antimikrobik a posílení zodpovědného používání na základě důkazů (diagnostika, citlivost).

## Návrh inovovaných podmínek pro indikační omezení

## Zařazení kolistinu do skupiny ATM, pro které je stanoveno indikační omezení

## Charakteristika antibiotika

## Mechanismus antibakteriálního účinku kolistinu

## Spektrum patogenů citlivých ke kolistinu

## Farmakokinetika/farmakodynamika kolistinu

## Rezistence ke kolistinu

## Rezistence přirozená

## Rezistence získaná

## Rezistence způsobená mutací

## Rezistence přenášená plasmidy

## Laboratorní stanovení citlivosti/rezistence ke kolistinu

## Použití kolistinu v humánní a veterinární medicíně

## Použití kolistinu v humánní medicíně

## Použití kolistinu ve veterinární medicíně

## Monitoring citlivosti/rezistence ke kolistinu

## Monitoring citlivosti/rezistence ke kolistinu u zoonotických a indikátorových bakterií izolovaných z vybraných druhů potraviny produkujících zvířat

## Monitoring citlivosti/rezistence ke kolistinu u cílových patogenů - bakterií izolovaných z vybraných druhů potraviny produkujících zvířat trend 2015 až 2019

## Spotřeba kolistinu ve veterinární medicíně

## Risk management opatření ve vztahu k používání kolistinu

## Návrh opatření ve vztahu k registracím VLP obsahujícím kolistin

## Návrh opatření ve vztahu k používání VLP s kolistinem v terénní praxi

## Návrh opatření ve vztahu k testování citlivosti cílových patogenů ke kolistinu

## Návrh antimikrobik, která je možno podat v případě nutnosti, jako „alternativu“ ke kolistinu

## Návrh opatření k minimalizaci výskytu onemocnění, jež vedou k podání kolistinu

## Opatření v chovech prasat – zejména zamezení potřeby podat kolistin u selat v období odstavu

## Opatření v chovech drůbeže

## Opatření v chovech skotu – zejména zamezení potřeby podat kolistin u telat v období přechodu na nemléčné krmivo

## Závěrečné shrnutí – kolistin

# Koncepce zlepšování zdraví a dobrých životních podmínek zvířat při snižování používání antimikrobik

## Možnosti využívání neantimikrobních veterinárních léčivých přípravků

## Vakcíny

## Hromadně vyráběné vakcíny proti onemocněním drůbeže

## Hromadně vyráběné vakcíny proti onemocněním prasat

## Hromadně vyráběné vakcíny proti onemocněním skotu

## Veterinární autogenní vakcíny proti onemocněním skotu, prasat a drůbeže

## Návrh opatření – včetně národních dotačních titulů

## Konkrétní návrhy dotačních titulů zaměřených na snížení používání antimikrobik

## Prasata

## Drůbež

## Dojnice

## Shrnutí

# Komunikace získaných informací a závěrů

# Evropský antibiotický den

# Evropský antibiotický den

# Publikace Veterinářství

# Další komunikační výstupy ve směru odborné veřejnosti

# Návrhy na možnosti uchopit zodpovědné a snížené používání antimikorbik jako konkurenční výhodu pro české zemědělství a potravinářství

# Závěr zprávy Funkčního úkolu

**Úvod**

Lucie Pokludová1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Antimikrobika patří mezi unikátní skupinu léčiv, u kterých ač jejich primární účinek je zaměřen na eliminaci patogenního agens vyvolávajícího infekční onemocnění člověka nebo zvířete, bezprostředně ovlivňují svým účinkem i další systémy pacienta samotného. Mají však i širší dopady, mimo rozsah léčeného subjektu. V rámci organizmu pacienta (v širším slova smyslu lidského, nebo zvířecího) zasahují zejména systémově podávaná antimikrobika kromě cílových tkání celý organizmus. Jejich vliv dopadá i na mikrobiom (zejména ve střevě, ale i tkáních sliznic obecně, či na povrchu těla). Antimikrobní látky jsou schopny interagovat s imunodefenzními mechanizmy, ať již přímo v důsledku charakteru vlastních molekul, nebo nepřímo právě přes interakce s mikrobiomem. Řada z nich také vykazuje interakce s dalšími podávanými léčivy nebo složkami potravy. Mezi širšími dopady je jako jeden z velmi závažných známa rezistence k antibiotikům (nebo v obecnějším slova smyslu antimikrobikům[[1]](#footnote-1)). Tento jev, kdy vzniká u populace, či subpopulace bakterií, způsobí jejich odolnost = rezistenci k působení původně účinného antimikrobika a může mít až fatální důsledky pro pacienta trpícího infekčním onemocněním vyvolaným těmito rezistentními mikroby. Jakékoliv použití, zejména antibiotik, i když u některých molekul (dle současného stavu poznání) ve vyšší a u některých v nižší míře vyvolává selekční tlak na rozvoj a šíření rezistence k antimikrobikům. Situaci navíc komplikuje jev ko-selekce rezistence, kterého se mohou účastnit chemicky nepříbuzné látky (např. antimikrobika, těžké kovy, dezinfekční látky) a tak je obezřetnost nutná de facto v používání jakýchkoliv „chemických aditiv“. V rámci této zprávy však hlavní pozornost bude věnována zvýšení kvality používání veterinárních léčivých přípravků obsahujících především antibiotika a to s primárním zaměřením na majoritní druhy potraviny produkujících zvířat (prasata, drůbež a skot).

Zadání tohoto funkčního úkolu navazuje na usnesením Vlády ČR ze dne 28. ledna 2019 č. 75 (Anonymus, 2019)schválený Akční plán Národního antibiotického programu České republiky na období 2019 – 2022 (Anonymus, 2019a) spolu s definovanými realizačními opatřeními (Anonymus, 2019b). Jedním z definovaných realizačních opatření je zajistit plnění úkolu II.6 AP NAP „Zvýšení kvality používání antimikrobik ve veterinární medicíně". Výchozím bodem pro plnění takového opatření musí být analýza stávající situace.

Jedním z  bodů takové analýzy je zhodnocení trendů v oblasti používání veterinárních léčivých přípravků (VLP) a to jak těch, které bezprostředně ovlivňují rezistenci – tedy vlastních antimikrobik (ATM), tak těch mají vztah k řešení problematiky rezistence k antimikrobikům (AMR) – například mohou snižovat potřebu použití antimikrobik (imunologika obecně, či konkrétně např.vakcíny), imunomodulátory, zátky používané při zaprahování dojnic, či léčiv na bázi enzymů, či nesteroidních antiflogistik. Souhrnně tedy takových veterinárních léčivých přípravků, které mohou snižovat riziko vzniku infekcí, zlepšovat zdravotní stav zvířat, snižovat závažnost průběhu infekčních onemocnění, zvyšovat imunitu či podporovat hojení.

Návazným klíčovým bodem analýzy je porovnání údajů o spotřebě ATM VLP s údaji o vývoji rezistence a to prostřednictvím analýzy vybraných dat mikroorganizmu, který může působit jako signální – upozorňující na situaci v oblasti AMR u bakterií izolovaných, jak ze zdravých zvířat, tak ze zvířat s klinickým onemocněním. Kromě přesahu do humánní medicíny nesmí být totiž opomíjeno primární poslání ATM VLP a to je léčit infekční onemocnění zvířat a zabránit utrpení zvířat v důsledku těchto onemocnění.

Jelikož existují ve veterinární medicíně antimikrobika, která mají kritický význam pro léčbu velmi závažných, mnohdy život ohrožujících, infekcí člověka a mají i silný potenciál selekce rezistence, je v České republice stanoveno pro VLP s vybranými léčivými látkami antimikrobní povahy tzv. indikační omezení. To znamená, že tato léčiva by měla být použita, až když neúčinkují antibiotika úzkospektřejší, méně riziková tzv. léčiva první volby a v návaznosti na vyšetření citlivosti kauzálního patogenního mikroorganizmu. Mezi VLP, u nichž je v České republice v současnosti stanoveno indikační omezení patří (fluoro)chinolony, cefalosporiny 3. a 4. generace, vybrané aminoglykosidy (kanamycin, gentamycin) a zástupce ansamycinů (rifaximin). Významná pasáž tohoto funkčního úkolu se věnuje vypracování návrhu na zařazení dalšího kriticky významného antimikrobika - kolistinu do skupiny s indikačním omezením a vypracování návrhu na nové podmínky pro používání ATM VLP, pro která je stanoveno indikační omezení.

Další pasáže zde předkládané zprávy následně řeší návrh na stanovení cílů pro celkové omezování používání ATM VLP a ATM VLP, jejichž použití ve veterinární medicíně přináší z pohledu problematiky AMR zvláštní riziko a dále návrh opatření a jejich časového rámce a podmínek pro dosažení stanovených cílů. Je ozřejmen rovněž koncept „antimictobial stewardshipu“ a možnosti jeho realizace v rámci veterinární medicíny.

Zpráva sama o sobě bude mít informativní charakter především pro odbornou veřejnost. Měla by sloužit jako zdroj informací, jejichž část je komunikována s odbornou veřejností (např. prostřednictvím publikací v časopisu Veterinářství. Součástí části zprávy věnované autogenním vakcínám je i dotazník, který bude komunikován s veterinárními lékaři a měl by poskytnout i vazbu směrem ke klinické veterinární praxi a k chovatelům zvířat a to včetně podpory vývoje a zavádění inovativních postupů a přípravků, které umožní nahrazování antimikrobních léčiv ve veterinární medicíně.

V celkovém kontextu je zprávy je rovněž zvažováno a je i odkazováno (z důvodu nutnosti implementace) na nové nařízení o VLP (2019/6/EC) a na něj navazující novelu zákona o léčivech, transponující nařízení do českého právního rámce, s tím, že všude, kde je právně validní jsou nastaveny podmínky na míru situaci v České republice.

# Hodnocení trendů v  oblasti používání veterinárních léčivých přípravků, které mají vztah k řešení problematiky AMR

V návaznosti na Cíl 1 FÚ: **Celková redukce používání antimikrobik v chovu zvířat v ČR**

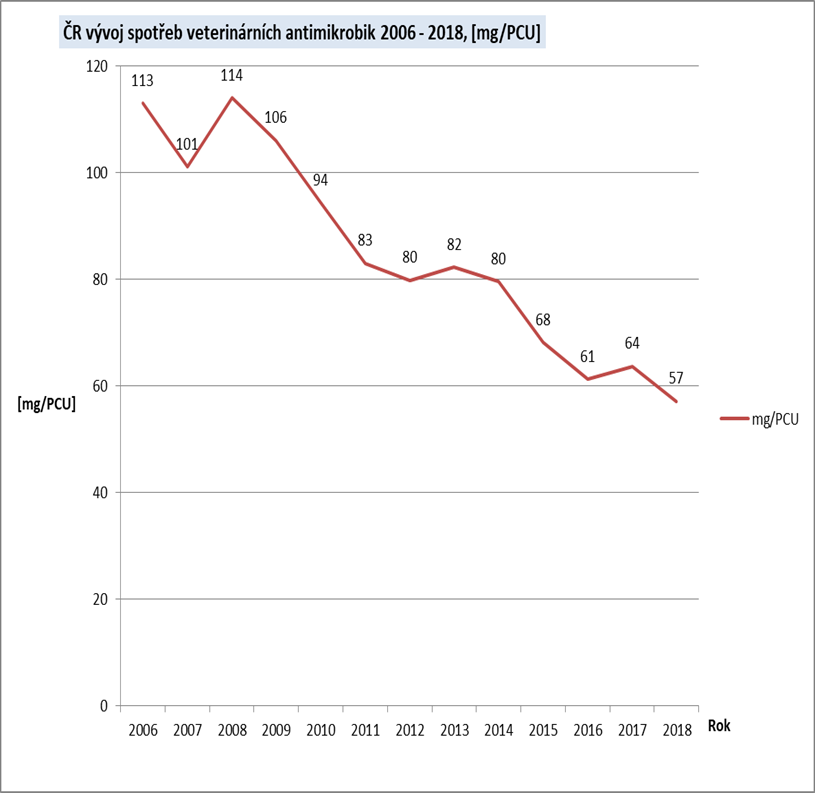
Lucie Pokludová1, Lenka Maxová1,

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Používání VLP s antimikrobiky má nejen terapeutické přínosy, ale rizika. Při shrnutí rizik je vhodné zmínit rizika pro zdraví člověka. Hovoříme o bezpečnosti pro člověka jako uživatele VLP, který může být vystaven např. alergizujícím účinkům vybraných látek, bezpečnost člověka jako konzumenta a zátěž potenciálními rezidui VLP a v neposlední řadě dopady rezistence, která může ovlivnit terapeutické možnosti při léčbě infekcí člověka. Dále jsou zde rizika pro zdraví zvířat (nežádoucí účinky, ovlivnění mikrobiomu a rezistence). V neposlední řadě je nutno zmínit i rizika pro životní prostředí. Jelikož je tato zpráva zaměřena především na řešení rizik spojených s AMR jedním z primárních a nejdůležitějších faktorů ovlivňujících tlak na rozvoj a šíření rezistence je používání antimikrobik. Česká republika se proto již před dvaceti lety zaměřila na sledování údajů o spotřebách antimikrobik ve veterinární medicíně, prostřednictvím sběru dat, co nejblíže koncovým uživatelům – tedy z úrovně distributorů hlásících prodeje VLP (včetně těch s antimikrobiky) a mícháren medikovaných krmiv s VLP (medikovaných premixů). Tyto údaje bylo možno získat také díky nastavení unikátních kódů charakterizujících jednotlivá VLP a jejich balení. Díky tomuto sytému tak ČR získala možnost dlouhodobě sledovat a v určitém rozsahu i regulovat zacházení s antimikrobiky. Česká republika také patřila k zakládajícím státům evropského projektu ESVAC (European Surveillance Veterinary Antimicrobial Consumption), který byl iniciován na jednání v Mariánských Lázních v době, kdy ČR předsedalo Evropské unii. Data za ČR jsou rámci tohoto projektu dostupná o roku 2005 a jsou součástí první zprávy ESVAC (EMA, 2011).

O narůstající míře obezřetnosti při používání antimikrobik v ČR hovoří údaje o prodejích VLP s ATM za poslední dekádu tj. období 2008 – 2018, kdy došlo ke snížení spotřeb veterinárních antimikrobik o 50% (vztaženo již na populace zvířat chovaných v daném období) – viz graf 1 a tabulka 1. S ohledem na jistou míru srovnání s dalšími státy EU/EEA je třeba říci, že ČR v roce 2018 byla svými spotřebami přímo na mediánu ze sumy spotřeb 31 zemí EU/EEA (57 mg/PCU) a byla o 45% pod průměrem, který činil 103,2 mg/PCU při kalkulaci z údajů za rok 2018. Mezi 31 hodnocenými zeměmi je veliký rozdíl ve spotřebách, skandinávské země patří k těm s minimálními spotřebami (v čele s Norskem 2,9 mg/PCU) zatímco nejvyšší spotřeby má Kypr 466,3 mg/PCU. Ze zemí sousedících s ČR (57 mg/PCU) či blízkých má přibližně trojnásobně vyšší spotřeby antimikrobik Polsko (167,4 mg/PCU) a Maďarsko (180,6 mg/PCU), dále Německo se spotřebou 88,4 mg/PCU má spotřeby přibližně 1,5 násobně vyšší. Naopak Rakousko (50,1 mg/PCU) a Slovensko (49,3 mg/PCU) mají spotřeby mírně nižší. Tato srovnání vztažená k datům za rok 2018 však musí být vnímána v souvislostech a se zvážením limitace takového srovnání. Spotřeby mohou být ovlivněny především stratifikací populací zvířat, systémem hospodářství, managementem chovů, geografickými podmínkami (zvláště jsou-li zvířata chována část, či většinu roku v zevním prostředí). Roli hrají také importy a exporty zvířat (které však ESVAC, co do množství zohledňuje), ale nemůže postihnout např. zavlečení bakterií s profily rezistencí, které budou vyžadovat např. zvýšené používání antimikrobik. Nelze opomenout ani strukturu (kvalitativní) spotřebovávaných antimikrobních látek podílejících se na celkové spotřebě daného státu. Vybraná antimikrobika je totiž nutno dávkovat z podstaty jejich účinnosti vyššími dávkami a jiná naopak postačuje podat v nižší dávce. I přes tato fakta je nicméně platnou skutečností, že vyšší objemy spotřebovaných antimikrobik představují vyšší míru tlaku na rozvoj a šíření rezistence a také jsou vyšší zátěží pro životní prostředí (i zde však platí, že se musí věnovat pozornost detailům, obezřetnost je třeba zejména u antimikrobik s bioakumulační povahou).

**Graf 1: Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2006 - 2018: hmotnostní objem vztažený na populace hospodářských zvířat (mg/PCU).**

****

**Období 2008-2018 pokles spotřeb vet ATM o 50%**

**Tabulka 1:**

**Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2006 - 2018: korekce na populace hospodářských zvířat [mg/PCU], hmotnostní objemy celkové spotřeby pro všechny cílové druhy [tuny].**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rok**  **Spotřeby** | **2006** | **2007** | **2008** | **2009** | **2010** | **2011** | **2012** | **2013** | **2014** | **2015** | **2016** | **2017** | **2018** |
| **[mg/PCU]** | 113,00 | 101,00 | 114,00 | 106,00 | 94,34 | 83,04 | 79,75 | 82,23 | 79,55 | 68,09 | 61,20 | 63,60 | 57,00 |
| **[tuny]** | 99,86 | 87,97 | 95,47 | 82,02 | 71,64 | 61,64 | 54,36 | 55,50 | 57,07 | 48,99 | 44,30 | 45,10 | 41,17 |

*Pozn. Data [mg/PCU] 2006 - 2009, zde zaokrouhleno - publikováno shodně jako v ESVAC 1st report (2011)*

## Údaje o vývoji spotřeby veterinárních léčivých přípravků s obsahem antimikrobik

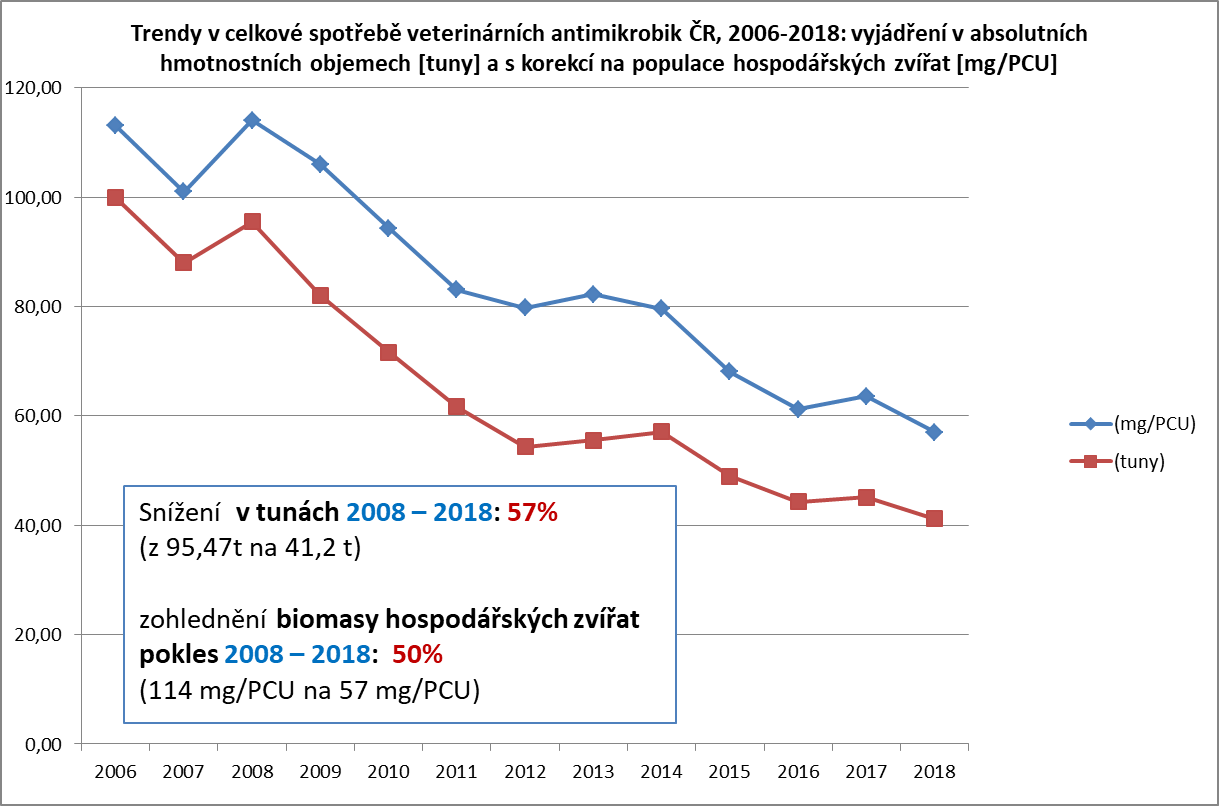
### Celkové spotřeby

V ČR jsou dlouhodobě sledovány celkové spotřeby antimikrobik (kalkulované z objemů prodejů individuálních VLP). Počty balení a v každém z nich obsažených léčivých látek – antimikorbik, jsou přepočetny na množství čistých antimikrobik, které je celkově vyjádřeno v hmotnostních objemech (tunách, kilogramech, miligramech). ČR má k dispozici data o všech typech VLP. Z oblasti antimikrobik jsou sbírána a hodnocena data o VLP se systémovým účinkem (podávaná injekčně či perorálně), s tkáňově příslušným účinkem (intramamární, intrauterinní VLP) a lokálně podávaná a působící (oftalmologika, otologika, dermatologika, topické VLP (OODT). Data za ČR, která jsou hlášena do projektu ESVAC neobsahují posledně jmenovanou skupinu lokálně podávaných a působících. Tyto výše specifikované skupiny představují, co do celkového hmotnostního objemu, zanedbatelnou část celkových spotřeb kolísající v letech 2010 - 2017 v rozmezí 0,2 - 0,4 % celkových hmotnostních objemů léčivých látek. Od roku 2017 však můžeme sledovat trend nárůstu používání v relativním množství, tedy v % vyjádřených z celkových spotřeb (za rok 2018 to činilo 0,77% celkových spotřeb antimikrobik ve VLP). Převážná většina těchto VLP (s výjimkou sprejů pro topické podání určených i pro potravinová zvířata) je spotřebovávána u zvířat v zájmovém chovu. Jelikož však celkové spotřeby ostatních VLP klesají (v absolutních hmotnostních objemech) a naopak narůstá používání VLP určených pro zvířata v zájmovém chovu (jak nově registrovaných, tak dlouhodobě zaužívaných), procentuální poměr vzrostl. Všechna data o všech VLP obsahujících antimikrobika jsou tedy shromažďována a tříděna. Pro účely ESVAC bylo mezinárodně zharmonizováno, že budou hlášeny všechny údaje kromě OODT. Tato nahlášená data jsou dále zpracována (odečtení spotřeb lékových forem tablet, která je spotřebovávána nepotravinovými zvířaty) a následně korigována na populaci/biomasu hospodářských zvířat (tzv. PCU = Population Correction Unit).

Pro kvantifikaci biomasy/počtu hospodářských zvířat a výpočet PCU jsou v rámci ESVAC využívána data ze systémů EUROSTAT a TRACES a to z důvodů srovnatelnosti mezi státy a využití mezinárodně uznávaných platforem všemi zúčastněnými státy. Data ze systému TRACES jsou využita ke sledování importů/exportů zvířat. V případě, že pro určitý cílový druh nejsou data z EUROSTAT pro ČR dostupná, je využíváno např. přehledů situačních výhledových zpráv, či statistik Ministerstva zemědělství (např. králíci, koňovití) či údaje z Rybářského sdružení ČR (ryby). Data o počtech/biomase zvířat jsou klíčová, neboť přesně kvantifikované spotřeby antimikrobik v hmotnostních objemech (numerátor) jsou vztahovány na populaci zvířat (denominátor) hospodářských. U budoucího systému sledování používání se počítá např. i s dostupností validních dat o celkovém počtu koček a psů (jimž se může dostat veterinárního ošetření), k nimž se budou vztahovat data o spotřebách antimikrobik v léčivých přípravcích (suma z veterinárních i humánních léčivých přípravků). Upřesnění k výpočtu a podkladová data používaná harmonizovaně pro státy EU jsou dostupná v každé ze zpráv ESVAC, naposledy tedy v desáté zprávě (EMA - ESVAC, 2020) s daty ze členských zemí za rok 2018. Ve zlomku mg (numerátor)/ PCU (denominátor), kterým jsou vyjadřovány a srovnávány např. trendy či spotřeby mezi jednotlivými státy, hrají tedy obě hodnoty čitatele i jmenovatele zásadní roli, proto je nutné pečlivě sledovat oba systémy tak, aby byla dodržena validita a kontinuita dat.

Z Grafu 2 níže jsou patrny zanalyzované spotřeby a jejich trendy vyjádřené jak v hmotnostních objemech **[tuny]**, tak již zkorigovány na populaci/biomasu hospodářských zvířat **[mg/PCU]**. Obě křivky, jak absolutní hmotnostní objemy, tak objemy zkorigované na populace hospodářských zvířat mají téměř identický průběh. V letech, kdy došlo k mírnému poklesu denominátoru (počtu/biomasy zvířat) se křivka vyjadřující mg/PCU adekvátně zvedá, neboť výpočet zlomku je ovlivněn poklesem jmenovatele. To dokládá, že pokles absolutních objemů v tunách není funkcí korelující signifikantně významně s proměnnou reprezentující denominátor, tedy stavy chovaných hospodářských zvířat. Celkové spotřeby v tunách reflektují spotřeby včetně tablet spotřebovaných u psů a koček. Za období let 2006 (včetně) až 2018 (včetně) lze pozorovat výrazný pokles, nicméně jsou patrné i meziroční rozdíly a skutečnost, že ve vybraných letech se projevil i mírný nárůst spotřeb, přestože populace jednotlivých species hospodářských zvířat zůstávaly víceméně nezměněné nebo poklesly.

**Graf 2: Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2006 - 2018: vyjádření v absolutních hmotnostních objemech [tuny] a s korekcí na populace hospodářských zvířat [mg/PCU], zvýrazněný pokles za poslední dekádu**

****

Zhodnotit konkrétní důvody kolísání, ať již ve směru nárůstu či poklesu je problematické, zejména s ohledem na skutečnost, že nejsou k dispozici data pro jednotlivé species/kategorie zvířat, abychom mohli přesně alokovat spotřeby a určit, ve kterém sektoru např. došlo k navýšení spotřeby a dále pak dosledovat, důvod takového navýšení. Jedním z důvodů může být i klimatická charakteristika daného roku (např. vysoké letní teploty, které mohou zvýšit incidenci onemocnění, nebo ovlivnit dostupnost rostlinných surovin pro kvalitní podestýlku, což může vést k vyšší spotřebě např. intramamárních a injekčních VLP u skotu). Jiným důvodem může být např. dovoz zvířat k výkrmu ze zemí s odlišným profilem etiologických agens a v nejhorším případě naskladnění zvířat z různých zdrojů do jedné haly, čímž dojde ke smíšení nejen zvířat, ale i jejich virového/bakteriálního/parazitárního zasídlení a tak i zvýšení infekčního tlaku a vzniku situací, kdy je více než jindy vyžadováno podání antimikrobika (např. výkrm brojlerů). V případě chovů prasat může nárůst spotřeb způsobit klonálních rozšíření určitého kmene vyvolávajícího onemocnění (pozor je nutno dávat i na dovozy plemenných zvířat, či inseminačního materiálu), přičemž může dojít ke zvýšené potřebě profylaktického/metafylaktického podání.

Také druhy nejčastěji používaných skupin antimikrobik mají svoji vypovídací hodnotu. V ČR zůstává po dlouhá léta stabilní tzv. skupina „top 3“ s největší spotřebou (2010 - 2018). Obsahuje tetracykliny, peniciliny a sulfonamidy (Tabulka 4). Tyto 3 skupiny se v roce 2018 podílely ze tří čtvrtin   
na celkových spotřebách všech antimikrobik v hmotnostních objemech a v objemech vztažených   
na populace hospodářských zvířat tvořily shodně přibližně 75 % z celkových spotřebovaných antimikrobik.

Spotřeba ve skupině tetracyklinů má stálý klesající trend v období mezi roky 2010 – 2018 se jedná o celkových pokles o 57% (přepočet z vyjádření v mg/PCU). ČR patří mezi země, kde je dlouhodobě nejvyšší spotřeba tetracyklinů a vysoká spotřeba sulfonamidů používaných v lékových formách k medikaci skupin zvířat, na rozdíl od zemí severských (SE, NO, FI), kde převažují spotřeby úzkospektrých penicilinů s výrazným trendem individualizace léčby (vysoký podíl injekčně podávaných antimikrobik). Nicméně rok 2018 byl poprvé za hodnocenou historii rokem, kdy prodej penicilinových antimikrobik (avšak s převahou amoxicilinu) převážil na tetracykliny. Fakt dlouhodobé vysoké spotřeby tetracyklinů a sulfonamidů se určitým způsobem promítá rovněž do profilů rezistence bakterií (komensálních i patogenních), kde je zjišťována poměrně vysoká míra rezistence, zejména k tetracyklinům u izolátů z různých druhů hospodářských zvířat a rovněž jsou často zjišťovány různé typy genů *tet* a *sul* kódujících rezistenci k antibiotikům těchto skupin (nicméně je nutno zohlednit i vlastnosti těchto látek, konkrétně schopnost poměrně dlouhé perzistence, např. při vyloučení těchto látek exkrementy zvířat do životního prostředí), což může významně přispět k udržení selekčního tlaku pro rozvoj a šíření rezistence.

V hmotnostních objemech je ve skupině penicilinových antibiotik nejvyšší podíl zastoupení amoxicilinu, který je však z pohledu zátěže pro životní prostředí ve srovnání se sulfonamidy, tetracykliny či fluorochinolony „méně nebezpečný“ - pro svoji nestabilitu ve vnějším prostředí.

**Tabulka 4:**

**Trendy ve spotřebách tetracyklinů, penicilinů, sulfonamidů, ČR, 2010 - 2018 [tuny], celkové, včetně tablet**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Skupina antimikrobik** | **2010 [t]** | **2011 [t]** | **2012 [t]** | **2013 [t]** | **2014 [t]** | **2015 [t]** | **2016 [t]** | **2017 [t]** | **2018 [t]** |
| Tetracykliny a | 28, 2 | 28, 0 | 20,0 | 19,3 | 20,0 | 16,9 | 15,0 | 13,0 | 11,3 |
| Peniciliny b | 17, 8 | 12,2 | 12, 6 | 14,1 | 13,6 | 12,7 | 11,8 | 12,5 | 12,9 |
| Sulfonamidy c | 10,3 | 9,7 | 8,6 | 9,3 | 9,1 | 7,4 | 7,1 | 7,5 | 6,7 |

;

a *tetracykliny (tetracyklin, chlortetracyklin, oxytetracyklin, doxycyklin)*

*b peniciliny celkově (citlivé i rezistentní k beta-laktamázám, s rozšířeným spektrem účinku - zde včetně amoxicilinu z VLP obsahujících kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová)*

*c sulfonamidy celkově (u sulfonamidů potencovaných - zde včetně sulfonamidu z VLP obsahujících kombinace sulfonamid/trimethoprim).*

V rámci skupin makrolidů, diterpenů (pleuromutilinů) a aminoglykosidů (včetně aminocyklitolu spektinomycinu) ve sledovaném období 2010 - 2018 objemy spotřeb kolísají   
a nevykazují lineárně se snižující trend (Tabulka 5). I v této skupině tvoří hlavní část objemů spotřeb VLP v lékových formách určených k medikaci skupin zvířat.

V souvislosti se skupinou makrolidů, je vhodné poukázat zejména na skutečnost, že tato skupina je považována za kriticky významná antimikrobika dle klasifikace světové zdravotnické organizace (WHO) z pohledu potřeby zachování účinnosti těchto látek pro léčbu onemocnění lidí   
a i zde by tedy mělo být velmi dbáno na snížení spotřeb na míru, která je nezbytná pro racionální   
a odůvodněné používání u zvířat. Ve skupině aminoglykosidů se nově objevují kromě dříve podávaných antibiotik dihydrostreptomycinu, streptomycinu, gentamicinu, kanamycinu a framycetinu nově i perorálně podávaná VLP apramycin, neomycin a paromomycin (jedná se o nové   
či obnovené registrace VLP s těmito látkami v rámci ČR). Dále je ke skupině aminoglykosidů přiřazen také spectinomycin (aminocyklitol).

**Tabulka 5:**

**Trendy ve spotřebách diterpenů, makrolidů a aminoglykosidů, ČR, 2010 - 2018 [tuny].**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Skupina antimikrobik** | **2010 [t]** | **2011 [t]** | **2012 [t]** | **2013 [t]** | **2014 [t]** | **2015 [t]** | **2016 [t]** | **2017 [t]** | **2018 [t]** |
| Diterpeny (Pleuromutiliny) a | 4,3 | 2,8 | 3,2 | 2,7 | 3,4 | 2,7 | 2,5 | 3,0 | 1,9 |
| Makrolidy b | 4,0 | 2,5 | 3,9 | 2,6 | 4,1 | 2,7 | 2,4 | 2,5 | 2,2 |
| Aminoglykosidy c | 2,4 | 2,3 | 1,7 | 2,4 | 1,7 | 1,8 | 1,4 | 1,9 | 2,1 |

a *diterpeny (tj. pleuromutiliny - tiamulin, valnemulin)*

b *makrolidy a příbuzné látky (erytromycin,gamithromycin, spiramycin, tildipirosin, tilmikosin, tulathromycin,tylosin, tylvalosin)*

c *aminoglykosidy a příbuzné látky (apramycin, dihydrostreptomycin, framycetin, gentamicin, kanamycin, neomycin, streptomycin   
a aminocyklitolové antibiotikum* ***spektinomycin****)*

**Tabulka 6: Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP - souhrnně všechny lékové formy (kromě OODT), ČR, 2010 - 2018 (kilogramy).**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Skupina antimikrobik** | **2010 [kg]** | **2011 [kg]** | **2012 [kg]** | **2013 [kg]** | **2014 [kg]** | **2015 [kg]** | **2016 [kg]** | **2017 [kg]** | **2018 [kg]** |
| Tetracykliny | 28 206,58 | 28 006,53 | 20 018,10 | 19 302,82 | 19 999,52 | 16 862,10 | 15 014,41 | 13 037,05 | 11 316,95 |
| Peniciliny | 17 766,90 | 12 166,56 | 12 653,13 | 14 132,42 | 13 589,16 | 12 691,95 | 11 783,68 | 12 544,10 | 12 941,48 |
| Sulfonamidy | 10 279,18 | 9 728,51 | 8 620,64 | 9 308,82 | 9 122,54 | 7 436,34 | 7 097,49 | 7 534,53 | 6 677,39 |
| Diterpeny (Pleuromutiliny) | 4 276,80 | 2 806,89 | 3 156,92 | 2 737,45 | 3 379,77 | 2 745,19 | 2 521,29 | 2 969,10 | 1 943,41 |
| Makrolidy | 4 007,50 | 2 475,29 | 3 855,98 | 2 622,17 | 4 108,68 | 2 684,20 | 2 381,96 | 2 511,05 | 2 234,44 |
| Aminoglykosidy | 2 439,16 | 2 325,52 | 1 745,45 | 2 430,50 | 1 651,58 | 1 829,62 | 1 395,17 | 1 852,85 | 2 058,39 |
| (Fluoro)chinolony | 1 174,07 | 1 244,50 | 1 294,22 | 1 320,91 | 1 277,15 | 1 235,40 | 1 237,92 | 1 358,92 | 1 299,91 |
| Amfenikoly | 815,53 | 274,62 | 377,06 | 312,04 | 324,08 | 324,1 | 275,71 | 942,75 | 437,26 |
| Trimethoprim a deriváty | 738,48 | 690,28 | 764,59 | 958,77 | 1 384,52 | 1 183,11 | 725,27 | 820,93 | 732,07 |
| Polymyxiny | 673,53 | 421,71 | 615,99 | 769,32 | 736,50 | 690,84 | 589,93 | 418,20 | 470,57 |
| Cefalosporiny | 633,55 | 557,32 | 472,71 | 766,47 | 797,54 | 849,5 | 904,51 | 777,25 | 667,50 |
| Ostatní | 326,60 | 674,50 | 410,32 | 397,87 | 377,37 | 196,76 | 163,29 | 107,70 | 149,67 |
| Linkosamidy | 254,62 | 226,21 | 299,94 | 343,80 | 235,13 | 169,5 | 140,99 | 120,95 | 139,15 |
| Imidazolové deriváty | 41,04 | 41,63 | 33,39 | 43,72 | 39,40 | 39,25 | 43,72 | 51,37 | 54,04 |
| Ansamyciny | 2,88 | 4,43 | 42,50 | 54,41 | 49,09 | 52,1 | 48,42 | 49,16 | 47,98 |
|  | **71 636,42** | **61 644,50** | **54 360,95** | **55 497,63** | **57 072,02** | **48 989,96** | **44 323,76** | **45 095,91** | **41 170,20** |

**Graf 6: Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP - souhrnně všechny lékové formy, ČR, 2010 - 2018 (kilogramy).**

**Graf 7: Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP: detail spotřeb pro skupiny s objemy spotřeb**

**pod 5000 kg/ročně - souhrnně všechny lékové formy, ČR, 2010 - 2018 (kilogramy).**

### Analýza farmakologických skupin s nejvyššími objemy spotřeb

Při podrobnější analýze skupiny **tetracyklinů** nejvíce zastoupené v rámci objemů prodejů   
a tedy i spotřeb lze pro rok 2018 a celkově v trendech od roku 2010 sumarizovat:

* Perorálně podávané tetracykliny v lékových formách pro hromadnou medikaci/medikaci skupin zvířat (prášky a premixy) tvořily 91,7% (2016), 89 % (2017), 84 % (2018) celkových spotřeb tetracyklinů (přepočteno z mg/PCU), z čehož vyplývá stále velmi vysoká míra podávání této skupiny antimikrobik pro medikaci skupin či celých chovů zvířat a je potřeba apelovat na snížení profylaktického/metafylaktického podávání těchto látek. Je však potěšující, že je zde sestupný trend. V roce 2018 zde zbytek do sta procent tvořily injekční, intramammární a intrauterinní VLP (potravinová zvířata). Jsou k dispozici také tablety obsahující doxycyklin (perorální podání, zvířata v zájmovém chovu). Do těchto spotřeb nejsou započítány topické přípravky (spreje s CTC).
* Nejvyšší objemy spotřeb dlouhodobě vykazuje chlortetracyklin (v roce 2018 to bylo 61,1%), nicméně při posouzení rozložení spotřeb v rámci portfolia tetracyklinů je nutno vzít v úvahu fakt, že dávka na kg živé hmotnosti ošetřovaného zvířete je u vybraných VLP obsahujících chlortetracyklin (CTC) nebo oxytetracyklin (OTC) až čtyřnásobně vyšší v porovnání např. s doxycyklinem. Původní molekula tetracyklinu tvoří jen minimální část celkových objemů spotřeb v rámci tetracyklinové skupiny.
* Spotřeba i používání v terapii onemocnění zvířat pro doxycyklin v posledních letech mírně stoupá (v letech 2018 již překročila pětinu (přibližně 21,6%) objemu spotřebovaných perorálních tetracyklinů pro hromadnou medikaci/medikaci skupin zvířat), zatímco v roce 2010 tvořil doxycyklin 15 % (procentuální vyjádření ve vztahu k mg/PCU) a v předchozím období bylo používání doxycyklinu ještě nižší. Ve srovnání s vybranými státy EU, kde je shift ve směru k doxycyklinu výrazně markantnější (PL a BE)1, však lze konstatovat, že pokles používání tetracyklinů jako celku   
  o 57 % v rozmezí let 2010 - 2018 je možné skutečně přisuzovat výraznému celkovému snížení   
  a to především u perorálně podávaných tetracyklinů a nikoliv pouze „shiftu“ ze starších molekul (CTC, OTC, TC) na doxycyklin (který proběhl ve vybraných členských státech EU).
* Pro interpretaci těchto dat ve smyslu expozice cílových zvířat dávkám tetracyklinových antibiotik by bylo vhodné provést ještě kalkulaci dávek, doby podání a počtu exponovaných druhů zvířat, abychom získali informaci, jak často a v jaké míře jsou jednotlivé druhy zvířat těmto antimikrobikům vystaveny. Avšak i bez tohoto výpočtu je zřejmé, že tetracykliny jako skupina   
  ve všech dostupných lékových formách tvořily v roce 2016 34% (resp. 35%) a v roce 2017 29% (resp. 30%) a v roce 2018 28% (resp. 29%) celkových spotřeb antimikrobik v ČR (přepočet z vyjádření [tuny], resp. [mg/PCU]).
* Vzhledem k relativně vysoké prevalenci rezistence k tetracyklinu a doxycyklinu v ČR jak ukazují zprávy národního monitoringu cílových patogenů 10-14 a výskytu ko-rezistence k dalším skupinám antimikrobik u cílových patogenů prokázané *in vitro* je nutno zvážit, zda podání antimikrobik této skupiny v ještě stále poměrně rozsáhlém měřítku celkových spotřeb antimikrobik má své skutečné medicínské opodstatnění, či zda naprostá většina těchto podání není spíše „rutinní prevencí“ onemocnění. Do budoucna by tedy v rámci této skupiny měla být věnováno úsilí zásadní minimalizaci profylaktického/metafylaktického podání.

Při detailním pohledu na skupinu **penicilinových** antibiotik lze shrnout:

* Na celkových spotřebách penicilinových antibiotik se podílejí (% vyjádření z přepočtu mg/PCU):
  + 11,5 % (rok 2016), 15 % (rok 2017) a 14,4% (rok 2018) peniciliny citlivé k beta-laktamázám (především benzylpenicilin, dále fenoxypenicilin a peneticilin)
  + 3,5 % (rok 2016), 4 % (rok 2017) a 3,61 % (rok 2018) peniciliny rezistentní k penicilinázám (kloxacilin, dikloxacilin, nafcilin),
  + 85 % (rok 2016), 81% (rok 2017) a 81,65 % (rok 2018) - je tvořeno peniciliny s rozšířeným spektrem (zde především amoxicilin a v malém rozsahu i ampicilin), (z toho přibližně 3 % pak amoxicilinová složka v rámci kombinací s kyselinou klavulanovou).

Zde je potěšitelný nárůst úzkospektrých penicilinů (srovnání 2016 - 2018), který svědčí o jejich renesanci a cíleném používání na infekce, jejichž původci stále vykazují dobrou citlivost. Nicméně za povšimnutí stojí i meziroční mírný pokles v relativních číslech 2017 – 2018.

* Hlavním zástupcem, co se týká absolutních objemů, je amoxicilin, který v roce 2018 představoval 81,65% celkového objemu penicilinů. Amoxicilin patří mezi peniciliny s rozšířeným spektrem účinku do tzv. skupiny aminopenicilinů. Na spotřebovaných celkových objemech amoxicilinu se nejvíce (76%) podílí lékové formy pro hromadnou či skupinovou medikaci, avšak významné jsou i spotřeby injekčních přípravků s obsahem této účinné látky (v roce 2018 činily 13,6%), zbytek pak připadá převážně na intramamární VLP obsahující amoxicilin.
* Je sledován rovněž objem spotřeb VLP s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová, kde je započítáván pouze amoxicilin jako účinná antimikrobní látka (další složka kyselina klavulanová funguje jako inhibitor beta-laktamáz a není do spotřeb vlastních antimikrobik započítána).
  + Nárůst byl zaznamenán ve spotřebě tablet (amoxicilin/kyselina klavulanová), kdy v roce 2010 tvořila cca 3 %, v roce 2018 pak 4,1 % z celkové spotřeby amoxicilinu, což svědčí o jejich zvyšujícím se používání v praxích malých zvířat. U lékové formy tablet však údaje o celkové spotřebě amoxicilinu v kombinaci s kyselinou klavulanovou (z VLP) mohou být zavádějící, neboť u této kombinace léčivých látek bývají veterinárními lékaři předepisovány humánní léčivé přípravky (HLP). Při této příležitosti je vhodné připomenout jiný poměr léčivých látek amoxicilinu a kyseliny klavulanové u VLP a HLP. Rovněž je zde nutno připomenout tlak ze strany regulatorních/kontrolních orgánů humánního sektoru na zabránění nadužívání vybraných skupin léčiv veterinárními lékaři. A to zejména tam, kde existuje registrovaný VLP v dané lékové formě, vhodné síle a nejsou odborné/medicínské důvody pro nezbytnost podání HLP.
  + S ohledem na skutečnost, že by se vždy, když je to odůvodněné, měly používat úzkospektřejší antimikrobika, je vhodné upozornit, že na trhu v ČR je v současnosti dostupný v tabletové formě pro psy a kočky také samostatný amoxicilin ve formě ochucených tablet, není tedy potřebné vždy sáhnout po širokospektřejší kombinaci s kyselinou klavulanovou.
  + Injekční VLP s kombinací amoxicilin a kyselina klavulanová, pak v roce 2018 tvořily 5% z celkových spotřeb amoxicilin obsahujících VLP
  + Spotřeba intramamárních VLP s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová se dlouhodobě pohybuje přibližně na 0,5 - 0.7% z celkové spotřeby amoxicilinu (data 2010 - 2018)
* Druhým, ve spotřebách nejvíce zastoupeným penicilinovým antibiotikem, je benzylpenicilin, jehož celkový hmotnostní objem je výrazně nižší než u amoxicilinu (což je dáno převažující lékovou formou injekčních a intramamárních přípravků), ale jeho používání je stále velmi časté (včetně  tradiční kombinace s aminoglykosidy v injekčních přípravcích).
* Další antibiotika řazená do penicilinové skupiny (ampicilin, kloxacilin, nafcilin, fenoxymetylpenicilin, peneticilin) netvoří vysoké procento v rámci objemů, ale jejich využívání v praxi je stále významné (zejména v rámci intramamárních přípravků).

Třetí významnou skupinou v celkových objemech jsou chemoterapeutika ze skupiny **sulfonamidů**:

* Zde je co do objemů nejvýznamnějším zástupcem sulfadimidin s podílem okolo 50 % na celkových objemech spotřeb sulfonamidů, následován skupinou zástupců - sulfametoxazol (přibližně čtvrtina), sulfadiazin (přibližně devítina), další sulfonamidy: sulfaklozin, ftalylsulafthiazol, sulfadimethoxin, sulfadoxin a sulfamerazin tvoří zbytek spotřebovaných sulfonamidů.
* Antimikrobika z této skupiny jsou významná nejen z pohledu terapie bakteriálních onemocnění, kde jsou využívána jako samostatné účinné látky či v kombinaci nejčastěji s trimethoprimem (jehož spotřeba je od roku 2010 zvlášť také analyzována), ale jsou využívána pro své vlastnosti z pohledu účinnosti na etiologická agens onemocnění také jako antikokcidika.
* Při hodnocení spotřeb kombinace sulfonamidů a trimethoprimu, je potřebné zohlednit poměr těchto dvou léčivých látek ve fixní kombinace v rámci VLP, která je 5 (sulfonamidová) : 1 (trimethoprimová) složky

Následující dvě skupiny antimikrobik **makrolidy** a **diterpeny** (pleuromutiliny) jsou v hmotnostních spotřebách spíše oscilujících v posledních 3 letech než vykazujících výraznější trend Víceméně stabilní spotřeby jsou způsobeny především faktem, že jsou používány v hromadné či skupinové medikaci v lékových formách vodorozpustných prášků či premixů na léčbu, metafylaxi, či profylaxi infekcí, kde tyto látky mají své terapeutické odůvodnění.

Z celkových spotřeb veterinárních antimikrobik (vyjádřeno v % přepočtem z mg/PCU)

* Makrolidy tvořily přibližně 5% celkových spotřeb (2016), 5,5 % (2017) a 5,4 % (2018)
* Pleuromutiliny tvořily přibližně 6% (2016) celkových spotřeb. 6,7 % (2017) a 4,7 % (2018)

U skupiny pleuromutilinů by pozornost měla být věnována faktu, že již nepatří mezi antimikrobika podávaná pouze ve veterinární medicíně (viz níže). Z pohledu makrolidů je potřebné zaměřit pozornost na skutečnost, že při častém používání těchto látek je vytvářen selekční tlak na rozvoj a šíření rezistence. Navíc je jedním z typů rezistence zkřížená na skupinu makrolidů – linkosamidů – streptograminů (MLSB), čili stačí z této skupiny používat pouze jednu z látek a dochází k posilování selekčního tlaku udržujícího rezistenci ke všem těmto skupinám. Rovněž je-li prokázána rezistence tohoto typu k makrolidům (erytromycin, gamithromycin, spiramycin, tildipirosin, tilmikosin, tulathromycin, tylosin, tylvalosin), nemá smysl používat ani žádný z linkosamidů (linkomycin, klindamycin, pirlimycin). Na tomto místě je vhodné rovněž glosovat, že WHO řadí makrolidy spolu s fluorochinolony, cefalosporiny 3. a 4. generace a kolistinem mezi kriticky významná antimikrobika, z pohledu potřeby pro humánní medicínu.

Skupina **aminoglykosidů** (zde v ČR statistikách započítán i aminocyklitol spektinomycin) a **fluorochinolonů** jsou posledními skupinami, jejichž spotřeby se pohybují v hmotnostních objemech nad hranicí jednoho tisíce kilogramů ročně, nicméně z celkových spotřebovaných antimikrobik tvoří minimální objemy (aminoglykosidy v rozmezí 4 – 4,9% a fluorochinolony víceméně stabilně 2,7 – 3,1 %, data 2016 až 2018, přepočteno z mg/PCU).

Zejména fluorochinolonům by však měla být věnována pozornost a to především z důvodu, že jsou to antimikrobika s indikačním omezením, kde u vybraných bakteriálních agens (E.coli, salmonela, kampylobakter) jsou rezistence i v ČR již velmi vysoké. Problémem je především míra jejich používání u drůbeže. U aminoglykosidů platí indikační omezení pro VLP obsahující kanamycin a gentamicin.

Souhrnně lze uvést, že u všech výše uvedených skupin antimikrobik jsou jejich vysoké spotřeby dány především používáním pro hromadnou medikaci/medikaci skupin zvířat. Bylo by vhodné zjistit přesně míru profylaktického používání těchto skupin, přičemž by měl být kladen důraz na postupné vyfázování profylaktického podávání, (jak bylo uvedeno výše v rámci nové legislativy k VLP a MK bude hromadné profylaktické podávání veterinárních antibiotik od roku 2022 v EU zakázáno).

Z pohledu srovnání dat s publikacemi k AMR (zejména těch v rámci ČR) je nutné zdůraznit,   
že rezistence ke třem nevíce spotřebovávaným skupinám antimikrobik jsou prokázány nejen fenotypovými metodami, ale i molekulárními, kdy v genomu bakterií bývají často detekovány geny rezistence k tetracyklinům (*tet*), sulfonamidům (*sul*), k beta-laktamům (např. geny beta-laktamáz - *bla*) (Dolejská et al, 2008; Literák et al, 2009; Dolejska et al, 2011). Tuto informaci potvrzují rovněž zprávy EFSA (2020) a interaktivní vizualizace dat EU i jednotlivých členských států, druhů zvířat a zoonotických/indikátorových bakterií např. <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/AMR-Report-2018>), která uvádí, že v mnoha reportujících zemích Evropy byla prokázána střední až vysoká prevalence rezistence k tetracyklinům, sulfonamidům a ampicilinu u izolátů *E. coli*  a *Salmonella* spp. pocházejících z výkrmových prasat, telat do jednoho roku věku a brojlerů a potravin z nich získaných (2017/2018 data), přičemž častý výskyt rezistence k těmto látkám odráží intenzívní používání těchto léčiv v daných zemích po mnoho let. Geny kódující rezistenci k těmto výše uvedeným třem antimikrobikům se také často společně vyskytují na stejném mobilním genetickém elementu (plazmidu), což je spojeno s ko-selekcí rezistence (Příklad: Ko-selekce rezistence spočívá v udržování genů rezistence k nepříbuzným látkám na základě působení jedné z těchto nepříbuzných látek. Pokud bychom zcela přestali používat tetracykliny, ale pokračovali v používání např. sulfonamidů, společný výskyt genů rezistence ke všem 3 antimikrobikům na jednom mobilním genetickém elementu umožňuje udržování a přenášení i genu rezistence k tetracyklinům a k aminopenicilinům (zde ampicilinu, z pohledu účinnosti však postihne i amoxicilin)(EFSA, 2020). Je přítomna korelace „non wild type“ fenotypů (indikujících v mnoha případech přítomnost nebo nástup rezistence k výše citovaným antimikrobikům) se spotřebami antimikrobik. A to jak u izolátů patogenních tak komenzálních *E.coli*, které jsou dobrým signálním mikroorganizmem reagujícím na míru zátěže antimikrobiky. V roce 2018 byl prokázán výskyt genu *tva*A (*Brachyspira hyodysenteriae*) a *tva*B (*Brachyspira pilosicoli*), tento gen nese rezistenci k pleuromutilinům tiamulinu a valnemulinu. Pleuromutiliny v minulosti patřily *de facto* exkluzivně k antimikrobikům používaným pouze ve veterinární oblasti, nicméně v posledních letech byly schváleny (v USA) nové HLP se dvěma novými molekulami ze skupiny pleuromutilinů - retapamulinem a lefamulinem, které jsou používány v humánní medicíně k léčbě velmi závažných infekcí člověka vyvolaných MRSA (stafylokoky rezistentní k meticilinu). Toto vnáší nový náhled i na klasifikaci této skupiny pro veterinární medicínu (nově zařazeno do skupiny C dle klasifikace Antimicrobial Expert Group (AMEG, 2029) mohou být používány tehdy, nejsou-li pro léčbu zvířat dostupná klinicky účinná méně riziková antimikrobika v kategorii D). Celkově by při zvažování míry používání každé ze skupin antimikrobik mělo být vzato v úvahu riziko rozvoje a šíření rezistence k antimikrobikům (AMR). Právě výše zníměná klasifikace AMEG a to nejen formou dostupné infografiky (dostupné v ČJ zde: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_cs.pdf> , ale především podrobným vysvětlujícím dokumentem (AMEG, 2019) věnovaným kategorizaci antibiotik v EU, odpovídajícím na otázky Evropské komise a také dalším dokumentem(AMEG\_CVMP, 2019), který na tuto kategorizaci reaguje a ukazuje, že posouzení by mohlo být ještě přísnější (uvádí i exaktní důvody) a identifikuje i možné směrování do budoucna.

### Spotřeby antimikrobik s indikačním omezením a kolistinu

S ohledem na významnost skupin antimikrobik, pro něž platí tzv. indikační omezení a nově také pro kolistin jsou detailně analyzována data o spotřebách v rámci těchto skupin, přestože jejich podíl na celkových spotřebách - přepočet přes v mg/PCU) je minimální.

V případě fluorochinolonů podíl této skupiny na celkových spotřebách vyjádřených v mg/PCU činil 3,1% v roce 2018, podíl ostatních antibiotik s kritickým významem   
pro humánní medicínu na celkových objemech v mg/PCU je ještě signifikantně nižší,   
v případě kolistinu je podíl 1,2 % zjištěný z dat roku 2018 a pro cefalosporiny 3. a 4. generace činil 0,9 % v roce 2018.

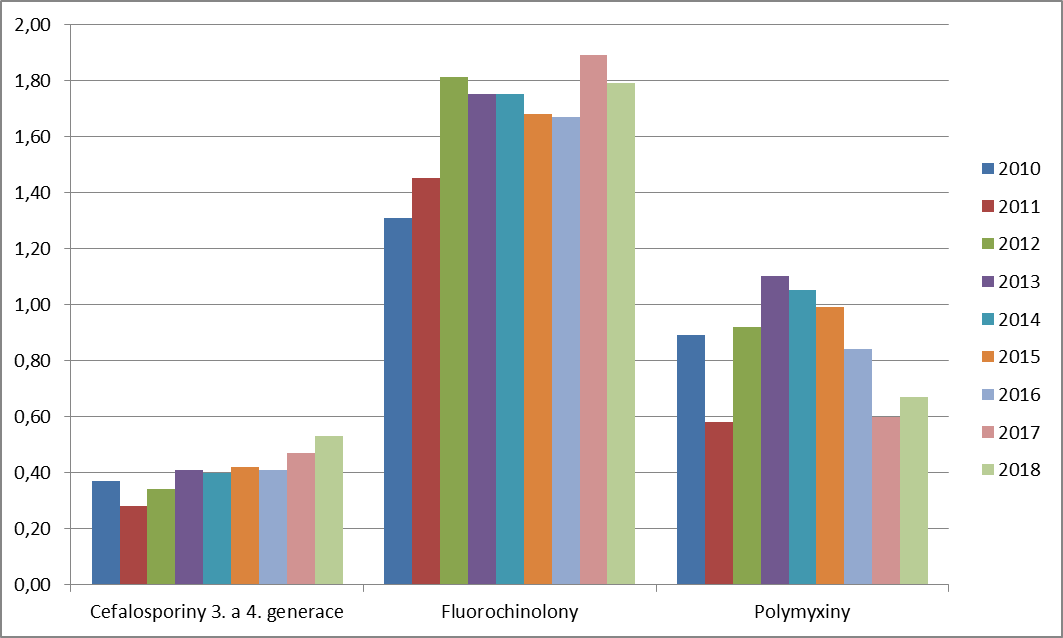
V rámci Grafu 8 jsou uvedeny trendy ve spotřebách antimikrobik vyjádřené již v korekci na populaci hospodářských zvířat chovaných v ČR (tedy mg/PCU) za léta 2010 - 2018. Z grafu je patrný zejména:

* Trend **nárůstu spotřeb fluorochinolonů o 36 % v letech 2010 až 2018**, s meziročním poklesem 2017 - 2018 o 6%. V ČR byla spotřeba fluorochinolonů v roce 2018 1,8 mg/PCU. Při srovnání s dalšími státy hodnocenými v rámci ESVAC má 14 států vyšší spotřeby než ČR, nicméně 16 států má spotřeby nižší, z toho 11 států velmi nízké (pod 0,5 mg/PCU).
* Spotřeby polymyxinů (kolistinu) se v ČR dlouhodobě pohybují na nízké úrovni okolo   
  1 mg/PCU, po kulminaci spotřeb v roce 2013 (1,1 mg/PCU), celkový **pokles za období 2010 až 2018 činil 25 %**
* U cefalosporinů 3. a 4. generace od roku 2013 spotřeby až do roku 2016 oscilovaly na téměř totožné hladině, nicméně od roku 2017 a 2018 začaly narůstat. I z grafu je však jednoznačně vizuálně patrný pro období od roku **2010 do roku 2018 alarmující nárůst o 43%,** s významným skokem za poslední dva roky. Další alarmující skutečností je, že 27 států EEA má nižší spotřeby než ČR, z toho 11 z nich má spotřeby 0,1 mg/PCU a méně (ČR 0,5 mg/PCU).

Přestože je podíl těchto skupin na celkových spotřebách velmi nízký, je znepokojivé, že u dvou z těchto významných skupin (FQ a CEF 3 a 4) došlo v období 2010 – 2018 k signifikantnímu nárůstu. Na tomto místě by bylo vhodné uvést, že tyto 4 skupiny látek (CEF3, CEF 4, FQ, KOL) patří mezi tzv. výstupní indikátory zacházení s kriticky významnými antimikrobiky a jsou následně srovnávány s mírou rezistence jak u zvířat, tak přeneseně rovněž u lidí. Rovněž je potřeba zmínit, že ČR v rámci uskutečňování cílů Akčního plánu NAP uvádí několik aktivit, které budou zacíleny na snížení podávání těchto látek. Také v rámci hodnocení a srovnávání spotřeb mezi členskými státy Evropy se v čím dál větším rozsahu přihlíží nikoliv pouze na snížení celkových spotřeb, ale každoročně je se zvyšující se intenzitou sledován trend ve spotřebě těchto kriticky významných antimikrobik. Je rovněž požadováno, aby každý nárůst spotřeb v této kategorii léčiv byl schopen členský stát odůvodnit a uvést, co dělá proto, aby se situaci podařilo zvrátit.

**Graf 8: Trendy v prodejích cefalosporinů 3. a 4. generace; fluorochinolonů a polymyxinů (= kolistinu)**

**v ČR za období 2010 - 2018 v mg/PCU**



Skupiny cefalosporinů 3. a 4. generace tvořily v roce 2018 dohromady již 83 %  
z objemových množství všech spotřebovaných cefalosporinů všech generací (přepočteno z mg/PCU). Při srovnání s  rokem 2010 můžeme vysledovat posun k vyššímu používání cefalosporinů vyšších generací. Mělo by být vyvinuto úsilí, aby tento trend nepokračoval a aby se cefalosporiny   
3. a 4. generace používaly zejména tam, kde léky tzv. první volby nezabírají. Data o rezistenci,   
např. u izolátů *Streptococcus suis* izolovaných z nemocných zvířat v rámci chovů prasat v ČR   
např. ukazují velmi dobrou citlivost k základním penicilinům nebo amoxicilinu.11-14 Z těchto dat se jeví jako neodůvodněné podávat např. selatům injekční VLP obsahující ceftiofur při této indikaci, pokud se nejedná o individuální případy, kde je prokázaná rezistence k penicilinu či aminopenicilinům. Obdobně by mělo být velmi dobře zváženo podávání látek z těchto skupin mléčnému skotu, kde jsou VLP ze skupiny cefalosporinů 3. a 4. generace rovněž s ohledem na určité indikace (z medicínského pohledu) nadužívány. Z výsledků analýz profilů rezistence ve spojení s používáním cefalosporinů u dojného skotu k léčbě mastitis (avšak s následky u telat, v důsledku příjmu mleziva nebo odpadního mléka z léčených krav telaty) vyvstávají informace o nárůstu rezistence. Byly provedeny analýzy výskytu tzv. „non wild type“(NWT) fenotypů, které upozorňují na skutečnost, že se vyskytují kmeny se sníženou citlivostí nebo až klinickou rezistencí (viz výsledky u jednotlivých skupin antimikrobik zde níže). V případě cefalosporinů 3. a 4. generace např. *E. coli* izolované z gastrointestinálního traktu telat vykazují vyšší prevalenci rezistence/„non-wild-type“ fenotypu k cefotaximu (10,5 %), ceftiofuru (6,2 %) a cefchinomu (8,1 %, n = 211, ČR, 2017–2019, *Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů*). U těchto izolátů *E. coli* z gastrointestinálního traktu telat byla nejčastěji detekována rodina ESBL CTX-M. Tato zjištění pocházejí z analýzy dat v rámci Funkčního úkolu 8/2020 MZe ČR a citovaných publikací Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům veterinárně významných patogenů11-14.

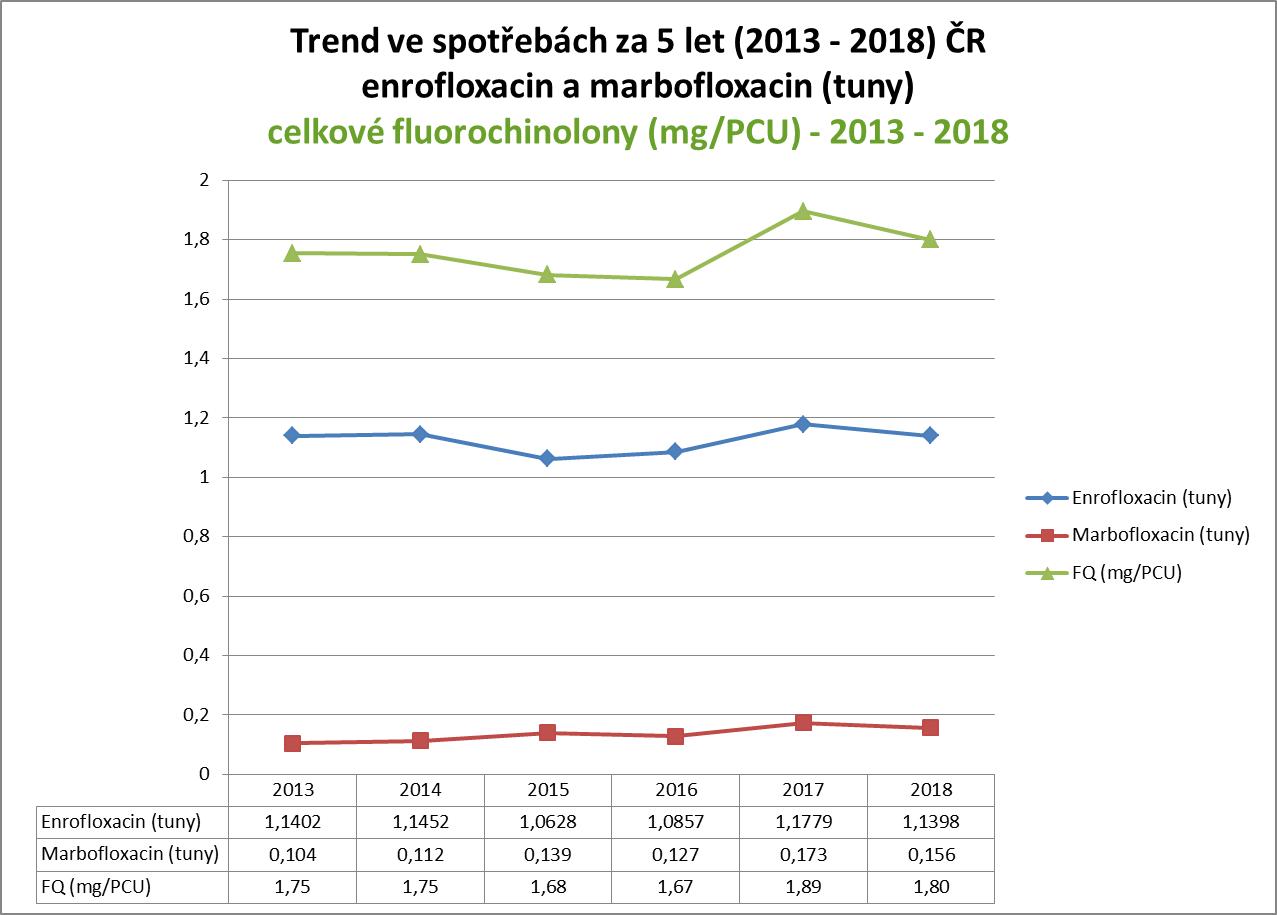
Na výše uvedených datech je patrno, že musíme skutečně věnovat pozornost obezřetnému zacházení s antimikrobiky, výše uvedená data prokazují korelace a propojení používání těchto látek s mírou výskytu rezistence k antimikrobikům.

Jak je patrno z Grafu 8 výše prozatím se nedaří snížit spotřeby těchto látek se zásadním významem pro léčbu závažných infekcí v humánní medicíně. Je nutno rovněž zdůraznit, že zejména tyto skupiny cefalosporinů přispívají vysokou mírou k selekci tzv. širokospektrých beta-laktamáz (ESBL), jež jsou rizikové z pohledu úspěšnosti terapie jak v humánní, tak veterinární medicíně.

Výsledky pro skupinu **chinolonů a fluorovaných chinolonů** ukazují na celkový nárůst spotřeb v porovnání s rokem 2010, ač od roku 2012 došlo k postupnému snižování spotřeb, s meziročními stagnacemi (2013/2014 a 2015/2016), poslední dva roky (2017 a 2018) vykázaly opět vyšší spotřeby, i když s meziročním poklesem léta 2017-2018: 4,76%. Jelikož nefluorované chinolony již mají extrémně nízké spotřeby je zjevné, že nárůst spotřeby fluorochinolonů je zaviněn především situací s nadměrným používání enrofloxacinu. Za sledované období postupně narůstala i spotřeba marbofloxacinu (za posledních 5 let nárůst spotřeb o třetinu). Jak u enrofloxacinu, tak u marbofloxacinu byl však zaznamenán mírný pokles (enrofloxacin: meziroční pokles 2017 – 2018 o 3,23% . marbofloxacin: meziroční pokles 2017 – 2018 o 9,83%). Do spotřeb fluorochinolonů jsou rovněž započítávány VLP obsahující pradofloxacin (ty jsou však pouze ve formě tablet pro nepotravinová zvířata a tvoří tak zanedbatelná množství). Data ukazuje graf 9 spolu se vnořenou tabulkou.

**Graf 9: Trend v celkových spotřebách florochinolonů [mg/PCU] a jednotlivě enrofloxacinu a**

**Marbofloxacinu [t] za období 2013 – 2018, Česká Republika**

****

Z údajů z kvalifikovaných odhadů/doložených dat ke stratifikaci spotřeb je patrno, že téměř 80 % spotřeby fluorochinolonů lze alokovat na spotřebu enrofloxacinu u drůbeže. Výše uvedené údaje je nutno vnímat zejména ve spojitosti se stavy drůbeže, které ve srovnávaném období klesaly (2010 až 2018: pokles o 5,1).20 Jak uvádí zpráva EFSA18 s daty pro rok 2017 a 2018, byla detekována vysoká/velmi vysoká míra prevalence rezistence k fluorochinolonům a chinolonům u *Salmonella* spp. and u izolátů indikátorové *E. coli* z brojlerů, výkrmových krůt a masa a jatečných těl drůbeže.

Zvyšuje se však také spotřeba marbofloxacinu - na český trh nastoupilo několik nových generických přípravků obsahujících tuto účinnou látku a jsou využívány především u dojného skotu (závažné mastitidy se systémovou infekcí gramnegativními původci ohrožující život dojnice), v menší míře pak u prasnic, a také u psů, kde je kromě injekční dostupná i tabletová forma.

Je nutno uvést, že fluorochinolony patří mezi látky, u kterých je baktericidní účinek závislý na koncentraci účinné látky v místě infekce. Tato koncentrace musí být vyšší než je minimální koncentrace inhibující (MIC) cílový patogenní mikroorganizmus, který vyvolal onemocnění. Proto je a to nejen v návaznosti na indikační omezení, nutné provádět testování citlivosti, preferovaně s otestováním MIC cílových patogenů (např. *E.coli*). Pokud jsou fluorochinolony indikovaně použity (i se zohledněním citlivosti cílového agens), je zcela zásadní, aby byla dávka správně adjustována, na živou hmotnost zvířete a v případě VLP perorálně podávaných v pitné vodě   
i na aktuální příjem vody zvířaty. Z dat získaných v rámci monitoringu cílových patogenů prasat, skotu a kura, který probíhá od roku 2015, je rovněž zřejmé, že u řady izolátů nám již dnes laboratorní vyšetření indikují poměrně vysokou míru kmenů se sníženou citlivostí nebo rezistenci k enrofloxacinu.11-14 U souboru izolátů *E.coli* ze zvířat s klinickým onemocněním z brojlerů kura domácího byla nejvyšší prevalence NWT fenotypu k enrofloxacinu, kde bylo zjištěno 73 NWT izolátů z klinicky nemocných zvířat (58,9 %, n = 124, izoláty ČR, 2018, *Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů*). Prevalence NWT fenotypu k chinolonům u izolátů z brojlerů byly celkově vyšší ve srovnání s izoláty získanými z prasat nebo telat a mezi prevalencí NWT fenotypu k chinolonům u izolátů *E. coli* z brojlerů a z prasat či telat je statisticky významný rozdíl. Tato skutečnost reflektuje *de facto* i nad všemi ostatními cílovými druhy jasně převažující vysokou míru používání (spotřeb) fluorochinolonů u drůbeže. V případě prevalence NWT fenotypu k fluorochinolonům u *E. coli* z brojlerů je nutné zdůraznit, že uvedená interpretace pomocí ECOFF nevypovídá o potenciálním klinickém výsledku léčby, ale o přítomnosti mechanizmů rezistence, které se projevují ve fenotypu. Při použití veterinárních klinických breakpointů (CBP) pro enrofloxacin by rozložení citlivosti u patogenních izolátů E. coli (n=124) vypadalo následovně: 64 izolátů citlivých (51,6 %; CBP-C < 0,25 mg/l), 25 izolátů intermediárních (20, 2 %; CBP-I = 0,5-1 mg/l) a 35 izolátů rezistentních (28,2 %; CBP-R > 2 mg/l). Tato zjištění pocházejí z analýzy dat v rámci Funkčního úkolu 8/2020 MZe ČR a citovaných publikací Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům veterinárně významných patogenů.11-14

V rámci řízení přezkumu (referral) bylo i z důvodu enormního nárůstu rezistence nejen u klinických izolátů z nemocných zvířat, ale také izolátů vyvolávajících zoonózy (*Campylobacter coli* a *Campylobacter jejuni*) v CVMP stanovisku21 vyjádřeno, že by měla být vyjmuta indikace *E.coli* u perorálně podávaných VLP s enrofloxacinem. Rovněž se zvyšuje tlak na úplné vyfázování vybraných molekul antimikrobik s kritickým významem pro humánní medicínu, mezi které fluorochinolony beze sporu patří. I přes nesporné výhody podání enrofloxacinu u drůbeže, mezi něž patří především výhodná farmakokinetika léčivé látky umožňující dostupnost ve tkáních, kam jiná antimikrobika obtížně pronikají a koncentračně závislý rychlý nástup baktericidního účinku, je v návaznosti na výše uvedené třeba pomýšlet na možnost postupného vyfázování této léčivé látky a intenzívně hledat vhodná opatření, která sníží potřebu použití těchto antimikrobik. Pokud již tedy veterinární lékař musí sáhnout po použití enrofloxacinu, měl by (nejen z důvodu zákonem/vyhláškou upravených z pohledu indikačního omezení) mít pro toto použití skutečně závažný důvod a zároveň mít v rukou výsledky citlivosti indikující *E. coli* s prokázanou *in vitro* citlivostí k léčivé látce v rozsahu MIC méně než nebo rovno 0,25 mg/l, kdy při zvážení klinického obrazu, terapeutické zkušenosti je možnost zajistit koncentraci odpovídající nejméně 10 mg enrofloxacinu/kg ž.hm. léčených brojlerů na den v rámci doporučeného dávkování.

Pokud do budoucna bude vůbec zachována možnost použití enrofloxacinu u potraviny produkujících zvířat a v případě nutnosti jejich použití je potřeba v maximální míře kontrolovat nejen správnou výšku dávky, ale i velmi dobře sledovat další faktory správného podání, tak aby bylo dosaženo terapeutické koncentrace a nebyl snížen výsledný efekt léčby/vytvořeny podmínky   
pro zvýšenou selekci rezistence (znečištění napájecích zařízení (včetně vrstev biofilmu), chemické inkompatibility vedoucí ke vzniku precipitátů apod.).

Přestože další dvě skupiny látek s indikačním omezením, ansamyciny a vybrané aminoglykosidy (gentamicin a kanamycin), tvoří jen zlomek celkových spotřeb antimikrobik, u skupiny **aminoglykosidů -** při pohledu na jednotlivé substance - spotřeba gentamicinu i kanamycinu víceméně stagnují, ale u **ansamycinů** sespotřeba (která je k celkovým objemům veterinárních antimikrobik zanedbatelná) kolísá a v rozmezí let (2012 – 2018) z celkových spotřeb antimikrobik činila pouhých 0,7% (přepočteno z mg/PCU).

**Kolistin,** ač prozatím není v ČR klasifikován jako antimikrobikum s indikačním omezením,   
je v posledních letech ve veterinární medicíně posuzován zpřísněnou optikou z důvodu existence provázanosti (shodní původci onemocnění, přenos rezistence apod.) mezi humánní a veterinární oblastí (se zapojením i oblasti životního prostředí). Pro humánní medicínu je kolistin považován   
za kriticky významné antimikrobikům/antimikrobikum poslední možné volby u vybraného spektra život ohrožujících infekcí lidí (především systémové infekce vyvolané gramnegativními bakteriemi s prokázanou rezistencí na další skupiny antimikrobik). V ČR je míra používání ve srovnání s většinou dalších států EEA velmi nízká (bližší informace v kapitole 2.3 zařazení kolostinu do skupiny ATM, pro které je stanoveno indikační omezení).

Závěrem k antimikrobikům s indikačním omezením lze shrnout, že používání výše uvedených skupin antimikrobik s indikačním omezením by mělo být do budoucna ve veterinární medicíně sníženo na minimum, které bude nutné pro intervence v případech infekcí ohrožujících život zvířete/zvířat.

U cefalosporinů 3. a 4. generace se jedná o léčivé látky, které mají schopnost selektovat nebezpečné profily rezistence (např. ESBL = beta-laktamázy s rozšířeným spektrem účinku, které hydrolyzují peniciliny, úzkospektré a širokospektré cefalosporiny i monobaktamy).

Je potřebné si uvědomit důležitost skupiny cefalosporinů 3. a 4. generace pro léčbu život ohrožujících infekcí lidí. Z výše uvedených důvodů jsou tato antimikrobika nově zařazena do skupiny B kategorizace (restrict) dle AMEG (2019) a jejich požívání u zvířat by tedy mělo být výrazně omezeno. Ani v medicíně humánní by však tyto látky neměly být nadužívány.

U fluorochinolonů je velmi nebezpečný fakt, že k nástupu rezistence může dojít již v průběhu léčby a že data z národního programu monitoringu rezistencí cílových patogenů v ČR indikují nárůst snížené citlivosti/rezistence. U těchto látek bude výrazné snížení frekvence jejich podávání ještě daleko obtížnější, neboť s ohledem na farmakokinetiku a možnost perorálního podání v pitné vodě se jedná o léčivou látku, která těžce hledá ekvivalent z pohledu klinického i z pohledu využití v rámci intenzívních chovů zvířat. I když je zde enormní tlak na snížení podávání tohoto antimikrobika, bylo by vhodné spíše zvážit (s využitím matematických modelů a simulací ověřených klinickými studiemi), zda by nebylo možno zaregistrovat pro VLP mírně zvýšené dávky pro dosažení léčebného účinku (ideálně s baktericidním efektem a mikrobiologickým vyléčením zvířat).

U cefalosporinů 3. a 4. generace i u fluorochinolonů je potřeba velmi intenzívně hledat preventivní nástroje, které budou minimalizovat použití těchto látek i při vědomí vyšší finanční náročnosti, která by však měla být kompenzována. Chovy, kde tyto látky nebudou používány (nebo budou použity pouze výjimečně za přísně definovaných jednoznačných kritérií a jejich doloženého dodržení), budou moci toto deklarovat jako přidanou hodnotu kvality jimi produkovaných zvířat a potravin s možností uplatnit požadavek na vyšší cenu potravin ze zvířat/chovů, tam kde nebyla tato kriticky významná antimikrobika s indikačním omezením v daném produkčním turnusu použita. Aby však toto pravidlo mohlo být realizováno, je nutné informovat zákazníky a motivovat je k ochotě připlatit si za vyšší kvalitu produktů z takto odchovaných zvířat.

Odpovědné a přísně odborné používání antimikrobik v každém z chovů (včetně neimportování zvířat z (rodičovských) chovů, kde jsou tato antimikrobika používána, či je vysoká míra rezistence) může přispět k zachování účinnosti těchto život zachraňujících významných léčiv pro další desetiletí.

V případě kolistinu je potřebné alespoň udržet trend nízkého používání v chovech v ČR. Největší výzvou v tomto ohledu bude zákaz používání VLP s oxidem zinečnatým pro prevenci a kontrolu průjmových onemocnění selat v období odstavu, který souvisí s rozhodnutím EK. Na tuto situaci je nutno se již nyní připravit a zavést používání preventivních opatření, která napomohou překlenout vyfázování oxidu zinečnatého preventivními opatřeními a prostředky, jinými, než je preventivní či terapeutické podání antimikrobik.

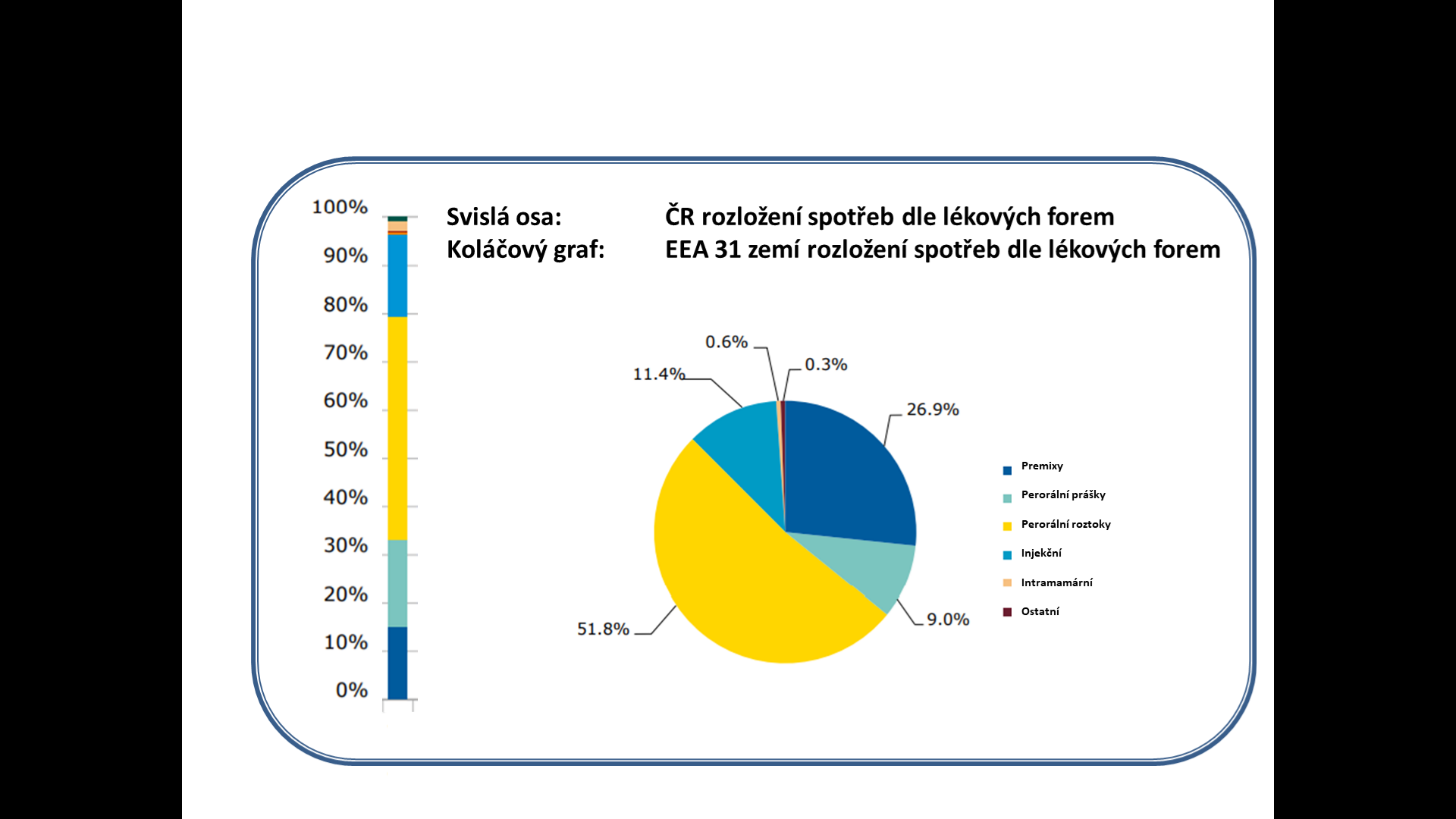
### VLP používaná pro profylaxi, metafylaxi a individuální léčbu

Z analýz spotřeb na jednotlivé lékové formy je zřejmé, že největší objemy jsou spotřebovávány pro lékové formy určené k medikaci stád / hejn / či skupin zvířat - tedy k hromadné   
léčebné/metafylaktické/profylaktické (LMP) medikaci. Z lékových forem VLP jsou v této skupině zastoupeny:

* Premixy (pro přípravu léčebných/metafylaktických/profylaktických (LMP) medikovaných krmiv)
* Perorální prášky (pro LMP medikaci krmiva individuálních zvířat, či malých skupin),
* Perorální prášky pro přípravu perorálních roztoků (LMP medikace vody),
* Koncentráty pro přípravu perorálních roztoků (LMP medikace vody),

Finálně jsou tedy antimikrobika zvířatům podávána ve formě medikovaných krmných směsí   
či ve formě medikované pitné/napájecí vody. Zdůrazňujeme, že v EU (a tedy i v ČR) je právními předpisy se vstupem v účinnost **od 1. ledna 2006 zakázáno podávat antimikrobika v jakékoliv lékové formě VLP pro účely stimulace růstu a produkce**. Dle údajů ve zprávách o spotřebách antimikrobik   
u zvířat publikovaných OIE (poslední zpráva dostupná zde: <https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/A_Fourth_Annual_Report_AMU.pdf>, lze zjistit ve kterých částech světa je naopak takové růstově stimulační podání antimikrobik stále povoleno, a to včetně seznamu látek, které se takto mohou (mimo EU) potraviny produkujícím zvířatům podávat. Ve zprávách OIE za jednotlivé roky je však patrný trend snižování počtu podávaných látek a řada zemí v posledních letech začala rovněž uplatňovat zákazy podávání antimikrobik (nebo alespoň tzv. medicínsky významných antimikrobik) pro účely růstu a stimulace produkce.

**Graf 10: Rozložení spotřeb VLP obsahujících antimikrobika dle lékových forem: srovnání poměrů ČR a průměrných kumulovaných dat za 31 zemí EEA (EU členské státy + NO, CH), data 2018, na základě mg/PCU**



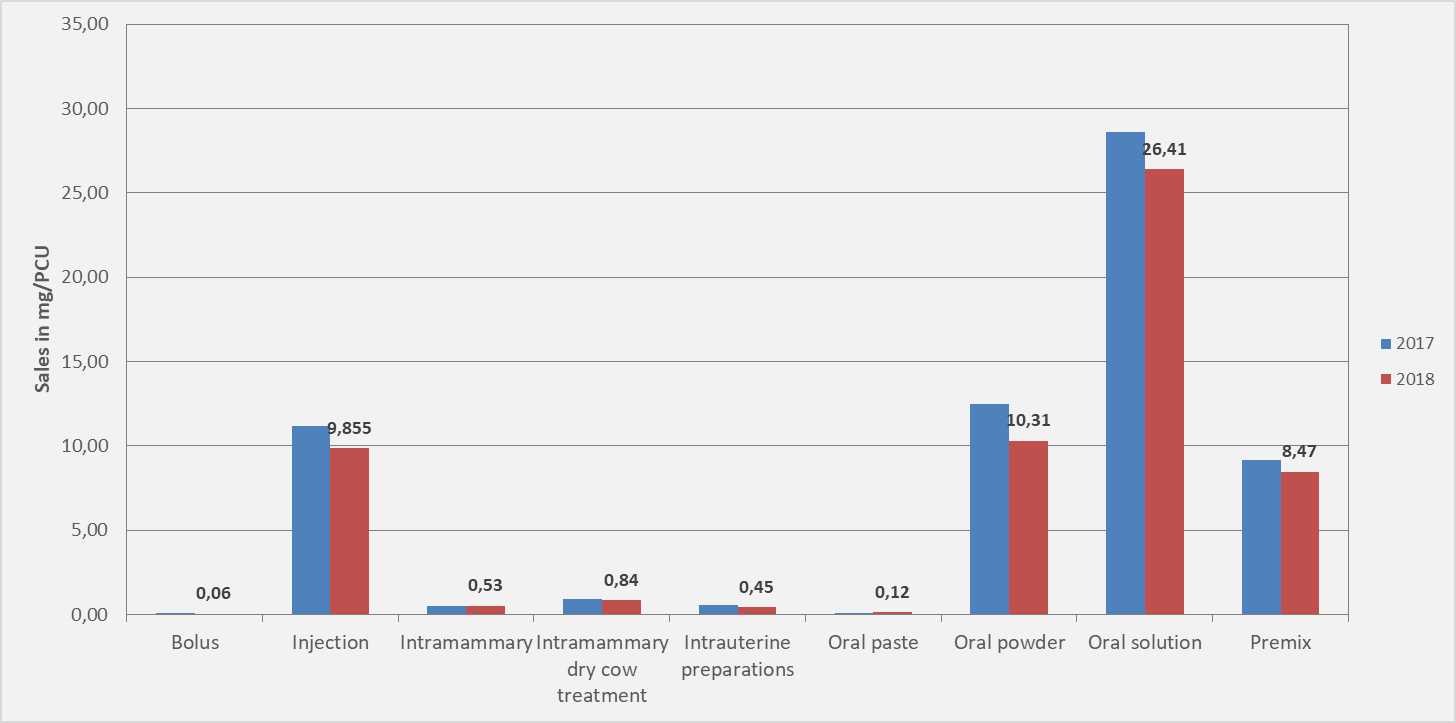
Jak je patrno z Grafu 10 celkových spotřeb -  ČR vs. EEA kumulovaně činila spotřeba, vyjádřeno z mg/PCU:

* **Premixů 15 %** (ČR, 2018) - což při srovnání s EEA kumulovanými daty ukazuje na výrazně nižší míru podávání premixů než v rámci EEA (v roce 2018 činila 26,9 %). Historický trend je zde výrazný pokles, či přesněji v určitém ohledu přesun především do medikace pitné/napájecí vody.
* **Perorálních prášků 18,1 %** (ČR, 2018) - při srovnání s EEA kumulovanými daty je v ČR dvojnásobný podíl používání této lékové formy, než je průměr EEA (2018 - 9 %). Jedná se o prášky do krmiva k medikaci menších skupin či individuálních zvířat.
* **U prášků či koncentrátů**, které jsou finálně použity **k medikaci pitné vody 46,3 %** (ČR, 2018)   
  při srovnání s EEA kumulovanými daty máme mírně nižší podíl používání této lékové formy, než je průměr EEA (v roce 2018 činila 51,8 %)
* **Injekční VLP 17,4 %** (ČR, 2018) - což při srovnání s EEA kumulovanými daty je pozitivní, neboť ukazuje na vyšší míru individualizovaného podávání prostřednictvím injekčních VLP, než v rámci EEA (v roce 2018 činila 11,4 %).

I do budoucna by bylo vhodné posílit klesající trend hromadného podání, kde v posledních 3 letech **VLP určené k hromadné medikaci/medikaci skupin zvířat** tvořily v roce **2016 téměř 84 %** celkových spotřeb veterinárních antimikrobik v roce **2018 na 79%.** V rámci EEA v roce 2018 činila souhrnně spotřeba těchto VLP o necelých 9% více než v ČR, tedy 87,7 %.

Od roku 2016 - 2018 došlo k navýšení procentuálního podílu spotřeb injekčních VLP na celkových spotřebách veterinárních antimikrobik ze 13,5 % na 17,4 %, což je pozitivní signál o vyšší míře individualizace léčby. Je však potřeba rovněž bedlivě sledovat strukturu spotřeb léčivých látek v této skupině VLP – nejvíce téměř 50% byly používány injekční peniciliny (opět vysoký podíl amoxicilinu), následované tetracykliny (17%) a dále aminoglykosidy (zde především kombinace dihydrostreptomycinu s penicilinem, ale jsou zde i injekční VLP s gentamicinem, či aminocyklitolem spektinomycinem). Poněkud znepokojivé jsou však spotřeby injekčních antimikrobik s indikačním omezením (cefalosporinů 3. a 4. generace a fluorochinolonů), které v součtu tvoří 8% celkových spotřeb, vyjádřených již jako hmotnostní objem vztažený k populaci hospodářských zvířat.

V  Grafu 11 jsou v meziročním srovnání (2017 vs 2018) patrny spotřeby jednotlivých lékových forem (data uváděná v mg/PCU) a je vizuálně dobře patrna i výše procentuálně upřesněná míra používání jednotlivých lékových forem.

**Graf 11: Meziroční srovnání míry používání jednotlivých lékových forem (data ČR, 2017-2018, v mg/PCU)** ****

*(číselné údaje grafu se vztahují k hodnotám v  mg/PCU za rok 2018)*

Do budoucího období by bylo velmi žádoucí se snažit o minimalizaci preventivního (profylaktického) podání antimikrobik. Tato minimalizace podání by měla být spojena jednak se zintenzívněním zavádění preventivních opatření „neantibiotické povahy“ - tedy zlepšení zoohygieny, pohody zvířat (welfare), ale kde je odůvodněné i zvýšené vakcinace, jednak s dodržováním nových legislativních norem. Je třeba si uvědomit skutečnost, že od roku 2022, kdy vejde v účinnost a bude nutno plně implementovat, jak nařízení (EU) 2019/6 o veterinárních léčivých přípravcích, tak nařízení (EU) 2019/4 o medikovaných krmivech, a bude *de facto* zakázáno používat preventivně (profylakticky) antibiotika u skupin zvířat či dokonce celých stád/hejn. Metafylaktické podávání pak bude umožněno jen individualizovaně při diagnostikovaném onemocnění na úrovni hejna či stáda.

**Literatura**

AMEG (2019) Categorisation of antibiotics in the European Union: Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017) [Cit. dne 9.11. 2020] <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf>

AMEG\_CVMP (2019) Divergent position on the report on Categorisation of antimicrobials in the European Union [Cit. dne 9.11. 2020]<https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/divergent-position-categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission_en.pdf>

Anonymus (2019) USNESENÍ VLÁDY ČESKÉ REPUBLIKY ze dne 28. ledna 2019 č. 75 o Akčním plánu

Národního antibiotického programu České republiky na období 2019-2022, 2019. [Cit. dne 9.11.

2020];URL:http://www.szu.cz/uploads/documents/NAP/AP\_NAP/2019/usneseni\_vlady\_AP\_NAP\_2019\_2022.pdf

Anonymus (2019a) Akční plán Národního antibiotického programu České republiky (AP NAP) na

období 2019-2022, 2019. [Cit. dne 9.11. 2020]; URL:

http://www.szu.cz/uploads/documents/NAP/AP\_NAP/2019/AP\_NAP\_2019\_2022\_textova\_cast.pdf

Anonymus (2019b) Akční plán Národního antibiotického programu České republiky (AP NAP) na

období 2019-2022 - Realizační opatření AP NAP, 2019. [Cit. dne 9.11. 2020]; URL:

http://www.szu.cz/uploads/documents/NAP/AP\_NAP/2019/AP\_NAP\_2019\_2022\_tabulkovacast.pdf

DOLEJSKA M., SENK D., CIZEK A., RYBARIKOVA J., SYCHRA O., LITERAK I. (2008) Antimicrobial resistant Escherichia coli isolates in cattle and house sparrows on two Czech dairy farms. Research in Veterinary Science 2008, 3: 491-494.

DOLEJSKA M., DUSKOVA E., RYBARIKOVA E., JANOSZOWSKA D., ROUBALOVA E., DIBDAKOVA K., MACECKOVA G., KOHOUTOVA L., LITERAK I., SMOLA J., CIZEK A. (2011) Plasmids carrying blaCTX-M-1 and qnr genes in Escherichia coli isolates from an equine clinic and a horseback riding centre. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2011, 4: 757-764.

EFSA (2020) The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018, EFSA Journal 2020;18(3):6007

EMA (2011) European Medicines Agency, 2011. 'Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (2005-2009)' (EMA/238630/2011). [Cit. dne 9.11. 2020][Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (europa.eu)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/trends-sales-veterinary-antimicrobial-agents-nine-european-countries_en.pdf)

EMA (2020) European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2020. ‘Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018’. (EMA/24309/2020) [Cit. dne 9.11. 2020] [sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report\_en.pdf (europa.eu)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf)

LITERAK I., DOLEJSKA M., RYBARIKOVA J., CIZEK A., STREJCKOVA P., VYSKOCILOVA M., FRIEDMAN M., KLIMES J. (2009) Highly variable patterns of antimicrobial resistance in commensal Escherichia coli isolates from pigs, sympatric rodents, and flies. Microbial Drug Resistance 2009, 3: 229-237.

NP\_AMR (2018a) Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů, za rok 2017- část I. [Cit. dne 9.11. 2020]; URL: <https://www.svujihlava.cz/intranet/publikace/Zprava_cast_I_NAP_2017.pdf>

NP\_AMR (2018b)Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů, za rok 2017- část II. [Cit. dne 9.11. 2020 2019]; URL: <https://www.svujihlava.cz/intranet/publikace/Zprava_cast_II_NAP_2017.pdf>

NP\_AMR (2019) Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů, za rok 2018. [Cit. dne 9.11. 2020]; URL: <https://www.svscr.cz/narodni-program-sledovani-rezistenci-k-antimikrobikum-u-veterinarne-vyznamnych-patogenu-2018>

NP\_AMR (2020) Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů, za rok 2019. [Cit. dne 3.11. 2020]; URL: <https://www.svscr.cz/wp-content/files/dokumenty-a-publikace/Zprava-RL-2019.pdf>

SVS (2017) STÁTNÍ VETERINÁRNÍ SPRÁVA. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů. [Informační bulletin č. 4/2017], 2017. [Cit. dne 9. 11. 2020]; URL: <https://www.svscr.cz/narodni-program-sledovani-rezistenci-k-antimikrobikum-u-veterinarne-vyznamnych-patogenu/>

## Hodnocení vývoje používání veterinárních léčivých přípravků, které mohou snižovat potřebu použití antimikrobních VLP

Lucie Pokludová1,Lenka Maxová1, Jiří Bureš1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

## Text této kapitoly je věnován komentářům k používání a také zhodnocení dostupnosti a vývoje používání neantimikrobních („non-ATM“) veterinárních léčivých přípravků, které mohou pomoci předejít onemocněním a nebo mohou pomoci zvládat např. lehčí formy onemocnění, či doléčení onemocnění bez použití antimikrobik.

Nejčastěji je v souvislosti s redukcí použití antimikrobik ve veterinární medicíně spojováno používání vakcín a to zejména v praxi potravinových zvířat, kde se vakcinace obecně považuje (EK, 2015) za jedno z nejefektivnějších opatření k omezování používání antimikrobik a tlumení antimikrobní rezistence. Podle mezinárodní studie, na které se podílelo více než 100 odborníků na choroby prasat z 6 evropských zemí, jsou opatřeními, která jsou z pohledu hodnocení tří kritérií, tj.

* schopnosti dosáhnout účinku snížení používání antimikrobik,
* praktické proveditelnosti a
* ekonomické proveditelnosti,

považována za prioritní, následující (Postma et al, 2015; More, 2020):

* opatření v oblasti zvýšené biologické bezpečnosti,
* zvýšené používání vakcín,
* použití zinku/dalších kovů (pozn. bude v EU zakázáno od roku 2022),
* zlepšení kvality krmiv,
* pravidelné testování v chovu a
* jasný akční plán pro daný chov

Pasáže uvedené níže se proto budou věnovat především používání imunologických VLP, zejména vakcín, ale také dalších VLP, která mohou pomoci předcházet, mírnit příznaky a následky, léčit, či doléčit bakteriální onemocnění.

**1.2.1. Imunologika, včetně vakcín**

Smítalová R.1, Fluksová J. 1, Dosedlová V. 1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

## Míra používání antimikrobik do značné míry odráží zdravotní stav zvířat v chovu. Aby se však vybraným onemocněním dalo předejít, či jim aktivně zabránit je v mnoha případech možné použít imunologické VLP – zejména pak hromadně vyráběné vakcíny, či veterinární autogenní vakcíny. Hovoříme zde o předcházení, a to nejen bakteriálním, ale i virovým onemocněním. Ač se na primárně virová onemocnění nepodávají antimikrobika, virové onemocnění může probíhat souběžně s onemocněními bakteriálním, či jako sekundární bakteriální komplikace následující po virové infekci. Ataka viru, může mít za následek i ovlivnění imunostatusu zvířete, či může celkově organizmus natolik oslabit, že může podlehnout sekundárnímu bakteriálnímu onemocnění. Proto, kromě primárních bakteriálních infekcí jsou antimikrobika v praxi používána také k léčbě sekundárních bakteriálních infekcí vznikajících jako následek primárních virových infekcí (More, 2020).

Vakcinace proti běžně se vyskytujícím virovým a bakteriálním patogenům se považuje za biologickou ochranou bariéru, která u zvířat brání vzniku a rozvoji produkčních bakteriálních infekcí (More, 2020). Pozitivní účinek použití vakcín proti virovým původcům je dále zprostředkován prevencí tlumících účinků některých virových infekcí na imunitní systém (imunosuprese) a s ohledem na dokumentovanou účinnost vakcín se vakcinace proti bakteriálním i virovým patogenům považují za účinné a odůvodněné prostředky vedoucí ke snížení potřeby použití antimikrobik (EMA&EFSA, 2017). Vědecká zpráva EMA & EFSA (2017) rovněž uvádí řadu případů a příkladů primárních virových onemocnění, která vedou ke zvýšené potřebě použití antimikrobik a vakcinace proti kterým může tuto potřebu redukovat. To je zcela v souladu se zprávou Světové organizace pro zdraví zvířat, která uvádí prioritní bakteriální i virová onemocnění u drůbeže, prasat a vodních živočichů, pro která mohou vakcíny redukovat potřebu použití antimikrobik(OIE, 2015). Práce publikované v odborné literatuře potom uvádí informace, které se týkají konkrétních virových původců (Hoelzer, 2018). Podobné odborné informace ohledně virových vakcín jsou publikovány i v humánní medicíně (Buchy et al., 2020; Lipsitch a Siber, 2016). I přes tento pozitivní dopad vakcín, je vždy potřeba komplexního náhledu, neboť i modulace imunologické odezvy musí být uskutečňována s velkou mírou znalostí podmínek konkrétního chovu, včetně souvislostí (např. při vakcinacích na počátku života výkrmových brojlerů je potřebné znát imunostatus rodičů, neboť řadě onemocnění je potřebné předcházet tím, že budou vakcinováni již rodiče výkrmových brojlerů z důvodu vytvoření dostatečně imunogenní hladiny protilátek u mláďat brojlera). V chovu SPF prasat (Specific Pathogen Free) je potřeba vakcinace jiná než v běžném chovu prasat, vždy je nutno zohlednit ty nákazy, u kterých je v daném období a na dané farmě nejvyšší pravděpodobnost výskytu. Proto nelze vycházet z představy, že je vhodné aplikovat v daném zástavu např. brojlera postupně, či částečně souběžně všechny dostupné vakcíny. Každý chov by měl mít vakcinační program/schéma vytvořeno na míru ošetřujícím veterinárním lékařem. Jednak by zde byla obrovská finanční náročnost, jejíž návratnost by nebyla reálná, ale ani z medicínského hlediska takový postup není vhodný. Vybrané vakcíny mohou mít nejen pozitivní dopady, ale ovlivňují imunostatus a také i balanci mikroorganizmů tak, že by ve výsledku rovnováha mohla být vychýlena ve směru zhoršení zdravotního stavu a odolnosti zvířat a např. vyšší míra propuknutí infekcí, proti kterým nebyla vakcína či kombinace vakcín cíleny.

**1.2.1.1 Přehled používání vakcín pro choroby prasat**

V rámci srovnání spotřeby vakcín proti virovým i bakteriálním původcům lze za předchozí 3 roky (2017 – 2019) sledovat stabilní trend, vakcíny proti uvedeným patogenům jsou používány v obdobném počtu dávek (přestože nebylo vyhodnocováno do detailů s ohledem na počty chovaných zvířat v jednotlivých letech, v daném období lze, dle dat ČSÚ: vývoj stavů hospodářských zvířat v ČR, v kusech uvést, že počty prasat kolísaly od 1 490 775 přes 1 557 218 po 1 544 084, rozdíl mezi maximem a minimem ve sledovaném období tedy činil 66 tis kusů). Proto lze sumárně konstatovat, že míra používání vakcín v chovech prasat byla v daném období stabilní.

Z nově registrovaných vakcín lze sledovat používání vakcíny proti pandemickému kmeni chřipky, která nebyla dosud na trhu, a vakcíny s obsahem rekombinantního verotoxinu 2e bakterie E.coli proti edémové chorobě. Nedávno registrované vakcíny proti salmonelám dosud nejsou používány.

**1.2.1.2 Přehled používání vakcín pro choroby drůbeže**

U drůbeže lze za období předchozích 3 let (2017 – 2019) vysledovat nárůst používání vakcín proti *E.coli* infekcím. Vakcíny proti salmonelóze drůbeže jsou, s ohledem na hospodářský význam onemocnění a zoonotické hledisko, používány stabilně v obdobném množství a totéž platí i pro vakcíny proti kokcidióze.

Vakcíny proti virovým patogenům jsou v chovech využívány pravidelně. Lze vysledovat používání vakcín s obsahem nových kmenů, např. vakcín s variantními kmeny viru infekční bronchitidy. Stále častěji jsou používané i rekombinantní vakcíny, kdy v rámci jedné vakcinace je zajištěna imunita proti více onemocněním, a lze tak lépe navrhnout vakcinační program v chovu.

Dle dat ČSÚ: vývoj stavů hospodářských zvířat v ČR, v kusech uvést, že počty drůbeže kolísaly od hodnot 21 494 347 přes 23 572 784 po 22 979 360, rozdíl mezi maximem a minimem ve sledovaném období tedy činil 2 078 437 kusů, nicméně je patrný vzestupný trend počtu drůbeže pokračující i v roce 2020.

**1.2.1.3 Přehled používání vakcín pro choroby skotu**

V rámci srovnání spotřeby vakcín proti virovým i bakteriálním původcům respiračních a enterálních onemocnění skotu lze za předchozí 3 roky (2017 – 2019) sledovat stabilní trend, vakcíny proti uvedeným patogenům jsou používány v obdobném počtu dávek (přestože nebylo detailně vyhodnocováno s ohledem na počty chovaných zvířat v jednotlivých letech v daném období lze, dle dat ČSÚ: vývoj stavů hospodářských zvířat v ČR, v kusech uvést, že počty skotu byly celkově velmi stabilní od 1 421 242 přes 1 415 770 po 1 418 106 (kde počty krav v tomto období byl průměrně 588 000), rozdíl mezi maximem a minimem ve sledovaném období celkově pro kategorri skotu tedy činil 5 472 kusů). Lze tedy sumárně konstatovat, že míra používání vakcín v chovech skotu byla v daném období stabilní.).

Stabilní míru používání lze pozorovat u poměrně ve vysoké míře používaných vakcín proti infekční keratokonjunktivitidě skotu (původce *Moraxella bovis*) a proti klostridiovým infekcím. Nízká je spotřeba vakcín proti mastitidám, ale má lehce stoupající tendenci. Stejný, lehce stoupající, trend je u vakcíny proti leptospiróze skotu.

U vakcín, které nebyly dosud na trhu v ČR lze zaznamenat použití vakcíny ke snížení respiračních onemocnění vyvolaných *Mannheimia haemolytica* v kombinaci s *Histophilus somni* a vakcíny ke snížení rizika nakažení a vylučování *Coxiella burnetii (*Q horečka*)*

**1.2.1.4 Veterinární autogenní vakcíny a trendy v jejich používání**

Chumchalová J.1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Veterinární autogenní vakcíny v ČR jsou vyráběny na základě veterinárního předpisu ošetřujícího veterinárního lékaře. Pokyn pro výrobu veterinárních autogenních vakcín je dostupný na stránkách [www.uskvbl.cz](http://www.uskvbl.cz). Veterinární autogenní vakcínou se rozumí inaktivovaný imunologický veterinární léčivý přípravek, který je vyrobený z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v chovu a který je použit pro léčbu zvířete nebo zvířat v tomto chovu a ve stejné lokalitě. Výroba a použití veterinární autogenní vakcíny by mělo být vždy řešením mimořádné nákazové situace v konkrétním stádě v dané lokalitě, avšak za předpokladu, že k řešení této situace není k dispozici žádný registrovaný veterinární imunologický léčivý přípravek. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 71 odst. 3), nebo bylo-li prokázáno, že použití registrovaného veterinárního léčivého přípravku v daném chovu nevyřešilo aktuální nákazovou situaci. Veterinární lékař si vybírá výrobce vakcíny. Níže jsou uvedeni schválení výrobci veterinárních autogenních vakcín, od kterých objednávají a používají veterinární autogenní vakcíny veterinární lékaři působící v chovech v ČR.

V současné době jsou 3 výrobci veterinárních autogenních vakcín, jejichž výroba je lokalizována a schválena na území České republiky:

Dyntec (<https://www.dyntec.cz/katalog-vyrobku/autogenni-vakciny>),

Bioveta (<https://www.bioveta.cz/ke-stazeni/formulare>),

Sevaron (<http://www.sevaron.cz/autogenni-vakciny-vyroba-s25>)

Další výrobce je lokalizován a schválen na Slovensku:

Pharmagal (<http://www.pharmagalbio.sk/sluzby>).

Pro veterinární lékaře působící v chovech drůbeže připravují veterinární autogenní vakcíny 2 firmy, jejichž výroba je lokalizována a povolena na území Německa:

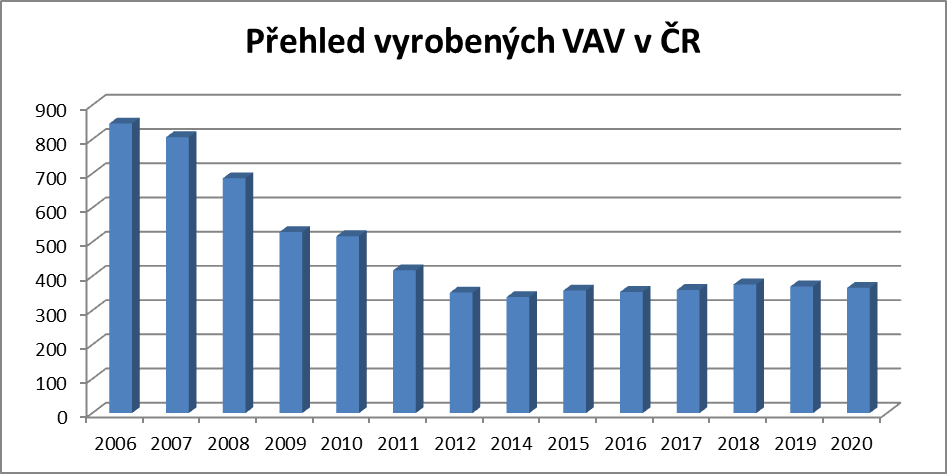
Anicon (<https://www.anicon.eu/vaccines>) a Ripac (<https://www.ripac-labor.de/en/vaccines/>).

Na svých webových stránkách mají podrobné informace o výrobě těchto vakcín.

V rámci regionu Evropské unie existují i další firmy fungující jako schválení výrobci autogenních vakcín - je otázkou volby veterinárního lékaře, kterou firmu osloví.

Výroba a evidování používání VAV má v České republice dlouhodobou tradici. Pokyny pro VAV sloužily jako vzor pro vypracovávání dokumentů na evropské úrovni. Níže uvedený Graf 1 uvádí dlouhodobý trend v produkci VAV v ČR (pro komplexní porozumnění je nutno brát v úvahu i vývoj situace s dostupností komerčně vyráběných vakcín).

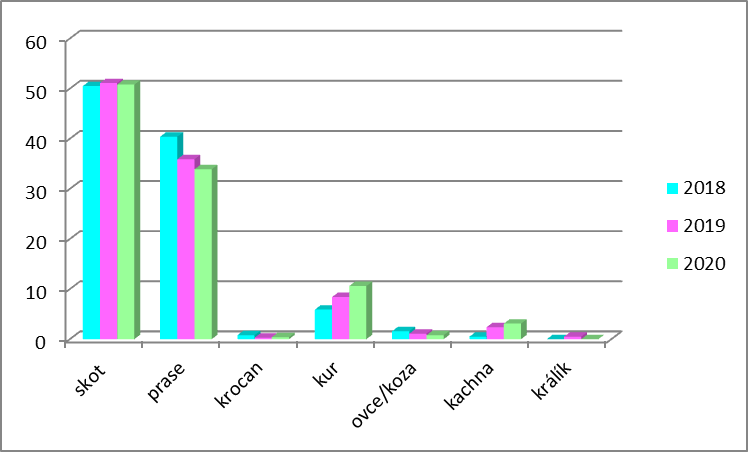
**Graf 1: Časový trend v počtu vyrobených VAV, ČR 2006 - 2020**



Následující přehledy uvádějí data s ohledem na autogenní vakcíny rozčleněné podle různých kritérií za rok 2018, 2019 a za první 3 kvartály roku 2020. Prakticky všechny VAV byly předepsány a použity u zvířat produkujících potraviny, (pouze 1 vakcína pes a 1 vakcína opice). Ve sledovaném období bylo přibližně 50% z předepsaných VAV použito u skotu, přibližně 37 % u prasat a přibližně 8% u kura domácího, z čehož plyne že 95,3% VAV bylo použito u majoritních druhů zvířat produkujících potraviny. Pokud bychom shrnuli VAV celkově pro „drůbež“ jako VAV pro kura, krůty a kachny jednalo by se přibližně o 11%. Ojediněle jsou VAV používány u ovcí a koz, krůt, kachen, králíků a ryb, přičemž zde se spíše jedná o jednotlivé veterinární lékaře, kteří využili možnosti předepsat a použít VAV. Je vhodné zde poznamenat, že dle platných právních předpisů (vyhláška 229/2008 Sb., § 33, odst. 2), nesmějí být vyráběny VAV pro koně, proto zde v přehledech takové vakcíny nefigurují. Upřesněný přehled v rámci jednotlivých let sledovaného období uvádí Graf 2 a Tabulka 1.

Ačkoliv údaje v Tabulce X1 uvádí poměrné zastoupení v rámci jednotlivých cílových druhů, tato data by bylo vhodné ještě srovnat s poměry počtu chovů, kde byly VAV použity a tyto dále s celkovým počtem chovů daných species. Tak by byla znatelná míra používání VAV, která spolu s údaji o míře využití komerčně prodávaných vakcín by podala komplexnější obrázek o celkové míře využívání imunologik. Tato data by pak bylo vhodné dále srovnat s výskytem či rizikem výskytu onemocnění, proti kterým jsou používány VLP charakteru imunologik. Po stránce zhodnocení trendů (při extrapolaci dat I-IIIQ 2020 na celý rok) se jeví v období let 2018- 2019-2020 jako relativně stabilní předepisování a používání VAV u skotu 190 – 189 – 172 (pokles o 1%), klesající trend u prasat 152-133-115 (pokles o 24%), stoupající trend u kura 22 - 31 - 36 (nárůst o 39%). Pokud zhodnotíme tato data komplexně s daty trendů v komerčních vakcínách, je celkově u výše uvedených 3 majoritních druhů zvířat patrný nárůst vakcinací u kura (mohla by být i souvislost s nárůstem stavů drůbeže chované v ČR), ale pokles vakcinací u prasat, u skotu se jak v oblasti VAV, tak v oblasti hromadně vyráběných vakcín jeví situace stabilní.

**Graf 2: Rozvrstvení používání VAV dle druhů zvířat spolu s četností použití (2018- I- IIIQ 2020, ČR)**



V letech 2018-2019 bylo vyrobeno ročně v průměru přibližně 360 veterinárních autogenních vakcín (při započtení roku 2020 (I-IIIQ) by průměr činil přibližně 360 VAV)

**Tabulka 1: Absolutní a procentuální zastoupení VAV dle cílových druhů potraviny produkujících zvířat**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **skot** | **prase** | **kur** | **krocan** | **ryby** | **ovce/**  **koza** | **kachna** | **králík** | **celkem** |
| **2018** počet | 190 | 152 | 22 | 3 | 0 | 6 | 2 | 0 | **376** |
| 2018  % | 50,5 | 40,4 | 5,9 | 0,8 | 0,0 | 1,6 | 0,5 | 0,0 | 100,0 |
| **2019**  počet | 189 | 133 | 31 | 1 | 0 | 4 | 9 | 2 | **370** |
| 2019  % | 51,1 | 35,9 | 8,4 | 0,3 | 0,0 | 1,1 | 2,4 | 0,5 | 100,0 |
| **20201**  počet | 129 | 86 | 27 | 1 | 1 | 2 | 8 | 0 | **254** |
| 20201  % | 50,8 | 33,9 | 10,6 | 0,4 | 0,4 | 0,8 | 3,1 | 0,0 | 100,0 |

1 I – IIIQ 2020

Po vyhodnocení epidemiologické situace, nejčastěji zachycených patogenů, včetně jejich izolace a identifikace v dané epidemiologické jednotce - chovu, lze přistoupit k předepsání vakcíny a její výrobě dle platných právních norem a v souladu s pokynem výše citovaným. Nejčastěji jsou v jednotlivých vakcínách obsaženy 3 antigeny (42%),  2 antigeny (24%), 4 antigeny (15%) a vakcína by tak měla pokrýt dle těchto počtů i původce infekčních onemocnění, nejčastěji bakteriálních, ovšem jsou využívány i veterinární autogenní vakcíny proti virovým chorobám.

**Tabulka 2: Přehled počtu antigenů na jednu VAV v letech 2018, 2019 a 20201**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Počet antigenů ve vakcíně** | | | | | | | **celkem** |
|  | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** |  |
| **2018**  počet | 35 | 90 | 163 | 63 | 19 | 5 | 1 | 376,0 |
| **2018**  **%** | 9,3 | 23,9 | 43,4 | 16,8 | 5,1 | 1,3 | 0,3 | 100,0 |
| **2019**  počet | 37 | 84 | 167 | 48 | 28 | 6 | 0 | 370,0 |
| **2019**  **%** | 10,0 | 22,7 | 45,1 | 13,0 | 7,6 | 1,6 | 0,0 | 100,0 |
| **20201**  počet | 26 | 65 | 93 | 38 | 26 | 6 | 0 | 254,0 |
| **20201**  **%** | 10,2 | 25,6 | 36,6 | 15,0 | 10,2 | 2,4 | 0,0 | 100,0 |

1 I – IIIQ 2020

Kvartálně zpracovaná data za poslední tři roky ukazují, že nebyl zaznamenán sezónní rozdíl v produkci autogenních vakcín během sledovaných kalendářních roků (viz tabulka X3).

**Tabulka 3: Rozložení produkce VAV v rámci kvartálů kalendářního roku (období 2018 – 20201, ČR)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **I** | **II** | **III** | **IV** | **celkem** |
| **2018**  počet | **100** | **92** | **91** | **93** | **376** |
| **2018**  **%** | 26,6 | 24,5 | 24,2 | 24,7 | 100 |
| **2019**  počet | **109** | **81** | **100** | **80** | **370** |
| **2019**  **%** | 29,5 | 21,9 | 27,0 | 21,6 | 100 |
| **2020**  počet | **90** | **81** | **83** | **0** | **254** |
| **2020**  **%** | 35,4 | 31,9 | 32,7 | 0 | 100 |

1 I – IIIQ 2020

Data z posledních dvou let ukazují, že nejvíce veterinárních lékařů, předepisuje autogenní vakcíny pro skot a to v 60,5%, pro prasata v 30,25% a pro drůbež 9,75%.

**Tabulka 4: Počet veterinárních lékařů předepisujících VAV dle specializace na cílové druhy zvířat**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Cílový druh zvířete** | **počet veterinárních lékařů** | |
|  | **2019** | **2020** |
| Skot | 54 | 50 |
| Prase | 27 | 25 |
| Drůbež | 9 | 7 |
| **Celkem** | **90** | **82** |

Z analýzy dat se jeví, že v největším procentu případů veterinární lékař předepisuje VAV pro jeden až dva chovy, pravděpodobně s většími počty zvířat (velkochovy, či chovy s více podjednotkami, s epidemiologickým propojením. Bylo by zajímavé srovnat, kolik chovů mají jednotliví veterinární lékaři používající VAV v péči a v jakém procentu používají VAV a z jakého důvodu (existence komerčních vakcín pokrývající/nepokrývající potřebné spektrum patogenů, cena, komunikace s chovatelem, vazba na rozsah používání antimikrobik v předmětném chovu (jejich účinnost/neúčinnost na dané onemocnění). Takové srovnání by bylo zajímavé zejména u individuálních veterinářů, kteří, jak je patrno z níže uvedené tabulky předepisují VAV pro 5 a více chovů a je pravděpodobné, že působí i jako konzultanti pro větší spektrum chovů, než kde jsou nakonec VAV předepsány a použity. Při meziročním srovnání 2019 a do IIIQ2020 není patrný.

**Tabulka 5: Počet chovů s předepisováním VAV jedním veterinárním lékařem rozděleně dle specializací na cílové druhy v období 2019 a 2020 (I-IIIQ)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2019 | | | 2020 I-III kvartál | | |
| Počet chovů na veterinárního lékaře | skot | prase | drůbež | skot | prase | drůbež |
| 1 | 39 | 22 | 8 | 36 | 21 | 6 |
| 2 | 10 | 4 |  | 8 | 3 |  |
| 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4 |  |  |  | 1 |  |  |
| 5 | 1 |  |  | 2 |  |  |
| 7 | 1 |  |  | 1 |  |  |
| 9 |  |  |  | 1 |  |  |
| 17 | 1 |  |  |  |  |  |
|  | 54 | 27 | 9 | 50 | 25 | 7 |

Při zhodnocení míry používání VAV s odlišným složením bylo zjištěno nejčastější použití jedné autogenní vakcíny (98krát; 83krát) v rámci jednoho roku (2019) nebo hodnoceného období (I-IIIQ 2020). Dvě vakcíny byly použity (30krát; 19krát) a tři a více autogenních vakcín v rámci jednoho chovu jsou používány ojediněle. V případě použití dvou vakcín ve sledovaném období se nejčastěji jedná o vakcínupokrývající patogen/y respirační a vakcínu pokrývající patogen/y vyvolávající onemocnění gastrointestinálního traktu. Přehled dat je uveden v Tabulce 6.

**Tabulka 6: Počet VAV s různým složením použitých v rámci jednoho chovu v roce 2019 a v období I-IIIQ 2020 rozděleně dle species zvířat**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **2019** | | | **2020 I-III kvartál** | | |
| **Počet různých vakcín použitých v jednom chovu**  **za rok 2019 či I-IIIQ 2020** | **skot** | **prase** | **drůbež** | **skot** | **prase** | **drůbež** |
| 1 | 71 | 20 | 7 | 56 | 21 | 6 |
| 2 | 23 | 3 | 4 | 14 | 3 | 2 |
| 3 | 2 | 5 |  | 3 | 1 | 1 |
| 4 | 1 | 2 |  |  | 1 |  |
| 5 |  | 2 |  |  | 1 |  |
| 6 |  | 1 |  |  | 1 |  |
| **Celkem** | **97** | **33** | **11** | **73** | **28** | **9** |

Podle celkového počtu předepsaných vakcín na chov jsou opět nejčastěji jedna autogenní vakcína za rok. V určitém chovu se např. po sobě jdoucích turnusech/zástavech může opakovat stejný druh vakcín. A s přibývajícím počtem frekvence ubývá. Vysoký počet autogenních vakcín je hlavně u velkochovů.

**Tabulka 7: Celkový počet vakcín předepsaných pro použití v jednom chovz za rok 2019 a za I – IIIQ 2020, ČR**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Celkový počet vakcín na jeden chov za rok** | **2019** | | | **2020** | | |
| **skot** | **prase** | **drůbež** | **skot** | **prase** | **drůbež** |
| 1 | 47 | 12 | 4 | 43 | 11 | 5 |
| 2 | 28 | 5 | 3 | 18 | 6 |  |
| 3 | 13 | 2 | 1 | 3 | 4 |  |
| 4 | 4 | 5 | 1 | 6 | 2 | 1 |
| 5 | 3 | 1 |  | 1 | 1 |  |
| 6 |  | 2 |  | 2 | 1 |  |
| 7 |  | 1 |  |  | 1 | 1 |
| 8 | 1 |  |  |  |  | 1 |
| 9 |  | 2 | 1 |  |  |  |
| 10 | 1 |  |  |  |  |  |
| 11 |  |  |  |  | 1 |  |
| 12 |  |  |  |  |  | 1 |
| 13 |  | 1 |  |  | 1 |  |
| 14 |  | 1 |  |  |  |  |
| 15 |  | 1 | 1 |  |  |  |
| **Celkem** | **97** | **33** | **11** | **73** | **28** | **9** |

Nejčastěji jsou předepisovány vakcíny, které obsahují antigeny vycházející z patogenů vyvolávajících: respirační onemocnění, průjmová onemocnění, dále bakteriální onemocnění postihující více orgánových soustav, infekční keratokonjunktivitidu skotu a mastitidu.

**Tabulka 8: Indikace uváděné veterinárními lékaři a jejich frekvence při předepisování a používání VAV v letech 2018, 2019 a I-IIIQ2020, ČR**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Diagnóza** | **2018** | **2019** | **2020** |
| Abscedující lymfadenitida | **0** | **1** | **1** |
| Dermatitida, abscesy, nakažlivá hniloba paznehtů (ovce) | **3** | **2** | **1** |
| Hemofilová infekce | **16** | **3** | **0** |
| Infekční keratokonjuktivitida skotu (IKKS) | **25** | **26** | **27** |
| Mastitida | **10** | **18** | **7** |
| Multifaktoriální respirační onemocnění a IKKS | **1** | **2** | **0** |
| Nekrobacilóza končetin | **4** | **2** | **1** |
| *O. rhinotracheale* (ORT), *B.brohchiseptica* | **1** | **1** | **0** |
| Pasterelóza | **0** | **2** | **0** |
| Pasterella (respirační) a *E.coli* (gastrointestinální) | **0** | **1** | **0** |
| Polyfaktoriální onemocnění (bakteriální) | **16** | **17** | **49** |
| Polyfaktoriální průjmové onemocnění (bakteriální a virové) | **6** | **2** | **0** |
| Polyfaktoriální průjmové onemocnění (bakteriální) | **80** | **80** | **49** |
| Polyfaktoriální respirační onemocnění | **185** | **161** | **79** |
| Prevence adenovirózy, reovirózy, colibacilózy (+ další patogen) | **0** | **4** | **0** |
| Prevence bakteriální infekce (drůbež) | **3** | **30** | **29** |
| Prevence infekcí *E.coli* (drůbež) | **0** | **3** | **7** |
| Prevence infekcí *Pasteurella multocida* (drůbež) | **0** | **1** | **0** |
| Zvýšená mortalita a morbidita novorozených selat | **0** | **5** | **2** |
| Streptokokové infekce | **0** | **9** | **0** |
| Papilomatóza | **0** | **0** | **1** |
| Kaseozní lymfadenitida (CLA) | **0** | **0** | **1** |
| Perikarditida | **0** | **0** | **1** |
| Enterální infekce psů | **1** | **0** | **0** |
| Listerioza | **1** | **0** | **0** |
| Streptokokové infekce + PCV (porcine circovirus) | **1** | **0** | **0** |
| ND (Newcastle disease) | **2** | **0** | **0** |
| Systémové infekce | **0** | **1** | **0** |
| **Celkem** | **355** | **370** | **254** |

Jako nejčastější je uváděna indikace „polyfaktoriální respirační onemocnění“, kdy v předmětných VAV jsou nejvíce zastoupeny *Pasteurella multocida* (PM) 25%, dále *Mannheimia* haemolytica (MH) 16%, *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) 14% a k nim bývají kombinovány antigeny původců dalších bakteriálních onemocnění např. *Trueperella pyogenes* (TP) 13% a *Streptococcus* suis (Ssu) 9%.

Na dalším místě jsou jako indikace uváděna polyfaktoriální průjmová onemocnění, ve kterých je nejvíce zastoupena *E. coli* (EC)34,5%, *Clostridium perfringens* (CLP) 38,5% a k nim bývají kombinovány antigeny původců dalších bakteriálních onemocnění *Trueperella pyogenes* (TP) 7,5%, *Staphylococcus hyicus* (STH) 5% a *Streptococcus suis* (SSu) 3,5%.

Na dalším místě je jako indikace uváděna prevence bakteriální infekcí drůbeže, kde je nejvíce zastoupena *E.coli* (EC) 48%, *Enterococcus faecalis* (EF) 21% a *Enterococcus* spp. (ES) 5% a *Gallibacterium anatis* (GA) 4%.

U indikace IKKS se nejčastěji formulují vakcíny s *Moraxela bovis* (MB) 39% a *Moraxella bovoculi* (MBo) 36%.

U indikace mastitis je nejčastěji ve vakcíně zastoupena *Klebsiella pneumoniae* (KP) 67% a dále  *Streptococcus uberis* (SU) a  *Escherichia coli* (EC) ve 12,5%.

Obecně použití virových antgenů u autogenních vakcín je velmi výjimečné. U drůbeže to jsou Adenoviry a Reoviry a u skotu to jsou Coronaviry a Rotaviry.

**1.2.1.5 Dojný skot a imunologika (registrovaná VLP, hromadně vyráběná)**

Pokludová L.1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

V současné době (stav k 31. 8. 2020) jsou v ČR registrovány a na trhu reálně dostupné dvě komerčně vyráběné vakcíny. Z údajů o prodejích v roce 2019 však, ve vztahu k celkovému počtu dojnic chovaných v ČR vyplývá jejich minimální využití (u 2,2% z celkového počtu dojnic chovaných v ČR).

Jedna z nich obsahuje kyselinu lipoteichoovou (LTA) z adhezivní složky biofilmu bakterie *Streptococcus uberis*, kmen 5616. Je indikována pro aktivní imunizaci zdravých krav a jalovic za účelem snížení výskytu klinických intramamárních infekcí způsobených *Streptococcus uberis*, snížení počtu somatických buněk ve čtvrťových vzorcích mléka pozitivních na *Streptococcus uberis* a snížení ztrát v produkci mléka způsobených intramamárními infekcemi způsobenými *Streptococcus uberis*. Tento přípravek byl v roce 2018 registrován centralizovaným postupem pro všechny členské státy EU, a je v ČR uváděn na trh od počátku roku 2019. Bylo by vhodné shromáždit informace o úspěšnosti/efektu používání této vakcíny v podmínkách klinické praxe v rámci ČR, neboť z údajů o prodejích je patrno, že tento VLP začal být v roce 2019 v praxi používán. Velkým benefitem by byla rovněž data informující, zda se v chovech používajících toto imunologikum podařilo snížit používání antimikrobik.

Druhým VLP je vakcína obsahující kombinaci inaktivovaných kmenů *Escherichia coli* J5 a Staphylococcus aureus (CP8), kmen SP 140 - s expresí tzv. antigenního komplexu SAAC (Slime Associated Antigenic Complex). Tato vakcína je indikována k imunizaci stáda zdravých krav a jalovic u stád mléčného skotu s opakovaným výskytem mastitid příslušné etiologie. Její podání by mělo, v komplexu opatření zoohygieny, zootechniky a péče o zvířata, přispět k redukci výskytu subklinické mastitidy, incidence a závažnosti klinických příznaků mastitid způsobených *Staphylococcus aureus*, koliformními mikroorganismy nebo koaguláza negativními stafylokoky. Při komplexní imunizaci vzniká imunita zhruba od 13. dne po první injekci a trvá zhruba 78 dní po třetí injekci, imunizovat je potřeba celé stádo. Tento přípravek je registrován již od roku 2009 centralizovanou registrací. Rovněž tento přípravek je dostupný na trhu v ČR a je v praxi využíván.

Dalším je veterinární léčivý přípravek obsahující pegbovigrastimum (pegylovaný bovinní faktor stimulující kolonie granulocytů [PEG bG-CSF]). Tento VLP je indikován ke snížení rizika klinické mastitidy u dojnic a jalovic v peripartálním období během 30 dnů po otelení. Doporučené podání je subkutánně dvě injekční aplikace 7 dnů před předpokládaným otelením a ideálně do 24 hodin po otelení, přičemž mezi aplikacemi by nemělo být období kratší než 3 dny a delší než 17 dnů. Aktivní složkou je modifikovaná forma přirozeně se vyskytujícího imunoregulačního cytokinu, bovinního faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (bG-CSF), který je přirozeně se vyskytující proteinem produkovaným mononukleárními leukocyty, endoteliálními buňkami a fibroblasty. Imunoregulace probíhá především ve vztahu k neutrofilním granulocytům, které nesou povrchové buněčné receptory pro tento protein, dochází ke zvýšení počtu cirkulujících neutrofilů a jejich mikrobicidních účinků. Dochází rovněž k působení na další buňky/receptory a dráhy cytokinů.

## Jelikož není používání jak výše uvedených vakcín, tak např. VLP s obsahem pegbovigrastimu v ČR prozatím příliš rozšířeno, bylo by vhodné shromáždit a vyhodnotit informace o úspěšnosti/efektu používání tohoto VLP v podmínkách klinické praxe v rámci chovů v ČR a to např. s pomocí zdravotních komisí chovatelských svazů (zkušenosti z klinické praxe vymezení, kdy je vhodné tato VLP použít a kdy jsou preferována jiná řešení (například autogenní vakcíny), či je skutečně nezbytné řešit antimikrobiky. Ideální by byla spolupráce s výzkumnými či univerzitními pracovišti (např. přesná molekulárně biologická charakteristika izolovaných patogenních agens, v případech, kdy spektrum pokryté vakcínou nebylo dostačující). Taková data by mohla být přínosná nejen pro praktiky v terénu, ale rovněž by mohla přinést i spolupráci s farmaceutickými firmami na vývoji nových či inovovaných vakcín, imunologik či biologik.

## 1.2.2. Další VLP, která mohou pomoci snížit podávání antimikrobik u dojnic

Pokludová L.1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

## 1.2.2.1 Využití intramamárních VLP charakteru interních polymerních zátek u dojnic

Použití zátek, doprovázené správnou hygienou a toaletou vemene a struků a obezřetným podáním zamezujícím kontaminaci především environmentálními patogeny, způsobí mechanicky uzavření vstupu do strukového kanálku pro patogeny a zátka, kterou přípravek vytvoří, je vypuzena až s prvním nadojeným mlékem po otelení. Použití interních zátek (internal teat sealants) je v současnosti v odborných kruzích velmi doporučováno z pohledu prevence infekcí mléčné žlázy a klinických mastid (Winder et al, 2019) a stalo se i rutinní praxí mnoha chovů v ČR. V současnosti jsou registrovány a dostupné na trhu v České republice VLP obsahující bismuth subnitrát (bazický dusičnan bismutitý). Látka a tedy ani tyto VLP nemají antimikrobní účinnost, fungují pouze jako fyzikální/mechanická bariéra bránící vstupu patogenů do uzavírajícího se strukového kanálku při procesu zasušování dojnic. Proto je nezbytné věnovat velkou pozornost skutečně důkladnému mechanickému očištění struku a pečlivé dezinfekci (doporučuje se většinou alkoholová dezinfekce nebo speciální desinfekční ubrousky napuštěné dezinfekcí). Zásadní je dodržet pravidla 1 ubrousek = 1 struk, očištění zejména ústí strukového kanálku a postup od vzdálenějších struků k bližším (ze strany ošetřujícího). Struky by se měly čistit až do doby, než není patrné znečištění ubrousku a po skončení otírání, před vlastním zasunutím kanyly aplikátoru, se mají ponechat struky oschnout. Pozornost by měla být také věnována aseptickému podání, pro které je podstatné nekontaminovat hrot aplikátoru před zasunutím (zde je rizikové zanesení environmentálních patogenů přímo do kanálku a jejich uzavření zátkou). Při aplikaci platí opačné pravidlo než u očištění struků - první aplikace do bližších a následná do vzdálenějších struků. Po podání zátky je vhodné ponoření struků do příslušného dezinfekčního roztoku nebo jejich sprejování. Do budoucna lze předpokládat i vývoj nových VLP nebo VP, které mohou využívat jak inovativní přístupy v rámci formulace, tak rovněž přidání specifických látek (např. nanočástic nesoucích vybrané ionty kovů přispívající k antimikrobnímu působení (Algharib et al, 2020) či rostlinných olejů, silic, včelího propolisu či medu apod (Klimešová et al, 2018).

Z následující Tabulky 9 je patrné srovnání míry využívání polymerových zátek vs. DC intramamárních přípravků s antimikrobiky za léta 2017 – 2019 (součet více než 100% je dán faktem, že se v některých případech souběžně použije antimikrobikum a polymerová zátka). Podstatný je však trend (v posledních dvou letech stagnace na přibližně 23% ošetřených struků u dojnic při zaprahování).

**Tabulka 9: Srovnání počtů spotřebovaných intramamárních VLP: antimikrobní DC a polymerová zátka**

**(data ČR, 2017 – 2019)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2017-ATB | 2017-zátka | 2018-ATB | 2018-zátka | 2019-ATB | 2019-zátka |
| Počty aplikátorů  DC IMM | 1 170 144 | 437 064 | 1 195 804 | 332 712 | 1 209 073 | 332 196 |
| Počty dojnic (EUROSTAT) | 365 460 |  | 358 600 |  | 361 430 |  |
| Počty ošetřených dojnic  (celk. počet aplikátorů/4) | 292 536 | 109 266 | 298 951 | 83 178 | 302 268 | 83 049 |
| Procento ošetřených dojnic | 80% | 29,8% | 83,36 % | 23,2% | 83,63% | 22,98% |

**1.2.2.2 Bakteriofágy, endolysiny a možnosti využití u dojnic**

Přestože v rámci ČR nejsou registrovány VLP obsahující bakteriofágy, či fágové lyzáty či endolysiny, v rámci Evropy jsou již takové přípravky nabízeny. I vzhledem ke skutečnosti, že byl vydán poziční dokument EMA, lze očekávat (Debarbieux, 2016), že do budoucna se obdobné přípravky mohou začít objevovat nejen na evropském trhu, ale i na trhu v ČR a začnou být používány. Existují také výzkumné aktivity a publikace naznačující možné využití i v terapii vybraných druhů mastitid (Fernandéz et al, 2019; Kahn et al, 2019).

## 1.2.2.3 Využití specifických neantimikrobních intramamární a injekčních VLP u dojnic

V ČR je registrován a dostupný také intramamární VLP na bázi proteolytických enzymů (chymotrypsin, trypsin a papain) a vitamínů (A: retinol ve formě palmitátu a E: tokoferol ve formě acetátu) pro neinfekční záněty, případně jako podpůrná léčba pro mastitidy (léčené primárně antimikrobiky). Tento VLP je vhodný také pro poškození kůže a hojení ran. Princip účinku spočívá jednak v protektivním účinku a účinku na hojení a obnovu tkání (kůže, sliznice, pojiva) retinolu a tokoferolu a v proteolytickém účinku enzymů, které jsou schopny rozkládat produkty spojené se zánětlivými procesy např. exudát, hnis, debris (zde je sekundárním přínosem rovněž snížení bolestivosti a otoků). V případě mírného nebakteriálního podráždění vemene a zánětu (první vločky v mléce, případně potvrzení mikrobiologickým vyšetřením nepřítomnost bakteriálního původce) je léčba sama o sobě bez antibiotik dostačující k vyvolání hojení, a tedy ke snížení počtu somatických buněk. Proteolytické enzymatické procesy rozkládající produkty zánětu také přispívají k lepší distribuci antimikrobika v případě infekčního zánětu. Při pečlivém managementu stáda, spolu s hygienou, tak může být volba takového přípravku jedním z prvních kroků ke snížení množství podávaných antimikrobik.

Je rovněž registrován injekční VLP obsahující proteolytické enzymy (chymotrypsin, trypsin a papain), podávaný intramuskulárně a indikovaný mimo jiné i u infekcí mléčné žlázy.

Spotřeba enzymatických VLP v období 2017 – 2019 vzrostla o 22%.

V řadě případů mastitis je také zaužívanou praxí podání nesteroidních antiflogistik (NSAID) v injekční lékové formě (Krömker a Leimbach, 2017), kdy se rovněž uvádí, že zpoždění léčby antibiotiky o 24 hodin nevykazovalo nežádoucí dopady na poměr vyléčených v případech, kdy bylo iniciálně podáno nesteroidní antiflogistikum (Mansion-de Vries et al, 2015).

**1.2.3. Využití VLP charakteru nesteroidních antiflogistik**

Mašková Z.1, Maxová L.1, Pokludová L. 1 1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) jsou velkou a svou chemickou strukturou různorodou skupinou látek, jenž mají důležité místo v tlumení zánětlivých procesů akutního i chronického charakteru a bolesti provázející nemoci zvířat, diagnostické a/nebo terapeutické zákroky. Úleva po aplikaci protizánětlivých léčiv spočívá v potlačení klinických projevů zánětlivé reakce – zmírnění otoku, zlepšení mikrocirkulace v postižených tkáních, utlumení až úplném potlačení bolesti (centrálním i periferním mechanismem účinku). NSAID se vyznačují kromě účinků antiinflamatorních a analgetických také antipyretickými účinky.

Protizánětlivé látky mají vliv na celkový klinický obraz u nemocného zvířete ve smyslu úlevy od bolesti a potlačení či vymizení klinických příznaků, což se odráží na zlepšení fyziologických projevů pacienta jako je příjem potravy a vody, zvýšení aktivity a zlepšení pohody zvířat. Zejména z tohoto pohledu mají protizánětlivá léčiva své místo v léčbě, ať už aplikovaná samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivy (např. antimikrobiky) na základě klinické diagnózy.

V praxi hospodářských zvířat se nejčastěji používají tyto látky: flunixin meglumin, meloxicam, metamizol, ketoprofen, karprofen, paracetamol, salicylát sodný, (firokoxib – pouze koně), kyselina tolfenamová a to převážně parenterálně s cestou podání intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní, v menší míře perorálně a transdermálně (pour-on).

Přípravky, které jsou registrované, se zvýrazněním těch VLP, které jsou/byly dostupné na trhu v ČR v období 2019 uvádí Tabulka 10.

**Tabulka 10: Léčivé látky charakteru nesteroidních antiflogistik a jejich dostupnost a trendy (ČR 2017 – 2019**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Léčivá látka** | **Počet VLP na trhu v ČR 2019** | **Trend v používání 2017 - 2019** | **Kombinace s antimikrobikem** |
| Flunixin | 10 | Stabilní |  |
|  | 1 | Mírný pokles | flunixin + florfenikol |
|  | 1 | Pokles | flunixin + oxytetracyklin |
| Meloxikam | 15 | Mírný nárůst |  |
|  |  | Nárůst | meloxikam + florfenikol |
| Metamizol Na | 3 | Stabilní |  |
| Ketoprofen | 8 | Nárůst |  |
|  | 1 | Mírný nárůst | ketoprofen + ceftiofur |
|  | 0 |  | ketoprofen + tulathromycin |
|  | 0 |  | Ketoprofen + tilmikosin |
| Karprofen | 2 | Pokles |  |
| Paracetamol | 2 | Nárůst |  |
| Salicylát Na | 1 | Mírný pokles |  |

Použití NSAID je indikováno v případech akutních onemocnění (např. infekce respiračního aparátu, urogenitálního aparátu, mastitidy, poranění měkkých tkání, pododermatitidy apod.), v managementu bolesti chronických stavů (např. osteoartritidy) a jako perioperační analgezie. Volba NSAID a terapeutický protokol, resp. kombinace s jinými léčivy je založena na klinické diagnóze, při stanovení které veterinární lékař zvažuje stadium (akutní, chronické) a formu onemocnění (systémové, lokalizované) a která je v indikovaných případech podložena laboratorním vyšetřením.

Je potřeba ale zdůraznit, že NSAID svým působením mechanismus zánětu a s ním spojené příznaky pouze tlumí, primární příčinu neléčí a z tohoto důvodu je nutná obezřetnost při vyhodnocování klinického stavu zejména v případě bakteriálních infekcí, kde působením protizánětlivých látek může být průběh infekce maskován. Na druhou stranu, zejména u mírně probíhajících infekčních procesů, kde mohou pomoci také imunodefensní mechanismy a modulace metabolismu (Pascottini et al., 2020) nemocného zvířete v obraně proti infekci a v následné úzdravě, může NSAID přispět ke zmírnění bolesti a zlepšenému příjmu potravy a tekutin po aplikaci a tak i k celkovému zlepšení kondice zvířete a jeho postupnému zotavení i bez použití antimikrobik. Tohoto efektu za současného použití jiných ne-antibiotických metod – např. zvýšením frekvence dojení a aplikací oxytocinu spouštějícího reflex ejekce mléka lze využít v léčbě akutních mastitid vyvolaných *E.coli* a beta-laktamáza pozitivními G+ mikroorganismy (Nordic Guidelines for Mastitis Therapy, 2009).

Díky svým vlastnostem se NSAID hojně používají jako podpůrná terapie při různých onemocněních, u kterých mohou pozitivně ovlivnit nejenom samotný průběh nemoci, ale také důležité produkční parametry (Smulski et al., 2020) a tím zachovat užitkovost hospodářských zvířat. Ve spojitosti s používáním rychlých stájových testů u dojnic bylo studiemi prokázáno, že opožděné podání antimikrobik (o 12-24 hodin) vedlo k cílené antimikrobní terapii a dále, okamžité podání NSAID mělo pozitivní efekt na míru uzdravení dojnic, produkci mléka, počet somatických buněk a snižovalo riziko nucené porážky (Krömker et al., 2017). Kromě rychlých stájových testů je doporučeno využít možnosti konvenční laboratoře k upřesnění stanovení původce a citlivosti, kde sice doba od odebrání vzorku po obdržení výsledku představuje 48-72 hodin, ale v případech nevyžadujících okamžité zahájení antimikrobní terapie může výsledek bakteriologického vyšetření vést ke snížení počtu zbytečných ošetření antimikrobiky a to až o 50 % (Krömker et al., 2017). Rovněž tento systém zejména v chovech s uzavřeným obratem stáda a monitorovanými vstupy může reflektovat trendy jak ve výskytu patogenů, tak jejich citlivosti k antimikrobikům a umožní tak lépe nastavit léčebné postupy se zařazením rozvahy, jaká antimikrobika je vhodné použít.

V poslední době se také ukázalo, že NSAID (a jiné látky) mají kromě přímého antimikrobního účinku v dávkách terapeutických a vyšších také nepřímý antimikrobní účinek a to zejména zvyšování účinku antimikrobik při souběžném podání těchto léčiv, změna patogenity mikroorganismů nebo vliv na fyziologické funkce jako je modulace aktivity makrofágů (Lagadinou et al., 2020). Ukázalo se také, že některé NSAID mají potenciál narušovat biofilm, a to ve větší míře než konvenční antibiotika (Leão et al., 2020). Ve studii na dojnicích postižených mírnou mastitidou bylo prokázáno, že kombinace NSAID meloxicamu a antibiotika penetamátu měla větší vliv na redukci počtu somatických buněk a snižovala riziko brakace dojnic v porovnání s použitím pouze penetamátu (McDougall et al., 2009). Podobně v chovech prasat bylo prokázáno, že spotřeba antimikrobik může být snížena právě souběžným použitím NSAID a antimikrobika (Schoos et al., 2019). I přes tyto slibné výsledky je potřeba mít na paměti možný negativní vliv NSAID ve smyslu nežádoucích účinků u cílových druhů a možný dopad na životní prostředí (Izadi et al., 2020).

Zkoumání a posléze léčebné využití antimikrobních vlastností NSAID a jiných látek společně s léčebnými a diagnostickými postupy využívanými v praxi v době, kdy je rezistence k antimikrobikům naléhavým problémem, představuje možnost jak snížit spotřeby antimikrobik a tím selekci rezistentních mikroorganizmů a přispět k udržitelné produkci potravin živočišného původu.

**Literatura**

Aceves, J.S., Reséndiz, R.S., Arias, A., González, D., Villegas, A. Autogenous vaccine evaluation as a tool to control mastitis during lactation in Holstein cows, Nova Scientia Nº 4, Vol. 2 (2), 2010. pp: 1 – 15, (ve Španělštině) Cit. dne 6. 9. 2020. URL: <http://novascientia.delasalle.edu.mx/ojs/index.php/Nova/article/view/207/106>

Algharib, S.A., Dawood, A., Xie, S. Nanoparticles for treatment of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis, Drug Delivery, 2020, 27:1, 292-308Kapitola 1.2 Literatura

Buchy P. et al.: Impact of vaccines on antimicrobial resistence. International Journal of Infectious Diseases 90 (2020) 188–196

Debarbieux, L., Pirnay, J. P., Verbeken, G., De Vos, D., Merabishvili, M., Huys, I., Patey, O., Schoonjans, D., Vaneechoutte, M., Zizi, M., & Rohde, C. A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. FEMS microbiology letters, 2016; 363(2), fnv225.

EK (2015) Commission notice. Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine. 2015/C 299/04

EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use and EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ): EMA and EFSA Joint Scientific Report. EFSA Journal 2017; 15(1): 4666

Fernández, L., Gutiérrez, D., García, P., & Rodríguez, A. The Perfect Bacteriophage for Therapeutic Applications-A Quick Guide. Antibiotics (Basel, Switzerland),2019; 8(3), 126

Hoelzer *et al. Vet Res (2018) 49:64* <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0560-8>

Ismail ZB. Mastitis vaccines in dairy cows: Recent developments and recommendations of application. Vet World. 2017 Sep;10(9):1057-1062

Izadi P. et al. - Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the environment: Where were we and how far we have come?, Dec. 2020, Envinronmental pollution, vol. 269, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115370>

Kahn, L.H., Bergeron, G., Bourassa, M.W., De Vegt, B., Gill, J., Gomes, F., Malouin, F., Opengart, K., Ritter, G.D., Singer, R.S., Storrs, C., Topp E. From farm management to bacteriophage therapy: strategies to reduce antibiotic use in animal agriculture. Ann N Y Acad Sci. 2019 Apr;1441(1):31-39

Klimešová, M., Hanuš, O., Karpíšková, R., Říha, J. Postup použití a vyhodnocení účinnosti přípravku s včelím medem, propolisem a konopným olejem (Cannapro DCT), metodika jako výstup výzkumného projektu MZe ČR NAZV KUS QJ1510047, 2018 Cit. dne 6.9. 2020. URL: <http://www.vumlekarensky.cz/upload/soubory/metodiky/CM_canapro_2018.pdf>

Krömker V., Leimbach S., Mastitis treatment—Reduction in antibiotic usage in dairy cows. Reproduction in domestic animals, Volume 52, Issue S3 (2017). https://doi.org/10.1111/rda.13032

Lagadinou M, Onisor MO, Rigas A, et al. Antimicrobial Properties on Non-Antibiotic Drugs in the Era of Increased Bacterial Resistance. Antibiotics (Basel). 2020;9(3):107. Published 2020 Mar 2. doi:10.3390/antibiotics9030107

Leão C, Borges A, Simões M. NSAIDs as a Drug Repurposing Strategy for Biofilm Control. Antibiotics (Basel). 2020 Sep 10;9(9):591. doi: 10.3390/antibiotics9090591. PMID: 32927675; PMCID: PMC7558876.

Lipsitch M, Siber GR. 2016. How can vaccines contribute to solving the antimicrobial resistance problem? mBio 7(3):e00428-16. doi:10.1128/mBio.00428-16.

Mansion-de Vries, E. M., Hoedemaker, M., & Krömker, V. Evidence-based aspects of clinical mastitis treatment. Tierärztliche Praxis Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere, 2015; 43(5), 287–295

McDougall S., Bryan M.A., Tiddy R.M., Effect of treatment with the nonsteroidal antiinflammatory meloxicam on milk production, somatic cell count, probability of re-treatment, and culling of dairy cows with mild clinical mastitis. 2009. Sep 01. Volume 92, ISSUE 9, P4421-4431.DOI:https://doi.org/10.3168/jds.2009-2284

More SJ: European perspectives on efforts to reduce antimcrobial usage in food animal production. Irish Veterinary Journal 2020:73:2

Nickerson, S., Ryman, V.E. Vaccination as a Tool to Control Mastitis in Dairy Cows, Bulletin 1501 University of Georgia, 2019, p.1-6, Cit. dne 6. 9. 2020. URL: <https://secure.caes.uga.edu/extension/publications/files/pdf/B%201501_1.PDF>

Nordic Guidelines for Mastitis Therapy agreed in unanimity at The NMSM Annual Conference

June 12, 2009, Ideon Science Park, Lund, Sweden

OIE (2015) Report of the Meeting of the OIE Ad Hoc Group on Prioritisation of Diseases for which Vaccines could Reduce Antimicrobial use in animals, Paris, 21 – 23 April 2015. <https://www.oie.int/fileadmin/SST/adhocreports/Diseases%20for%20which%20Vaccines%20could%20reduce%20Antimicrobial%20Use/AN/AHG_AMUR_Vaccines_Apr2015.pdf>

Pascottini, O.B., Van Schyndel, S.J., Spricigo, J.F.W. et al. Effect of anti-inflammatory treatment on systemic inflammation, immune function, and endometrial health in postpartum dairy cows. Sci Rep 10, 5236 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62103-x>

Postma M, Stärk KDC, Sjölund M, Backhans A, Beilage EG, Lösken S, et al.: Alternatives to the use of antimicrobial agents in pig production: A multicountry expert-ranking of perceived effectiveness, feasibility and return on investment. Prev Vet Med. 2015;118:457–66. 55.

Schoos, A., Devreese, M., Maes, DG. (2019) Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in porcine health management. Veterinary Record 185, 172.

Smulski, S., Gehrke, M., Libera, K. et al. Effects of various mastitis treatments on the reproductive performance of cows. BMC Vet Res 16, 99 (2020). https://doi.org/10.1186/s12917-020-02305-7

Winder, C., Sargeant, J., Hu, D., Wang, C., Kelton, D., Leblanc, S., . . . O'Connor, A. Comparative efficacy of teat sealants given prepartum for prevention of intramammary infections and clinical mastitis: A systematic review and network meta-analysis. Animal Health Research Reviews, 2019, 20(2), 182-198.

## Návrh cílů pro kvantitativní a kvalitativní redukci používání antimikrobik v časovém horizontu AP NAP

Lucie Pokludová1, Jiří Bureš1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Z výše údajů uvedených ke spotřebám antimikrobik, včetně rozboru stratifikace spotřeb ve smyslu používaných skupin léčivých látek, či přímo vybraných konkrétních látek lze nastínit možné směrování snížení, které však ve skutečnosti nelze provést pouhým jednoduchým zákazem, nebo vyfázováním těchto antimikrobik, ale pouze jako výsledek komplexu opatření.

Návrh národních cílů je vhodné posoudit i ve vztahu ke Strategii F2F, která má v oblasti zemědělství a potravinářství přispět v rámci Zelené dohody pro Evropu k přechodu na klimaticky neutrální ekonomiku do roku 2050. Jedním ze základních cílů této Strategie F2F je snížit prodej antimikrobních látek používaných pro hospodářská zvířata a akvakulturu v celé EU o 50 % do roku 2030. Jako referenční rok v doposud publikovaných dokumentech EK deklaruje rok 2018. Tento cíl se jeví celkově jako velmi ambiciózní, navíc poměrně paušalizující a nezohledňující situaci v různých státech EU a výchozí pozici jednotlivých zemí v oblasti používání antimikrobik. V současné době (říjen 2020) je však tato strategie dokumentem právně nezávazným. Do konce roku 2020 se očekává, že EK vydá doporučení adresované jednotlivým členským státům ve všech oblastech řešených strategií F2F včetně snížení prodejů antimikrobik. Následně Strategii byl vydán (19. Října 2020) i dokument *Závěrů Rady ke Strategii* *Od zemědělce ke spotřebiteli*. I když se na první pohled jeví jako naprosto nutné a zásadní snížení spotřeb antimikrobik, je potřebné sledovat přesné nastavení legislativních pravidel, která lze v této souvislosti očekávat. Je žádoucí se snažit o ovlivnění přesného nastavení podmínek snižování spotřeb, tak aby nedošlo k poškození zdraví zvířat a zdraví veřejnosti, ani k poškození zájmů českého zemědělského sektoru a rovněž je nutno pamatovat na potřebu dostupnosti dostatečného portfolia VLP, včetně těch s antimikrobiky. Česká republika by v tomto ohledu preferovala spíše racionální a odůvodněné nastavení kvantitativních a kvalitativních cílů v oblasti spotřeb antimikrobik, které by reflektovaly současný stav a potřeby na snížení používání antimikrobik, které ale nepoškodí zdravotní stav v ČR chovaných zvířat a zajistí i nadále vysokou kvalitu potravin. V této souvislosti je nutno uvést, že Česká republika dosáhla za poslední zhodnocenou dekádu (2008 – 2018) již 50% snížení spotřeb antimikrobik a další razantní snížení má své limity a nelze očekávat dynamiku lineárního poklesu, což ukazují data například z Nizozemí (snížení o 60%, nicméně od roku 2016, letech 2017 a 2018 postupně opět nárůst spotřeb).

Jak bylo uvedeno výše a česká republika dlouhodobě, i v rámci Akčního plánu NAP a dokumentů, česká republika by měla pečlivě zvážit reálná možná snížení a nastavit si kvantitativní a kvalitativní snížení spotřeb antimikrobik.

Celkový kvantitativní cíl, který byl navržen ještě před vydáním strategie F2F v rámci období plnění Akčního plánu NAP (tedy **do roku 2022**) bylo snížit prodeje (spotřebu) antimikrobik ve veterinární medicíně v rámci ČR na cílovou hodnotu **50 mg/PCU**. V roce 2018 byla spotřeba kvantifikována na 57 mg/PCU (41,17 tun, u potraviny produkujích zvířat), je zřejmé, že v roce 2019 celková spotřeba ještě dále poklesla (data za ČR odevzdána ESVAC, v současnosti čekáme na validaci a odoponování). Cíl 50 mg/PCU se tedy jeví jako reálný. Pokud bychom vycházeli z roku 2018 jako referenčního a navrhli teoretickou hodnotu snížení o 50% ve vztahu k hodnotě 57 mg/PCU Česká republika by měla při splnění cíle F2F **v roce 2030 mít spotřebu 28,5 mg/PCU.**

Při zvážení, že s nástupem nové legislativy bude vyvinut značný tlak na snížení především skupinového/hromadného podávání antimikrobik a od 28. ledna 2022 vejde v účinnost nařízení o medikovaných krmivech (2019/4/EC), které zakazuje podávat medikované krmné směsi obsahující antibiotika profylakticky. Lze důvodně očekávat další pokles spotřeb v oblasti medikovaných krmiv. Rovněž oblast perorálně skupinově podávaných VLP bude značně omezená. V lednu 2022 vejde v účinnost také nařízení o VLP (2019/6/EC), podle nějž v důsledku platnosti především článku 107 a zejména jeho vybrané pasáže ve znění (viz níže Tabulka BB) lze důvodně očekávat pokles používání skupinově či hromadně podávaných VLP prostřednictvím medikace pitné vody, či skupinově podávaných perorálních prášků do krmiva. Jelikož tyto kupiny tvořily v roce 2018 téměř 80% celkových spotřeb antimikrobik, bude tlak na celkové používané kvantity směřovat především do těchto skupin.

|  |
| --- |
| Vybrané pasáže článku 107 nařízení EP a Rady 2019/6 o VLP ve vztahu k restrikcím profylaxe a metafylaxe, či rutinního podávání antimikrobik a antibiotik |
| **Antimikrobní** léčivé přípravky se nepodávají:   * rutinně * ke kompenzaci špatné hygieny, nepřiměřených podmínek chovu nebo nedostatečné péče nebo * ke kompenzaci špatného řízení hospodářství.   **Antimikrobní** léčivé přípravky nesmějí být používány **pro profylaxi** jinak než:   * pouze **ve výjimečných případech, pro podání jednotlivému zvířeti nebo omezenému počtu zvířat** a je-li riziko infekce nebo infekčního onemocnění velmi vysoké, s pravděpodobně závažnými následky; * **antibiotika** jsou ještě více omezena na podání **pro profylaxi pouze jednotlivému zvířeti** za podmínek stanovených v prvním pododstavci.   **Antimikrobní** léčivé přípravky se použijí pro **metafylaxi**, pouze je-li:   * riziko šíření infekce nebo infekčního onemocnění ve skupině zvířat vysoké a pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy. * Členské státy mohou vydat pokyny:   + ohledně vhodných alternativ a aktivně podpoří vývoj a používání pokynů umožňujících lépe pochopit rizikové faktory spojené s metafylaxí a   + pro zařazení kritérií vymezujících podmínky pro zahájení metafylaxe |

Hmotnostní objem antimikrobních léčivých látek z medikovaných premixů (podaných finálně jako medikované krmiva) v roce 2018 tvořila:

**15%** (při výpočtu zahrnujícím populaci hospodářských zvířat, čili počítáno z mg/PCU), či

**14,5 %** (při výpočtu čistě hmotnostního objemu léčivých látek v premixech ku celkovému množství léčivých látek ve všech VLP antimikrobní povahy použitých u potravinových zvířat

Podle analýzy předpisů pro medikovaná krmiva (rok 2018) lze učinit kvalifikované odhady – přibližně:

30% předpisů pro MK bylo vydáno pro preventivní podání (nejčastěji uváděna prevence gastrointestinální/respirační onemocnění – kombinace uváděna různým slovním vyjádřením),

30% předpisů pro léčbu (uváděny výslovně pojmy léčba či terapie),

10% indikací byl upřesněn předpokládaný původce (nelze však doložit, zda byl laboratorně potvrzen),

30% byla uváděna vágní vyjádření (v této skupině byly zastoupeny i velmi obecné indikace „onemocnění po odstavu“, či obecně onemocnění respirační, průjmy selat, bakteriální onemocnění apod.), v rámci této skupiny lze obtížně alokovat jaké procento předepsaných antimikrobik bylo použito jako profylaxe, jako metafylaxe či jako léčba.

V rámci skupiny premixů v roce 2018 byla nejvyšší spotřeba **tetracyklinů 28%** (celkem 1,66 tuny, z toho 89% tvořil chlortetracyklin, 10% doxycyklin, do 1% oxytetracyklin), **amoxicilin 22%** (1,30 tuny), **21 % makrolidy** (především tylosin, dále tylvalosin a tilmicosin)a **17% sulfonamidy** (1,01 tuny). Tyto 4 skupiny tvoří 88% spotřeb antimikrobik ve formě premixů.

Vzhledem ke skutečnosti, že (liší se meziročně) 95% - 97% všech antimikrobik podaných formou medikovaného krmiva se spotřebuje v chovech prasat a byla prokázána vysoká míra výskytu non wild type fenotypů (a u klinických izolátů i rezistence) u izolátů z prasat *E.coli* jak k aminopenicilinům (testováno na ampicilinu 33,9 – 50%, data 2017 a 2019), tak k tetracyklinům (testováno na tetracyklinu 40,0 – 49,8%) a rovněž tak ke kombinaci sulfonamid a trimethoprim (31,4%) či samostatně k sulfonamidům (24,7%) vyvstává zde otázka, zda má stále své medicínské opodstatnění používání těchto látek v takovém rozsahu jako doposud a to zejména ve vztahu k preventivnímu podání, kde není ani kauzálně prokázán původce, ani jeho citlivost a jedná se zřejmě spíše o zaužívanou rutinu, mnohdy řešící spíše možné, či očekávané infekční onemocnění. V oblasti především preventivního podání medikovaných krmiv se tedy jeví, že by měl být prostor pro další snížení používání antimikrobik, i když zde nastane pro chovatele velmi obtížné období v důsledku zákazu používání oxidu zinku, který fungoval, mnohdy podáván společně s antimikorbikem jako prevence infekcí střevního traktu (především těch vyvolaných *E.coli*).

Kromě medikovaných krmiv, je podání skupinám/hromadné podání v 18,1 % podáním prostřednictví perorálních prášků do krmiva zamíchaných přímo na farmě do pevného, či polotekutého krmiva a dále 46,3 % (čili téměř polovina perorálních skupinových/hromadných podání prostřednictvím pitné/napájecí vody či mléka/mléčné náhražky.

Je tedy nutno celkové kvantitativní snížení opřít především o minimalizaci rutinního profylaktického podávání antimikrobik prostřednictvím hromadné medikace: medikací krmiva – zde zejména zásadní zredukování kombinací antimikrobik a maximální racionalizaci a snížení používání perorálních VLP do vody či do krmiva).

Ve vztahu ke snižování spotřeb antimikrobik nelze věnovat pozornost pouze kvantitativnímu cíli zaměřenému na redukci celkové kvantity, velmi podstatné je kvalitativní nastavení. A to především s ohledem fluorované chinolony (FQ)- zde zejména enrofloxacin (případně marbofloxacin) a cefalosporiny 3. a 4. generace. Od roku 2016, s objevem nového typu rezistence ke kolistinu přenášeného plazmidy je věnována zvýšená pozornost rovněž tomuto antimikrobiku, které je považováno za kriticky významné pro léčbu infekcí člověka vyvolaných zejména multirezistentními gramnegativními bakteriemi. Spotřeby kolistinu jsou však v České republice dlouhodobě nízké, udržení tohoto stavu by neměl být zásadní problém za předpokladu, že nedojde k jeho zvýšenému používání v chovech prasat po zákazu oxidu zinečnatého.

Potřeba stanovení kvalitativních cílů vyplývá mimo jiné i ze skutečnosti, že kvantitativního poklesu by bylo možno dosáhnout např. pouhou záměnou antimikrobika, u kterého je standardní denní dávka v mg léčivé látky na kilogram živé hmotnosti např. dvojnásobná, oproti jinému, např. kriticky významnému antimikrobiku, kde s ohledem na jeho mechanizmus účinku a schopnost usmrtit mikroorganizmy postačuje dávka poloviční. Jako příklad lze uvést dávkování FQ v mg léčivé látky na kg živé hmotnosti kura domácího (10mg/kg ž.hm), kde tato obecná dávka pro vymezené indikace je např. o polovinu nižší než dávkování amoxicilinu (20mg/kg ž.hm.) a násobně nižší než dávkování v mg kombinace léčivých látek sulfonamidu/trimethoprimem/kg ž.hm.). V celkových spotřebách, jak je komentováno výše by tedy bylo možno výrazně snížit spotřeby amoxicilinu či sulfonamidů (které patří do trojice „top 3“ s nejvyššími hmotnostními objemy spotřeb) pouhou záměnou za enrofloxacin. Toto by však bylo chybné řešení, neboť každá expozice antimikrobiku vytváří ve větší či menší míře selekční tlak na rozvoj a šíření rezistence, u některých molekul je však riziko a frekvence vzniku rezistence vyšší (což je např. případ fluorochinolonů). Vybraná antimikrobika (mezi něž patří také fluorochinolon enrofloxacin) jsou pro široké spektrum svého účinku, vhodnou farmakokinetiku a další vlastnosti, mezi nimiž tou zásadní je baktericidní působení zejména na bakterie vyvolávající nozokomiální život ohrožující infekce lidí určena jako antimikrobika poslední volby pro léčbu takových infekcí člověka a jsou klasifikována jako antimikrobika kriticky významná (CIAs). Proto je jejich spotřebám věnována specifická pozornost a jsou považovány za indikátory kvality celkového používání antimikrobik.

Z pohledu kvalitativního by bylo potřebné stanovit cíle pro snížení používání následujících antimikrobik u vybraných species zvířat a jejich produkčních kategorií ve vztahu k vybraným indikacím/situacím, kde jsou nejčastěji používána (viz tabulka KK). Je nutno připomenout, že se jedná o přípravky s indikačním omezením, dle vyhlášky 344/2008, kde se v § 2 odst (3) uvádí podmínky pro použití VLP, v jehož rozhodnutí o registraci bylo pro jeho použití stanoveno indikační omezení, a který lze použít pouze v případě, že pro daný účel použití není dostupný jiný vhodný léčivý přípravek, pro který takové omezení není stanoveno, a kdy byla stanovena citlivost k léčivé látce obsažené v předmětném léčivém přípravku. V praxi by to mělo znamenat terapeutické využívání tzv. antibiotik první volby (dle indikace, cílového druhu …) a použití antibiotika s indikačním omezením na základě klinických zkušeností, znalosti původce onemocnění a jeho citlivosti k dané účinné látce a rezistence k běžným antibiotikům (např. na základě znalosti cirkulace patogenů a stavu citlivosti a rezistence v chovu, ve stádě apod.) a využívání přehledů o rezistenci v rámci regionu a státu (zejména tam, kde je patogenní agens obtížněji/dlouhodoběji kultivovatelné a laboratorní vyšetření pro dané agens nejsou rutinně dostupná, přičemž je nutno zahájit adekvátní léčbu).

**Tabulka 1: Kriticky významná antimikrobika, jejich frekventní používání a stručná charakteristika problému**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Skupina/antimikrobikum | Cílový druh | Cílová kategorie | Indikace | Popis problému |
| Fluorochinolony |  |  |  |  |
| Enrofloxacin | Kur domácí | Brojleři pro výkrm | Systémová bakteriální onemocnění | Potřeba minimalizovat podání především v prvním týdnu výkrmu brojlerů |
| Marbofloxacin | Skot | Dojnice | Systémové, závažné mastitis vyvolané gramnegativními bakteriemi | Potřeba udržet, případně mírně snížit podání u dojnic. Zaměřit se na včasnou terapii a ponechání pouze pro velmi závažné život ohrožující stavy. |
| Cefalosporiny 3. generace |  |  |  |  |
| Ceftiofur | Skot | Dojnice  (ekonomickým stimulem je nulová ochranná lhůta pro mléko) | Endometritis | Minimalizovat míru podání (nepoužívat jako rutinní prevenci např. při zadržení lůžka apod.) |
| Onemocnění končetin | Minimalizovat míru podání jen na případy, kde nelze použít antimikrobika první volby. |
| Ceftiofur | Prasata | Selata | *S. suis* | Kde je možné nahradit úzkospektrými beta- laktamy (penicilin), případně amoxicilin |
|  | Prasata | Selata | Preventivní | Potřeba vyfázovat zcela tento typ podání |
| Cefoperazon | Skot | Dojnice | Matitis | Potřeba minimalizovat podání, nahradit úzkospektřejšími ATM |
| Cefovecin | Psi, kočky |  | Bakteriální infekce dle indikace | Důkladné zvážení každého individuálního použití především z pohledu, zda nelze použít úzkospektřejší ATM |
| Cefalosporiny 4. generace | Skot | Dojnice | Mastitis | Intramamární i injekční podání  Postupně vyfázovat DC intramamární podání |

## Opatření pro snížení používání antimikrobik a návrh realizace konceptu „antimictobial stewardship“ do veterinární medicíny v podmínkách ČR

Jiří Bureš1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

K zajištění správného používání antimikrobik ve veterinární medicíně byl přijat rozsáhlý právní rámec, který je s ohledem na nové požadavky a poznatky průběžně aktualizován, a který zahrnuje jak právní předpisy platné v rámci EU jako celku, tak vnitrostátní právní předpisy, které upravují požadavky s ohledem na konkrétní lokální podmínky.

Kromě právních předpisů, které specificky upravují problematiku veterinárních léčiv a medikovaných krmiv sem v širším kontextu spadají i právní předpisy, které upravují podmínky výkonu veterinární profese, podmínky pro chovatele zvířat – a to jak zvířat potravinových, tak zvířat chovaných v zájmových chovech, předpisy upravující problematiku zdraví a dobrých životních podmínek zvířat či právní předpisy, které upravují ekonomické podmínky chovu zvířat, získávání a zpracování potravin.

Součástí všech těchto právních předpisů jsou i sankční ustanovení, která se uplatní v případech, kdy dojde k porušení podmínek stanovených příslušným právním předpisem.

Právní předpisy však nemohou – a ani by to nemělo být jejich cílem - postihovat všechny aspekty, které se týkají rozhodování o použití antimikrobních léčiv a jejich reálného používání ve veterinární praxi a to jednak proto, že se jedná o vysoce odborné úkony, jejichž výkon je svěřen odborníkům s vysokými nároky na jejich kvalifikaci, kteří musí správné rozhodnutí činit na základě vyhodnocení mnoha odborných dat a posouzení velkého množství podmínek a to jednotlivě pro každý případ a dále proto, že se jedná o oblast, ve které dochází k rychlému vývoji situace a odborných poznatků, na které nemohou právní dostatečně pružně a v potřebném rozsahu reagovat.

Kromě statutárních požadavků je k zajištění systematického odpovědného přístupu k používání antimikrobik ve veterinární medicíně nezbytné vytvořit systém, který zajistí dlouhodobou systematickou podporu odpovědného (uvážlivého) používání antimikrobik ve veterinární praxi bez represivních opatření.

Vzhledem k rozdílné míře odpovědnosti a pravomocí, které vyplývají z podmínek stanovených právními předpisy je vhodné uvažovat jak o systému, který je určen pro veterinární profesi , tak také o systému, který je určen pro chovatele.

**1.4.1 Veterinární profese a její role**

Při zhodnocení aktuálního stavu, nezbývá než konstatovat, že v České republice není v současné době realizován žádný nelegislativní program systematické podpory odpovědného používání antimikrobik určený pro soukromé veterinární lékaře, respektive pro veterinární profesi.

Komora veterinárních lékařů (KVL) problematiku používání antimikrobik a antimikrobní rezistence v současné době koncepčně neřeší, tato problematika není zpracována do podoby vnitřního předpisu KVL a pouze některé prvky jsou řešeny na obecné úrovni v Profesním řádu KVL ve vztahu k definování odpovědnosti veterinárního lékaře, respektive „ošetřujícího“ veterinárního lékaře a dále ve vztahu k podmínkám používání léčiv.

Aktivity zaměřené na podmínky odpovědného používání antimikrobik byly dosud organizovány spíše *ad hoc* a nárazově.

Mezi aktivity, u kterých lze pozorovat určitou snahu o systémový přístup byl několikaletý sběr údajů o vývoji rezistence k antimikrobikům u veterinárních izolátů, která KVL financovala a zajišťovala ve spolupráci s laboratoří Vedilab. Výsledky byly prezentovány na několika odborných akcích zaměřených na problematiku rezistence k antimikrobikům. Projekt podle našich znalostí již neběží, dle dvou oponentních posudků se ukázalo, že zvolený způsob sběru a dávkového vyhodnocení údajů není schopen poskytnout dostatečně robustní údaje, které by bylo možné využít již pro výkon odborné činnosti soukromých veterinárních lékařů nebo pro definování cílů a opatření antibiotické politiky v ČR.

Druhou aktivitou, která vykazovala určitou systematičnost bylo pravidelné zařazení problematiky rezistence k antimikorbikům a používání antimikrobik na program Středoevropského veterinárního kongresu, který se konal jako odborný doprovodný program u příležitosti zootechnických výstav pořádaných Veletrhy Brno.

Na základě výstupů jednání Pracovní skupiny pro antimikrobika pro MZe získala KVL finanční podporu pro přípravu webinářů zaměřených na problematiku rezistence k antimikrobikům a odpovědného používání antimikrobik.

Konečně, problematika používání antimikrobik byla řešena jako odborné téma na odborných seminářích a odborných vzdělávacích akcích, zejména v rámci jednotlivých odborných společností, které s KVL ve většině případů úzce spolupracují.

KVL rovněž ve svém časopisu Zvěrokruh příležitostně publikovala sdělení s tématikou rezistence k antimikrobikům, předvším formou překladů dokumentů publikovaných FVE (výsledky ankety preskripčních návyků), či v letošním roce infografiku zaměřenou na kategorizaci antimikrobik vydanou Evropskou lékovou agenturou (AMEG, 2019).

K úplnému dokreslení problému by však mělo být rovněž podotknuto, že základy pro uvědomění si klíčových faktů nezbytných pro vysoce kvalifikovaný a odborný přístup zacházení s antimikrobiky, provázaný na klinickou i laboratorní diagnostiku, znalosti farmakologie, zvážení přesahu dopadů i do zdraví veřejnosti by mělo položit i kvalitní vzdělávání a komplexní programy v rámci univerzitního vzdělání pregraduálního a postgraduálního. V současné době jsou již na Univerzitách vzdělávajících veterinární lékaře v rámci EU uplatňovány komplexní programy zavádějící principy antimicrobial stewardship již v této fázi, ještě před vstupem do klinické praxe. V tomto ohledu by tedy měla být i v rámci ČR vyvinuta aktivita a měla by být invována curicula pro vzdělání v oblasti veterinárního lékařství. Obdobné aktivity jsou inciovány v různých zemích, kde jako vstupní informace jsou mapovány úroveň znalostí a jejich uplatňování s ohledem na rezisetnci k antimikrobikům, obezřetného používání antimikrobik, antimicrobial stewardship, ale i např. pravidla biosekurity (Kovacevic et al., 2020).

K zajištění systémového uplatňování podmínek odpovědného používání antimikrobik v České republice jednotlivými soukromými veterinárními lékaři i veterinární profesí jako celku je žádoucí, aby byl vypracován a na stavovské úrovni uplatňován systém profesní odpovědnosti zajišťující odpovědné používání antimikrobik ve veterinární medicíně, zachování jejich léčebné účinnosti a garantující bezpečnost pro zvířata, zdraví veřejnosti a životní prostředí („systém profesního dohledu nad antimikrobiky ve veterinární medicíně“).

**1.4.2 Návrh koncepce systému profesního dohledu nad antimikrobiky ve veterinární medicíně v podmínkách České republiky**

Koncept systému profesního dohledu nad antimikrobiky ve veterinární medicíně („antimicrobial stewardship“, „antibiotický program pro veterinární praxe“) byl popsán v řadě odborných publikací a v některých zemích byl koncept zaveden jako stavovský předpis pro výkon veterinární profese – viz například Americká asociace veterinárního lékařství (AVMA) <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/antimicrobial-stewardship-definition-and-core-principles>

Uvedený koncept je do veterinární medicíny přebírán z oblasti humánní medicíny, kde jsou dopady do zdraví veřejnosti v souvislosti s antimikrobní rezistencí významně vyšší a problematiku tak bylo nutné řešit dříve než ve veterinární medicíně.

O konceptu antibiotického programu pro veterinární praxe, který byl přijatý AVMA je pro jeho univerzálnost možné za určitých podmínky uvažovat i pro situaci České republice.

Koncept definuje antibiotický program pro veterinární praxe jako aktivity, které podnikají veterinární lékaři jako jedinci a veterinární profese jako celek k zachování účinnosti a dostupnosti antimikrobních léčiv a to pečlivým dohledem nad nimi a odpovědným postupem v procesu přijímání lékařských rozhodnutí, přičemž je zohledněno zajištění ochrany zdraví zvířat, zdraví veřejnosti a ochrana životního prostředí.

**Koncept antibiotického program pro veterinární praxe zahrnuje :**

* péči o zdraví a dobré životní podmínky zvířat prováděním vhodných intervencí v oblasti prevence a řízení rizik pro zdraví a dobré životní podmínky zvířat, které brání vzniku a rozvoji běžně se vyskytujících onemocnění,
* využívání na důkazech založeného přístupu při přijímání rozhodnutí o použití antimikrobních léčiv,
* používáním léčiv způsobem, který je uvážlivý a vede efektivně k co nejmenší spotřebě antimikrobních léčiv,
* průběžné hodnocení výsledků léčby a
* zohlednění reálných finančních, časových a dalších relevantních možností chovatele.

Pro antibiotický program pro veterinární praxe v podmímkách České republiky bude třeba nadefinovat standardy a měřitelné ukazatele, podobně, jak byly definovány v humánní medicíně, kde byl jako výstup národního akčního plánu 2009-2011 definován “Antibiotický program nemocnice”, dostupný zde: <http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/28_2019/02_unor/55_58_ATB.pdf>

Jako výchozí material pro definování standardu antibiotického programu pro veterinární praxe lze opět vycházet z programu AVMA, který standardy definuje následujícím způsobem:

**1. Závazek k plnění programu**

* Na plnění antibiotického programu se podílí všichni zaměstnanci veterinární praxe a příslušné zůčastněné strany.
* Je k dispozici dokumentace (předpisová - např. cíle, postupy - a záznamová), která vede a motivuje k přístupu, který upřednostňuje prevenci onemocnění a odpovědnosti za uplatňování tohoto přístupu a která dále vede a motivuje k optimalizaci předepisováví, používání a výdeje antimikrobních léčiv a dohledem na těmito činnostmi.
* Jsou stanoveny případy s vysokou mírou priority, které jsou často léčeny antimikrobními léčivy a kterým má být v antibiotickém program věnována zvláštní pozornost.
* Jsou systematicky hodnoceny výsledky léčby antimikrobiky.
* Jsou stanoveny osoby, které odpovídají za plnění antibiotického programu a které plnění program řídí.

**2. Zavádění a uplatňování systému veterinární péče v souladu s principem “prevence je lepší než léčba” zejména pro často se vyskytující onemocnění**

* Určení překážek pro zlepšení prevence onemocnění.
* Práce s klienty zaměřená na přijímání přístupů a opatření v oblasti prevence a řízení s cílem minimalizace potřeby použití antimikrobních léčiv. Tyto přístupy a opatření zahrnují oblast chovu zvířat a péče o zvířata,zoohygienické podmínky, biologickou bezpečnost, kontrolu infekcí, výživu a vakcinační programy.
* Zvážovat možnost použití alternativních přípravků k antimikrobikům

**3. Odpovědný a uvážlivý výběr a použití antimikrobních léčiv**

* Určení překážek pro řádné předepisování a používání antimikrobních léčiv
* Využívání na důkazech založeného přístupu pro stanovení lékařské diagnózy a rozhodnutí zda je použití antimikrobního léčiva skutečně indikováno.
* Informovaný výběr nejvhodnějšího antimikrobního léčiva a způsobu jeho použití (dávkovací režim – dávka-frekvence-délka podání při zvoleném způsobu podání).
* Využívání příslušných veterinárních doporučených postupů pro odpovědné používání léčiv.
* Hodnocení výsledků použití antimikrobních léčiv.

**4. Hodnocení podmínek (praxí / návyků) používání antimikrobních léčiv**

* Podpora vývoje program hodnocení předepisování, výdeje a používání antimikrobních léčiv na úrovni veterrinární praxe a na vyšších (agegovaných) úrovních.
* Poskytování zpětné vazby veterinárním lékařům.
* Podpora analýzy a sdílení údajů o používání antimikrobních léčiv, při zachování soukromí veterinárích lékařů a jejich klientů.
* Zapojení klientů do určení překážek k uplatňování antibiotického program a do hodnocení způsobu, jakým jsou antimikrobní léčiva používána a dalších prvků souvisejícch s uchováváváním a používáním antimikrobních léčiv.

**5. Vzdělávání a budování znalostí a zkušeností**

* Vyčlenit zdroje a podporovat rozvoj znalostí a praktických zkušeností s uplatňováním antibiotického programu.
* Aktualizovat opatření a přístupy k prevenci onemocnění, používání alternativ k antimikrobním léčivům a k výběru a používání antimikrobních léčiv.
* Kriticky posoudit a následně uplatňovat příslušné doporučené postupy pro použité antimikrobik.
* Poskytovat klientům údaje o antibiotickém programu, včetně situací, kdy použití antimikrobních léčiv není potřeba.
* Podporovat výzkum v oblasti používání antimikrobních léčiv a antimikrobní rezistence.

**1.4.3 Návrh možného přístupu k „antimicrobial stewardship“ v podmínkách České republiky**

Návrh rámcového konceptu bude nutné představit Komoře veterinárních lékařů a dalším zainteresovaným stranám (např. Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně) s cílem osvojení si konceptu, jeho rozpracování a postupného zavádění jak do veterinární praxe v ČR, tak do vzdělávacích programů (vysoké a potenciálně i střední veterinární školy).

Kromě Komory veterinárních lékařů bude vhodné oslovit i jednotlivé odborné veterinární společnosti, které v České republice působí (drůbež, prasata, přežvýkavci, koně, zvířata chovaná v zájmových chovech, ryby).

Dále je vhodné uvažovat o oslovení výzkumných pracovišť – přinejmenším ústavů, které se zabývají výzkumem v oblasti zdraví a dobrých životních podmínek zvířat a které působí jako rezortní výzkumné ústavy;

Ve spolupráci s výše uvedenými pracovišti bude vhodné vypracovat prováděcí a návazné dokumenty a postupy, jako např.

* Vypracovat koncept „Antibiotického programu pro veterinární praxe“ s ohledem na konkrétní podmínky v České republice – definovat soubor standardů a měřitelných ukazatelů (strukturálních indikátorů) tak, aby odpovídaly reálným potřebám a podmínkám v České republice
* Vypracovat kontrolní listy pro jednotlivé typy praxí,
* Vypracovat doporučené postupy pro jednotlivé cílové druhy a indikační oblasti a tto aktualizovat,
* Určit případy, ve kterých nemají být použita antimikrobní léčiva,
* Stanovit zvláštní postupy s ohledem na přípravy s indikačním omezením, používání antimikrobních léčiv pro účely prevence a metafylaxe,
* Vypracovat komunikační strategii pro odbornou a laickou veřejnost.
* Posílit výzkumné aktivity v oblastech, které mohou mít příznivý vliv například na zlepšení zdravotního stavu zvířat (prevence), na dostupnost vhodných alternativ k antimikrobním léčivům, či optimalizaci používání antimikrobik;

Dále bude vhodné uvažovat o přípravě podobného návazného konceptu zaměřeného na chovatele (chovatelské svazy, zemědělské školy, výzkumná pracoviště) – „Antibiotický program pro chovatele“. Kdy by mělo být zváženo propojení obou systému a jejich návaznost tak, aby byly vhodně definovány role obou skupin klíčových pro odpovědné používání antimikrobik.

Problematika by měla být zařazena na jednání Pracovní skupiny pro antimikrobika a Komora veterinárních lékařů by měla být požádána o osvojení si konceptu „Antibiotického programu“.

## Rezistence k antimikrobikům u *Escherichia coli* veterinárního původu v ČR (2017–2019) ve vztahu ke spotřebám antimikrobik

Prátová H1, Pokludová L1, Černý T2, Kucharovičová I3

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

2Státní veterinární ústav Praha

3Státní veterinární ústav Jihlava

Rezistence k antimikrobikům u bakterií patří k závažným problémům současného světa. Časté používání či nadužívání antimikrobik vytváří silný selekční tlak, který zásadně ovlivňuje evoluci bakteriálních genomů a vede ke vzniku a rozšíření sekundární rezistence bakterií k antimikrobikům. Selekční tlak antimikrobik zároveň vytváří prostředí, ve kterém jsou změny v genomech bakterií udržovány. V důsledku dochází k postupnému zvyšování diverzity a komplexity oblastí multirezistence a k rozšíření mobilních genetických elementů nesoucích tyto oblasti multirezistence (Gillings, 2013). Pravidelná sledování spotřeb antimikrobik a surveillance rezistence k antimikrobikům (AMR) jsou důležitá pro nastavení co nejrelevantnějších podmínek pro kontrolu a omezování rozšiřování AMR, prospěšnost sledování a srovnání takových dat však spočívá i v získání přehledu k možnostem léčby bakteriálních infekcí.

**1.5.1 Programy monitoringu rezistencí na území ČR, výběr sledovaného mikroorganizmu**

V současné době v České republice v oblasti veterinární medicíny jsou prováděny dva nezávislé a obsahově odlišné programy surveillance rezistence k antimikrobikům – Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů a Harmonizovaný monitoring rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin a z potravin. První jmenovaný program surveillance je koncipován jako pasivní monitoring, v rámci kterého je sledována rezistence k antimikrobikům u izolátů vybraných bakteriálních druhů z případů onemocnění u potravinových druhů zvířat (Nedbalcová et al., 2015). Druhý jmenovaný program surveillance je naopak koncipován jako aktivní monitoring, v rámci kterého je sledována rezistence k antimikrobikům u vybraných původců zoonóz (*Salmonella* spp. a *Campylobacter* spp.) a komenzálních izolátů *Escherichia coli* ze zdravých zvířat, přičemž součástí tohoto programu je i selektivní detekce klinicky a epidemiologicky významných beta-laktamáz: karbapenemáz, širokospektrých beta-laktamáz (ESBL, „extended-spectum beta-lactamases“) a AmpC beta-laktamáz u *Escherichia coli* (Evropská komise, 2013).

V následujícím textu jsou prezentovány výsledky minimálních inhibičních koncentrací (MIC) antimikrobik u izolátů *Escherichia coli* získaných z klinicky nemocných zvířat v rámci Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů a u izolátů *E. coli* získaných z klinicky zdravých zvířat v rámci Harmonizovaného monitoringu rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin a z potravin. *Escherichia coli* patří k nejstudovanějším bakteriálním druhům. Vyskytuje se v gastrointestinálním traktu prakticky všech teplokrevných živočichů, kde jakožto komenzální druh tvoří přirozenou složku střevního mikrobiomu, a proto je považována za vhodný indikátor selekčního tlaku antimikrobik nejen u potravinových zvířat, ale i v dalších sektorech. Druh *E. coli* zahrnuje také oportunně patogenní i patogenní kmeny, které se liší od komenzálních kmenů získáním faktorů virulence a které mohou vyvolat závažné intestinální i extraintestinální infekce u člověka a zvířat. *Escherichia coli* také představuje rezervoár genů rezistence k antimikrobikům, které mohou negativně ovlivnit klinický výsledek léčby infekcí jednak v humánní, ale i veterinární medicíně. Rozšíření rezistence k antimikrobikům u *E. coli* je úzce spjato s horizontálním přenosem genů rezistence, ve kterém může *E. coli* jednak jako recipient přijímat geny rezistence a jako donor geny rezistence předávat do příbuzných či méně příbuzných druhů bakterií (Poirel et al., 2018).

## 1.5.2. Laboratorní metody a analýza dat

V rámci Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů jsou izoláty získávány z kura domácího, prasat a skotu. Monitoring je koncipován jako pasivní s tím, že výběr testovaných izolátů je prováděn zúčastněnými laboratořemi Státních veterinárních ústavů Jihlava, Praha, Olomouc v rámci bakteriologického vyšetření vzorků zaslaných privátními zadavateli za účelem detekce bakteriálního původce onemocnění. Zařazení izolátů je prováděno podle předem daného jednotného schématu a je zadavatelům hrazeno z prostředků státního rozpočtu (Nedbalcová et al., 2015, Jeřábková et al., 2020). Vizuálně suspektní kultury bakteriálních původců zařazených do monitoringu (Nedbalcová et al., 2015) jsou dále identifikovány pomocí hmotnostního spektrometru Microflex LT (Bruker Daltonics, Německo) s iontovým zdrojem microSCOUT a analyzátorem doby letu TOF ve spojení se softwarovým systémem MALDI BioTyper (Bruker Daltonics, Německo) a flexControl V3.4 (Bruker Daltonics, Německo). Pro účely tohoto funkčního úkolu jsou dále sledovány pouze patogenní izoláty *Escherichia coli*. Nekontaminované, verifikované monokultury *Escherichia coli* jsou subkultivovány na neselektivních kultivačních médiích (Columbia a Krevní agar (Oxoid, Velká Británie)) a inkubovány po dobu 20±2 h při 37±1 °C. Nárůst takto připravených bakteriálních kultur je dále použit pro testování antimikrobiální rezistence.

Toto testování je prováděno stanovením minimální inhibiční koncentrace antimikrobiálních látek, jejichž výčet je předem stanoven (Nedbalcová et al., 2015). Vlastní stanovení minimálních inhibičních koncentrací je prováděno mikrodiluční metodou (EN ISO 20776-1:2019) (International Organisation for Standardisation, 2019) na předplněných hlubokozmrazených (-70 °C) mikrotitračních deskách: Set pro stanovení MIC pro růstově nenáročné gramnegativní bakterie (LabMediaServis, Česká republika). Při testováni je postupováno podle publikované metody (Nedbalcová et al., 2014) takto: Z nárůstu kultury na neselektivním kultivačním médiu je odebráno 3–5 kolonií a resuspendováno v destilované vodě do zákalu 0,5 McFarland. Z této suspenze je přenesen 1 ml do 9 ml sterilního fyziologického roztoku. Po promíchání je následně přeneseno 5 µl vzniklé suspenze do 100 µl kationtově upraveného Müller-Hinton bujónu, kterými je předem naplněna každá z jamek příslušné mikrotitrační desky. Takto inokulace je prováděna multikanálovou pipetou nebo replikátorem. Inokulované desky jsou inkubovány 20±2 h při 35±1 °C aerobně. Poté jsou na deskách vizuálně detekovány koncové body růstu a stanoveny MIC antimikrobiálních látek (EN ISO 20776-1:2019) (International Organisation for Standardisation, 2019). U každé z testovaných desek je testována hustota inokula tak, aby byla v požadovaném rozsahu 2–8 x 105 CFU/ml. V průběhu testování izolátů je prováděno souběžné testování kontrolního kmene *Escherichia coli* ATCC 25922 s frekvencí stanovenou na základě aktuálně plněných parametrů kontroly kvality (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2013).

V rámci Harmonizovaného monitoringu rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin a z potravin je postup izolace komenzálních *Escherichia coli* založen na modifikaci platné normy pro stanovení počtu β-glukuronidázapozitivních *Escherichia coli* v potravinách (EN ISO 16649-1:2018) (International Organisation for Standardisation, 2018). Nejprve je provedena neselektivní inokulace 1 g obsahu slepého střeva na selektivní kultivační médium pro detekci *Escherichia coli* TBX (Tryptone Bile X-glucuronide Medium**,** Oxoid, Velká Británie). Takto inokulované médium je inkubováno 20±2 h při 44±0,5 °C aerobně. Po proběhlé inkubaci je izolována jedna náhodně vybraná typická kolonie (tyrkysově zbarvená, vypouklá) a subkultivuje se na neselektivním chromogenním agaru (URIselect4, Bio-RAD, Francie), který se inkubuje 20±2 h při 37±1 °C aerobně. *Escherichia coli* na tomto médiu vyrůstá v charakteristicky červeně zbarvených hlenovitých koloniích.

Izolace *Escherichia coli* produkující ESBL, AmpC a karbapenemázy z obsahu slepých střev je prováděna podle harmonizované metodiky publikované na webových stránkách Evropské referenční laboratoře pro antimikrobiální rezistenci (Hasman et al., 2019). Postup je založen na primárně neselektivním pomnožení vzorku 1 g obsahu střeva v 9 ml pufrované peptonové vody (Oxoid, Velká Británie) po dobu 20±2 h při 37±1 °C aerobně s následným vyočkováním na pevné selektivní chromogenní půdy s obsahem cefalosporinu třetí generace nebo karbapenemového antibiotika.

Pro selektivní detekci *Escherichia coli* produkujících ESBL a AmpC je povedeno vyočkování 10 µl pomnožené peptonové vody na povrch MacConkey agaru No. 3 (Oxoid, Velká Británie) s obsahem 1 mg/l cefotaximu (sodná sůl cefotaximu, Sigma Aldrich, Německo). Takto inokulované médium je inkubováno 20±2 h při 44±0,5 °C aerobně. Po proběhlé inkubaci jsou izolovány maximálně tři náhodně vybrané kolonie typického růstu (neprůhledné purpurově červené, hlenovité kolonie) a subkultivovány opakovaně na stejném selektivním agaru s obsahem cefotaximu a opět inkubovány po dobu 20±2 h při 44±0,5 °C aerobně. Po provedené inkubaci je nejméně jedna charakteristická kolonie dále subkultivována na neselektivním chromogenním agaru (URIselect4, Bio-RAD, Francie) a dále inkubována 20±2 h při teplotě 37±1 °C aerobně. Následně je provedena kontrola nárůstu vizuálně charakteristických kolonií *Escherichia coli*.

Pro selektivní detekci *Escherichia coli* produkujících karbapanemázy je po společném neselektivním pomnožení v pufrované peptonové vodě pro další krok použito komerční selektivní médium CHROMID CARBA SMART (bioMérieux, Francie) s dvěma odděleným segmenty pro detekci odlišných typů karbapenemáz. Na povrch obou segmentů je naočkováno 10 µl pomnožené peptonové vody. Takto inokulované médium je inkubováno 20±2 h při 37±1 °C aerobně. Po proběhlé inkubaci je z každého segmentu izolována jedna náhodně vybraná kolonie typického růstu (červené až oranžovočervené, hlenovité) a ty jsou dále subkultivovány na neselektivním chromogenním agaru MacConkey agar No. 3 (Oxoid, Velká Británie) bez obsahu antibiotika a opět inkubovány po dobu 20±2 h při 37±1 °C aerobně. Následně je provedena kontrola nárůstu vizuálně charakteristických kolonií *Escherichia coli*.

Růstové vlastnosti a vhodnost použitých selektivních kultivačních médií je před použitím ověřena podle validačních protokolů publikovaných na webových stránkách Evropské referenční laboratoře pro antimikrobiální rezistenci (Hasman et al., 2015, Hendriksen et al., 2017).

Identifikace vizuálně charakteristických bakteriálních kultur, které jsou izolovány v posledních krocích všech výše popsaných detekčních metod na neselektivních chromogenních agarech (MacConkey agar No. 3, URIselect4) je provedena pomocí hmotnostního spektrometru Microflex LT (Bruker Daltonics, Německo) s iontovým zdrojem microSCOUT a analyzátorem doby letu TOF ve spojení se softwarovým systémem MALDI BioTyper (Bruker Daltonics, Německo) a flexControl V3.4 (Bruker Daltonics, Německo). Pouze nekontaminované bakteriální monokultury verifikované metodou MALDI-TOF jako *Escherichia coli* jsou dále subkultivovány na Columbia agaru (Oxoid, Velká Británie) a inkubovány po dobu 20±2 h při 37±1 °C. Nárůst takto připravené bakteriální kultury je dále použit pro testování antimikrobiální rezistence.

Toto testování je prováděno stanovením minimální inhibiční koncentrace antimikrobiálních látek v rozsahu uvedeném legislativou (Evropská komise, 2013). Vlastní stanovení minimálních inhibičních koncentrací je prováděno mikrodiluční metodou (EN ISO 20776-1:2019) (International Organisation for Standardisation, 2019) na mikrotitračních deskách Sensititre EUVSEC a EUVSEC II (Thermo Scientific, USA). Při testováni je postupováno podle návodu výrobce (Thermo Scientific, 2018). Z nárůstu kultury na Columbia agaru je odebráno 3–5 kolonií a resuspendováno v destilované vodě do zákalu 0,5 McFarland. Z této suspenze je přeneseno 10 µl do kationtově upraveného Müller-Hinton bujónu, který je rozplněn autoinokulátorem (Thermo Scientific, USA) do příslušných mikrotitračních desek tak, aby v každé z jamek desky bylo 50 µl roztoku. Takto inokulované desky jsou inkubovány 20±2 h při 35±1 °C aerobně. Poté jsou na deskách vizuálně detekovány koncové body růstu a stanoveny MIC antimikrobiálních látek (EN ISO 20776-1:2019) (International Organisation for Standardisation, 2019). U každé z testovaných desek je testována hustota inokula tak, aby byla v požadovaném rozsahu 2–8 x 105 CFU/ml. S každou sérií testovaných izolátů je prováděno souběžné testování kontrolního kmene *Escherichia coli* ATCC 25922.

Do hodnocení minimálních inhibičních koncentrací byly zařazeny tyto soubory: i) izoláty *E. coli* z klinicky nemocných brojlerů kura domácího, prasat a telat získané v rámci Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů z let 2017–2019 („patogenní *E. coli*“), ii) izoláty *E. coli* ze slepých střev klinicky zdravých brojlerů kura domácího a prasat získané v rámci Harmonizovaného monitoringu rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin a z potravin z let 2017–2019 („komenzální *E. coli*“) a iii) izoláty *E. coli* produkující ESBL/AmpC beta-laktamázy ze slepých střev klinicky zdravých brojlerů kura domácího a prasat získané v rámci Harmonizovaného monitoringu rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin a z potravin z let 2017–2019. V rámci těchto programů surveillance nejsou u izolátů *E. coli* stanovovány faktory virulence, tudíž není znám patogenní potenciál získaných izolátů a rozdělení souborů na „patogenní“ a „komenzální *E. coli*“ je nutné interpretovat s určitou obezřetností. V následujícím textu toto rozdělení představuje praktický prostředek pro označení souborů *E. coli*. Celkové počty izolátů, jejich původ a rok izolace jsou sumarizovány v Tabulce 1. Seznam antimikrobik testovaných u příslušných souborů a hodnoty epidemiologické cut-off (ECOFF), které byly pro interpretaci MIC použity, jsou sumarizovány v Tabulce 2. Hodnoty MIC byly hodnoceny pomocí ECOFF dle EUCAST s několika výjimkami popsanými v Tabulce 2 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Hodnoty ECOFF definují MIC izolátů se získaným mechanizmem rezistence, který má fenotypový projev. Pomocí ECOFF jsou testované izoláty rozděleny na tzv. „wild-type“ (WT, bez konkrétního mechanizmu rezistence k danému antimikrobiku) a „non-wild-type“ (NWT, se získaným mechanizmem rezistence k danému antimikrobiku). Oproti interpretaci MIC pomocí klinických breakpointů nelze interpretaci dle ECOFF využít k predikci klinického výsledku léčby, protože do hodnoty ECOFF nejsou promítnuty např. výsledky klinických studií účinnosti, dávkování a cesta podání nebo farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti antimikrobik v daných druzích zvířat, a proto není vhodné pro kategorizaci izolátů používat kategorie citlivý, intermediární a rezistentní (Schwarz et al., 2010). Intervaly spolehlivosti (CI, „confidence intervals“) byly vypočítány Wilsonovou metodou jako 95 % binomické proporce (Sergeant, 2018). Ke zhodnocení statistické významnosti získaných dat byly provedeny chí-kvadrát test pomocí MS Excel, nebo Fisher’s exact test (Stangroom (2020). *p*-hodnota ≤ 0,05 byla považována za statisticky významnou.

Tabulka 1. Přehled analyzovaných patogenních a komenzálních izolátů *E. coli* a izolátů *E. coli* produkujících ESBL/AmpC beta-laktamázy (2017–2019).

| **druh zvířat** | **soubor bakteriía** | **rok izolace** | **n** | **zdroj izolátů** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **GITb** | **Orgányc** |
| brojleři | patogenní *E. coli* | 2018 | 124 | 0 | 124 |
| komenzální *E. coli* | 2018 | 189 | 189 | 0 |
| *E. coli* ESBL/AmpC | 2018 | 141 | 141 | 0 |
| prasata | patogenní *E. coli* | 2017+2019 | 223 | 141 | 82 |
| komenzální *E. coli* | 2017+2019 | 493 | 493 | 0 |
| *E. coli* ESBL/AmpC | 2017+2019 | 212 | 212 | 0 |
| telata | patogenní *E. coli* | 2017–2019 | 270 | 217 | 53 |

aizolátypatogenní a komenzální *E. coli* byly získány metodou neselektivní izolace (na kultivačních médiích bez obsahu antimikrobik), izoláty *E. coli* produkující ESBL/AmpC byly získány selektivní izolací na kultivačních médiích s cefotaximem (1 mg/l) - monitoring klinicky významných beta-laktamáz.

bPůvod vzorků - gastrointestinální trakt (GIT): střevo, tenké střevo, obsah slepého střeva, stěr ze střeva, rektální výtěr, trus, stěr z trusu.

cPůvod vzorků - orgány: orgány, stěr z orgánu, játra, slezina, vzdušné vaky, plíce, kloub, mízní uzlina, exsudát, výtěr z pochvy (kde relevantní pro daný druh zvířat).

Tabulka 2. Seznam antimikrobik testovaných u souborů patogenní a komenzální *E. coli* a *E. coli* produkující ESBL/AmpC beta-laktamázy a hodnoty ECOFF využité pro interpretaci MIC (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP), 2005, Beloeil et al., 2018, EUCAST).

| **skupina antimikrobik**a | **antimikrobikum** | **soubor *E. coli*** | | **ECOFF**  **NWT:  > (mg/l)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **patogenní** | **komenzální** |
| peniciliny | ampicilin | ● | ● | 8 |
| temocilin |  | **X** | 32b |
| peniciliny s inhibitorem beta-laktamáz | amoxicilin-kyselina klavulanová | ● |  | 8c |
| cefalosporiny I. generace | cefalotin | ● |  | 32 |
| cefamyciny | cefoxitin |  | **X** | 8 |
| cefalosporiny III. a IV. generace | ceftiofur | ● |  | 1 |
| cefotaxim | ● | **● X** | 0,25 |
| ceftazidim |  | **● X** | 0,5 |
| cefotaxim-kyselina klavulanová |  | **X** | 0,25 |
| ceftazidim-kyselina klavulanová |  | **X** | 0,5 |
| cefepim |  | **X** | 0,125 |
| cefchinom | ● |  | ND |
| karbapenemy | meropenem |  | ● **X** | 0,125 |
| imipenem |  | **X** | 0,5 |
| ertapenem |  | **X** | 0,064b |
| tetracykliny | tetracyklin | ● | ● | 8 |
| doxycyklin | ● |  | 4 |
| glycylcykliny | tigecyklin |  | ● | 1b |
| chinolony | kyselina nalidixová |  | ● | 16b |
| ciprofloxacin |  | ● | 0,064 |
| enrofloxacin | ● |  | 0,125 |
| marbofloxacin | ● |  | ND |
| inhibitory syntézy kyseliny listové | trimethoprim |  | ● | 2 |
| sulfamethoxazol |  | ● | 64 |
| sulfamethoxazol-trimethoprim | ● |  | 0,25 |
| amfenikoly | florfenikol | ● |  | 16 |
| chloramfenikol |  | ● | 16 |
| polymyxiny | kolistin | ● | ● | 2 |
| aminoglykosidy | apramycin | ● |  | 16d |
| gentamicin | ● | ● | 2 |
| makrolidy | azithromycin |  | ● | 16b |

ECOFF, epidemiologická cut-off; NWT, non-wild-type; ND, neurčeno. Tečkou jsou označena antimikrobika testovaná u jednotlivých souborů *E. coli*, **X** označuje antimikrobika, která jsou testována v rámci monitoringu klinicky významných beta-laktamáz (viz kap. 4.).

aToto rozděleníantimikrobik do skupin je využíváno při definování izolátů NWT ke třem a více antimikrobikům z různých skupin (odpovídá definici multirezistence dle Magiorakos et al. (2012).

bECOFF dle European Food Safety Authority (EFSA) (Beloeil et al., 2018).

cPro interpretaci MIC kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové byla použita ECOFF pro amoxicilin. Dle European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2019) lze pro kombinaci beta-laktamového antimikrobika a inhibitoru, který má nízkou nebo žádnou antimikrobiální účinnost, použít ECOFF původní látky.

dECOFF dle Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP) (2005).

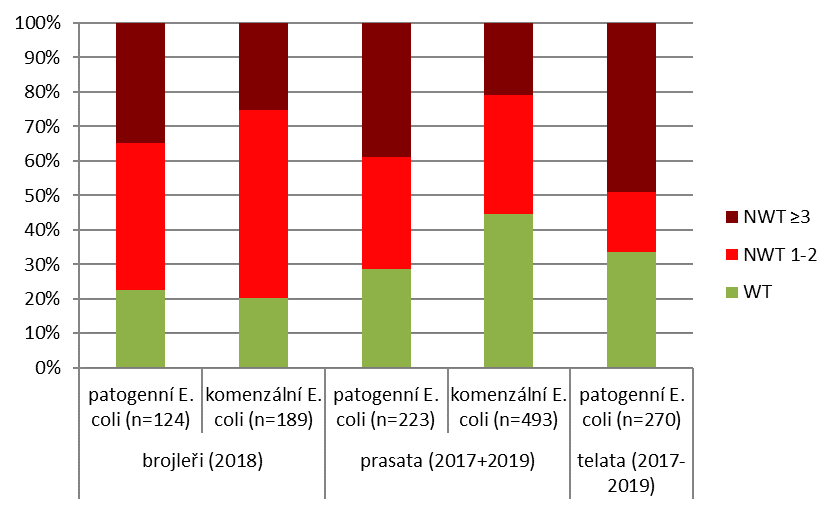
## 1.5.3. Prevalence non-wild-type fenotypu k antimikrobikům u patogenních a komenzálních izolátů *Escherichia coli* komentované ve vztahu ke spotřebám antimikrobik v ČR

V následujících podkapitolách jsou sumarizovány hodnoty MIC izolátů *E. coli*, které pocházely z nemocných a zdravých brojlerů (2018), nemocných a zdravých prasat (2017+2019, kumulativní data) a nemocných telat (2017–2019, kumulativní data).

### 1.5.3.1 *Escherichia coli* z brojlerů (2018)

V roce 2018 bylo získáno celkem 124 izolátů *E. coli* z orgánů nemocných brojlerů (dále jako „patogenní *E. coli*“) a 189 izolátů *E. coli* ze slepých střev zdravých brojlerů (dále jako „komenzální *E. coli*“). Celkem 28 patogenních (22,6 %, n = 124) a 38 komenzálních izolátů *E. coli* (20,1 %, n = 189) bylo WT ke všem testovaným antimikrobikům, což je srovnatelná prevalence v obou souborech. Ve srovnání s izoláty *E. coli* z prasat a telat byly tyto prevalence WT izolátů z brojlerů nejnižší (Obrázek 1). Zajímavé je, že u prasat je výrazně vyšší prevalence izolátů WT ke všem testovaným antimikrobikům: u souboru komenzálních *E. coli* celkem 221 izolátů (44,8 %, n = 493) a u souboru patogenních *E. coli* celkem 64 izolátů (28,7 %, n = 223) – podrobné vysvětlení viz v pasáži věnované izolátům z prasat (kap. 3.2). U souborů komenzální (n = 189) a patogenní (n = 124) *E. coli* z brojlerů se prevalence NWT fenotypu k jednomu nebo dvěma antimikrobikům ze stejných skupin, nebo dvěma antimikrobikům z různých skupin pohybovala mezi 42,7–54,5 %. Prevalence izolátů NWT ke třem a více antimikrobikům z různých skupin antimikrobik (odpovídá definici multirezistence dle Magiorakos et al. (2012)) u souboru komenzální *E. coli* dosáhla přibližně čtvrtiny (25,4 %, n = 189) a u souboru patogenních *E. coli* přibližně třetiny (34,7 %, n = 124) celkového počtu testovaných izolátů (Obrázek 1).

WT (zeleně) – izoláty *E. coli* WT ke všem testovaným antimikrobikům; NWT 1-2 (jasně červená) – izoláty *E. coli* NWT k jednomu nebo dvěma antimikrobikům ze stejné skupiny, nebo NWT ke dvěma antimikrobikům náležejícím do různých skupin; NWT ≥ 3 (tmavě červená) – izoláty *E. coli* NWT ke třem a více antimikrobikům náležejícím do různých skupin (odpovídá definici multirezistence dle Magiorakos et al. (2012)).



Obrázek . Procentuální zastoupení WT a NWT patogenních a komenzálních izolátů *E. coli* z brojlerů (2018), prasat (2017+2019) a telat (2017-2019).

U patogenních i komenzálních izolátů *E. coli* z brojlerů byla nejvyšší prevalence NWT fenotypu k chinolonům, konkrétně k enrofloxacinu bylo 73 NWT patogenních izolátů (58,9 %, n = 124), ke kyselině nalidixové 128 NWT komenzálních izolátů (67,7 %) a k ciprofloxacinu 139 NWT komenzálních izolátů (73,5 %, n = 189) (Tabulka 3). Prevalence NWT fenotypu k chinolonům u izolátů z brojlerů byly celkově vyšší ve srovnání s izoláty získanými z prasat nebo telat a mezi prevalencí NWT fenotypu k chinolonům u izolátů *E. coli* z brojlerů a z prasat či telat je statisticky významný rozdíl. V případě prevalence NWT fenotypu k fluorochinolonům u *E. coli* z brojlerů je nutné zdůraznit, že uvedená interpretace pomocí ECOFF nevypovídá o potenciálním klinickém výsledku léčby, ale o přítomnosti mechanizmů rezistence, které se projevují ve fenotypu. Při použití veterinárních klinických breakpointů (CBP) pro enrofloxacin by rozložení citlivosti u patogenních izolátů *E. coli* (n = 124) vypadalo následovně: 64 izolátů citlivých (51,6 %; CBP-C < 0,25 mg/l), 25 izolátů intermediárních (20,2 %; CBP-I = 0,5–1 mg/l) a 35 izolátů rezistentních (28,2 %; CBP-R > 2 mg/l) (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2015). Z praktického pohledu lze shrnout, že VLP obsahující enrofloxacin jsou indikovány[[2]](#footnote-2) pro léčbu infekcí vyvolaných *E. coli* s prokázanou *in vitro* citlivostí k léčivé látce v rozsahu MIC méně než nebo rovno 0,25 mg/l při zvážení klinického obrazu, terapeutické zkušenosti a možnosti zajistit koncentraci odpovídající nejméně 10 mg/kg ž.hm./den v rámci doporučeného dávkování. Interpretace pomocí ECOFF však upozorňuje na skutečnost, že u analyzovaných izolátů se vyskytují mechanizmy rezistence k chinolonům (Qnr proteiny, efluxní pumpy QepA a OqxAB, aminoglykosidová N-acetyltransferáza AAC(6‘)-Ib-cr), které zvyšují MIC chinolonů pouze mírně, ale při častém či opakovaném používání chinolonů mohou usnadňovat vznik klinické rezistence, která je spojena se vznikem mutací v cílových molekulách chinolonů, DNA gyráze a topoizomeráze IV (Ruiz, 2019). Prevalence NWT fenotypu k ciprofloxacinu byla z testovaných chinolonů nejvyšší, protože všechny doposud popsané mechanizmy rezistence včetně těch, které zvyšují MIC chinolonů pouze mírně, se projeví právě u tohoto antimikrobika. Kyselina nalidixová je považována za citlivý indikátor mutací v genech DNA gyrázy a topoizomerázy IV. Izoláty, které nesou jednu a více mutací v genech DNA gyrázy a/nebo topoizomerázy IV, mají MIC kyseliny nalidixové ≥ 32 mg/l (Cavaco and Aarestrup, 2009). I když nebyla provedena sekvenace příslušných genů topoizomeráz, na základě zjištěných MIC lze předpokládat, že jednu a více mutací v genech cílových molekul chinolonů pravděpodobně měly všechny komenzální izoláty *E. coli* NWT ke kyselině nalidixové (128 izolátů, 67,7 %, n = 189).

Tabulka 3. Rozložení MIC u patogenní a komenzální *E. coli* z brojlerů (2018). A) patogenní izoláty *E. coli* z orgánů brojlerů (n = 124), B) komenzální izoláty *E. coli* ze slepých střev brojlerů (n = 189).



ATM, antimikrobikum; WT, wild-type; NWT, non-wild-type; ND, neurčeno; CI, interval spolehlivosti 95 %; AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; KF, cefalotin; CTX, cefotaxim; CAZ, ceftazidim; EFT, ceftiofur; CEQ, cefchinom; MER, meropenem; TET, tetracyklin; DOX, doxycyklin; TGC, tigecyklin; NAL, kyselina nalidixová; CIP, ciprofloxacin; ENR, enrofloxacin; MAR, marbofloxacin; TMX, trimethoprim; SMX, sulfamethoxazol; SXT, sulfamethoxazol-trimethoprim; CHL, chloramfenikol; FFC, florfenikol; COL, kolistin; APR, apramycin; GEN, gentamicin; AZM, azithromycin.

Rozmezí testovaných koncentrací je vyznačeno bíle. Nejnižší hodnoty MIC v rámci těchto rozmezí odpovídají hodnotám MIC menším nebo rovným dané hodnotě. Naopak hodnoty MIC přesahující testované rozmezí koncentrací odpovídají hodnotám MIC vyšším, než jsou nejvyšší testované koncentrace v daném rozmezí. Hodnoty ECOFF jsou zobrazeny jako černé svislé čáry a rozdělují izoláty na „wild-type“ a „non-wild-type“.

aAMC, amoxicilin a kyselina klavulanová v poměru 2 : 1, zobrazeny jsou hodnoty MIC amoxicilinu,

bSXT, sulfamethoxazol a trimethoprim v poměru 19 : 1, zobrazeny jsou hodnoty MIC trimethoprimu.

Lze konstatovat, že hmotnostní objemy spotřeb (v tunách) fluorochinolony nezařadí do skupiny nejvíce podávaných antimikrobik (ani u drůbeže, ani u jiných cílových druhů). U drůbeže (obecně) by bylo, při znalosti dat o přesných spotřebách enrofloxacinu v rámci tohoto sektoru při srovnání skupin antimikrobik zřejmě vhodné používat zejména hodnotu tzv. frekvenčního indexu (tzv. animal treatment index - ATI vztaženou na populaci chovaných zvířat), kde by se promítly i frekvence podání (a celková délka expozice zvířat a jejich mikrobiomu účinku antimikrobika). Data, která by takový index umožnila stanovit, však nejsou v ČR doposud sbírána ani tímto způsobem analyzována. Využitelné by bylo i srovnání počtu definovaných denních dávek či definovaných dávek za léčebný kurz, kde z Tabulky 4 níže jsou dobře patrné rozdíly mezi jednotlivými antimikrobiky. Tyto výše uvedené proměnné (ATI, DDDvet a DCDvet) by následně bylo vhodné porovnat s příslušnými hodnotami pro další antimikrobika ve vztahu k enrofloxacinu. I při současném využití kvalifikovaných odhadů stratifikace spotřeb antimikrobik (data z roku 2016) je však patrná vysoká míra používání enrofloxacinu u drůbeže (viz procentuální poměry použití vycházející z údajů v tunách spotřebovaných antimikrobik u drůbeže).

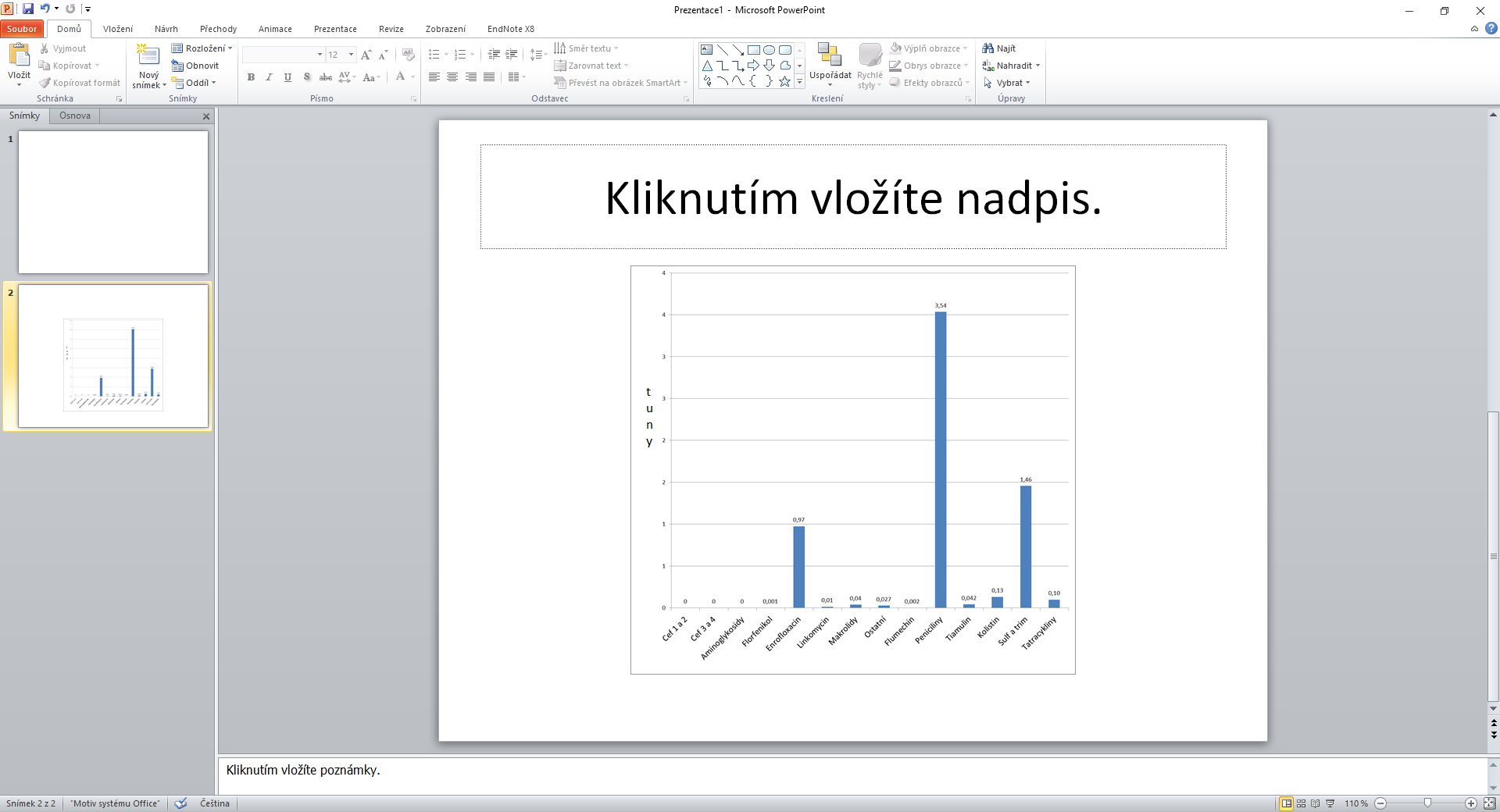
Tabulka 4. Přehled definovaných denních dávek pro brojlery kura domácího (DDDvet) a definovaných dávek za léčebný kurz (DCDvet), které byly konsensuálně stanoveny pomocí odvození z dávkovacích režimů 9 států EU dle EMA/224954/2016 (výběr léčivých látek dle registrovaných VLP dostupných na trhu v ČR v roce 2018).

| **Antimikrobikum** | **Cesta podání** | **DDDvet** | **DCDvet** | **Jednotka** | **Poznámka** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Amoxicilin | Perorálně | 16 | 74 | mg/kg ž.hm. | U řady VLP v ČR 20 mg/kg. ž.hm. |
| Chlortetracyklin | Perorálně | 30 | 196 | mg/kg ž.hm. | *U drůbeže v ČR příliš nevyužíván* |
| Kolistin | Perorálně | 5,1 | 27 | mg/kg ž.hm. | *U drůbeže v ČR příliš nevyužíván* |
| Doxycyklin | Perorálně | 15 | 61 | mg/kg ž.hm. | Vybrané indikace až 25 mg/kg ž.hm. |
| Enrofloxacin | Perorálně | 10 | 41 | mg/kg ž.hm. |  |
| Erythromycin | Perorálně | 20 | 82 | mg/kg ž.hm. | *U drůbeže v ČR raritní použití* |
| Fenoxymethylpenicilin | Perorálně | 17 | 84 | mg/kg ž.hm. |  |
| Florfenikol | Perorálně | 30 | 120 | mg/kg ž.hm. | *U drůbeže v ČR příliš nevyužíván* |
| **Linkomycin**  (se spektinomycinem) | Perorálně | 22 | 112 | mg/kg ž.hm. | DDD a DCD první uvedené látky, je-li  v kombinaci |
| **Spektinomycin**  (s linkomycinem) | Perorálně | 38 | 193 | mg/kg ž.hm. |
| Neomycin | Perorálně | 24 | 114 | mg/kg ž.hm. |  |
| Oxytetracyklin | Perorálně | 39 | 207 | mg/kg ž.hm. |  |
| **Sulfadiazin**  (s trimethoprimem) | Perorálně | 34 | 219 | mg/kg ž.hm. | DDD a DCD první uvedené látky, je-li  v kombinaci |
| **Sulfadimetoxin**  (s trimethoprimem) | Perorálně | 31 | 161 | mg/kg ž.hm. |
| **Sulafadimidin** + trimtehoprim | Perorálně | 25 | 150 | mg/kg ž.hm. |
| **Sulfamethoxazol** + trimethoprim | Perorálně | 29 | 98 | mg/kg ž.hm. |
| Sulfaclozin | Perorálně | 70 | 298 | mg/kg ž.hm. |  |
| Sulfadimidin | Perorálně | 182 | 675 | mg/kg ž.hm. | Jako individuální léčivá látka |
| Tiamulin | Perorálně | 23 | 88 | mg/kg ž.hm. |  |
| Tilmikosin | Perorálně | 18 | 53 | mg/kg ž.hm. | *U drůbeže v ČR minimální použití* |
| **Trimethoprim**  (se sulfonamidem) | Perorálně | 6,4 | 35 | mg/kg ž.hm. | DDD a DCD první uvedené látky, je-li  v kombinaci |
| Tylosin | Perorálně | 81 | 342 | mg/kg ž.hm. |  |
| Tylvalosin | Perorálně | 25 | 75 | mg/kg ž.hm. | *U drůbeže v ČR raritní použití* |

V případě použití enrofloxacinu u produkční kategorie brojlera kura domácího se jedná o použití nejčastěji v prvních dnech života, kdy jsou ošetřováni brojleři hmotnostních kategorií přibližně 50–100 g (dle délky podání), s předpokladem doporučené dávky 10 mg/kg ž.hm./den, podáním nejčastěji 3–5 dnů. U používání penicilinů se jedná o dávky u fenoxymethylpenicilinu (13,5–20 mg/kg ž.hm./den a tedy DDDvet 17 mg/kg ž.hm. a to po dobu 5 dnů, což se odrazí v DCDvet 84 mg/kg ž.hm. (indikace je *Clostridium perfringens* nekrotické enteritidy, a tudíž vyšší věk i hmotnost léčených jedinců), přičemž pro amoxicilin je počítáno s DDDvet 16 mg/kg ž.hm. s podáváním přibližně 4–5 dnů v průměru, tj. DCDvet 74 mg/kg ž.hm. na rozličné indikace, kde lze tedy počítat i s vyššími hmotnostními kategoriemi léčených jedinců). V případě sulfonamidů bychom museli mít přehled o konkrétních používaných VLP, je využívána kombinace sulfamethoxazol a trimethoprim (DDDvet 29 sul a 6,4 trim) pro léčbu, prevenci či metafylaxi bakteriálních onemocnění (s částečným vykrytím i protozoí), případně jiné samostatné sulfonamidy (indikace protozoární spíše než antibakteriální).

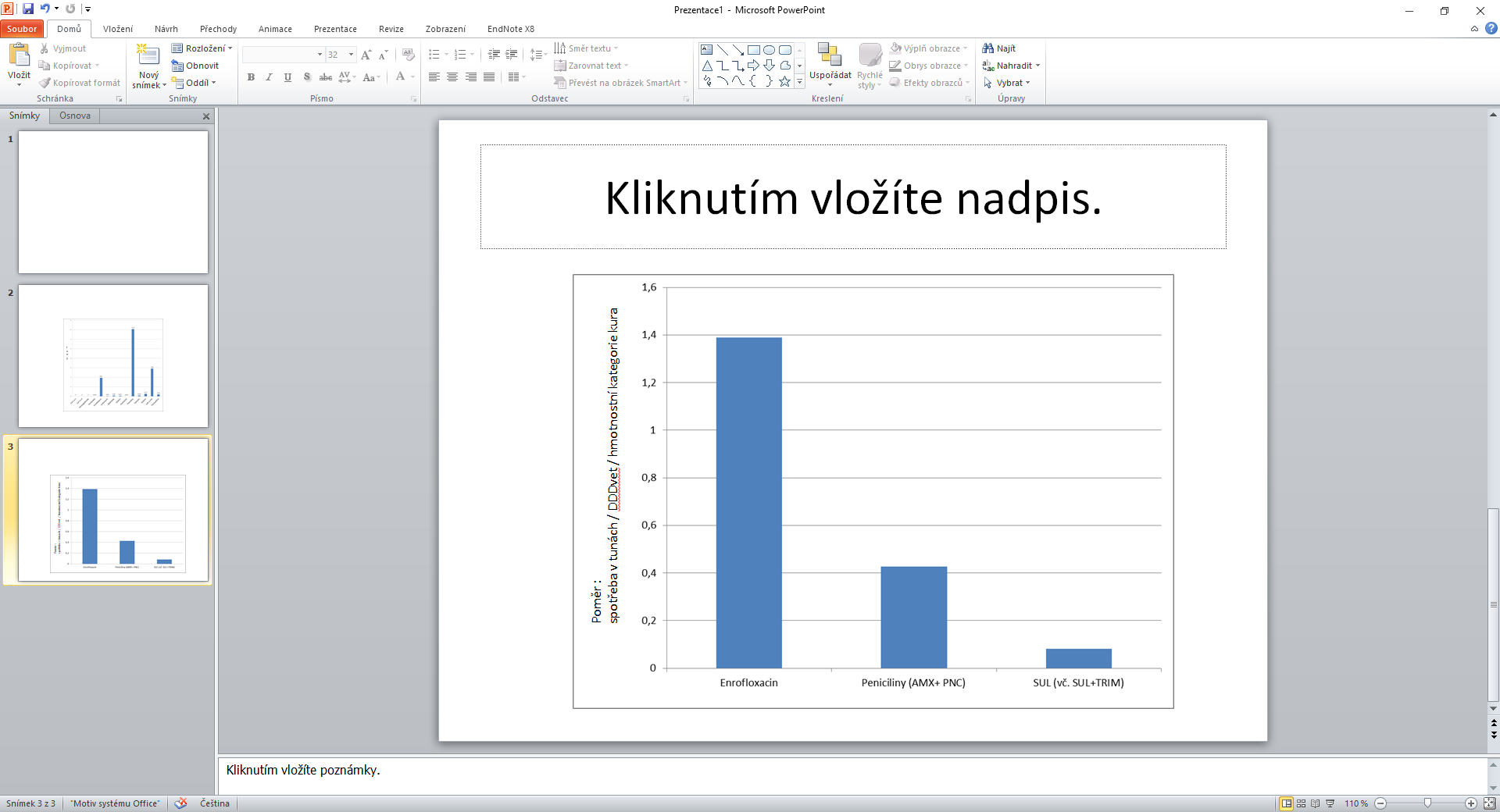
Pokud bychom tedy uvedli používání u kura graficky jako zobrazení hmotnostních objemů (tuny), byla by reflexe spotřeb a používání těchto 3 nejvíce podávaných skupin (fluorochinolony = enrofloxacin; peniciliny = amoxicilin + fenoxymethylpenicilin; sulfonamidy, případně sulfonamidy a trimethoprim) a dalších skupin antimikrobik používaných v menším rozsahu u drůbeže, jak ji ukazuje Obrázek 2 (Kalkulace vycházejí z kvalifikovaných odhadů v rámci projektu stratifikace spotřeb veterinárních antimikrobik , data 2016, ČR):

Obrázek 2. Spotřeby antimikrobik u kura domácího (hmotnostní objemy, v tunách) (2016, ČR).



Pokud bychom se zaměřili na zohlednění DDDvet a hmotnostních kategorií dle předpokládaného obvyklého věku používání u brojlerů kura domácího ve vztahu k výše uvedeným spotřebám v tunách, Obrázek 3 pro tři nejvíce používané skupiny znázorňuje přeskupení v pořadí reflektující míru používání.

Obrázek 3. Spotřeba nejčastěji používaných antimikrobik u kura domácího získaná přepočtem z hmotnostního objemu v tunách se zohledněním DDDvet a hmotnostních kategorií předpokládaného obvyklého věku používání u brojlerů kura (2016, ČR).



AMX, amoxicilin; PNC, penicilin; SUL, sulfonamid; TRIM, trimethoprim.

Prevalence NWT fenotypu k jednotlivým antimikrobikům byly u patogenních i komenzálních *E. coli* z brojlerů kura domácího srovnatelné. U obou souborů komenzálních (n = 189) a patogenních (n = 124) izolátů *E. coli* byla dále zjištěna vysoká prevalence (20,1–40,7 %) NWT fenotypu k ampicilinu, tetracyklinu, dále u jednotlivých souborů k doxycyklinu, potencovaným sulfonamidům nebo sulfamethoxazolu. Střední prevalence rezistence (15,3–18,5 %) NWT fenotypu byla pozorována ke kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové a k trimetoprimu u jednotlivých souborů. Tato zjištění korelují zároveň se skupinami antimikrobik u drůbeže často používanými. U ostatních testovaných antimikrobik (včetně antimikrobik s indikačním omezením a antimikrobik kriticky důležitých pro humánní medicínu - cefalosporinů III. generace, meropenemu, kolistinu, tigecyklinu) byla zjištěna nízká a velmi nízká prevalence NWT fenotypu (0-2,4 %) u komenzální i patogenní *E. coli*. Prevalence NWT fenotypu k těmto antimikrobikům (s výjimkou výše zmíněných chinolonů) byly u souborů z brojlerů nižší než u souborů *E. coli* z prasat a telat (Tabulka 3). U čtyř antimikrobik z pěti testovaných u obou souborů (AMP, CTX, GEN, COL) nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v prevalenci NWT fenotypu mezi souborem komenzálních a patogenních. Rozdíl v prevalenci NWT fenotypu k tetracyklinu u patogenních a komenzálních izolátů *E. coli* byl statisticky významný, přičemž vyšší prevalence NWT fenotypu byla zaznamenána u patogenních *E. coli* (34,7 %, n = 124).

Přibližně třetina patogenních (36; 29,0 % n = 124) a komenzálních (69; 36,5 %; n = 189) izolátů z brojlerů kura domácího byla NWT k jednomu nebo dvěma antimikrobikům náležejícím do stejné skupiny, nejčastěji k chinolonům (22 patogenních a 60 komenzálních). Ke dvěma antimikrobikům z různých skupin bylo NWT 17 patogenních a 34 komenzálních izolátů. Izolátů, které vykazovaly NWT fenotyp ke třem a více antimikrobikům náležejícím do různých skupin (odpovídá definici multirezistence dle Magiorakos et al. (2012)) bylo 43 patogenních (34,7 %, n = 124) a 48 komenzálních (25,4 %, n = 189). Celkem 40 izolátů patogenní a 67 izolátů komenzální *E. coli* vykazovalo NWT fenotyp k ampicilinu a chinolonům – buď pouze k těmto dvěma antimikrobikům/skupinám antimikrobik (3 patogenní a 24 komenzálních), anebo v kombinacích s potencovanými sulfonamidy (19,4 % patogenních, n = 124) nebo samostatným sulfamethoxazolem (18,0 % komenzálních*,* n = 189) a trimetoprimem (16,4 % komenzálních), tetracykliny (16,1 % patogenních a 14,8 % komenzálních), amoxicilin-klavulanátem (12,1 % patogenních), cefalosporiny I. (1,6 % patogenních) a III. generace (1,6 % patogenních k cefotaximu, 2,4 % patogenních k ceftiofuru), amfenikolům (2,4 % patogenních a 1,6 % komenzálních), gentamicinu (1,6 % patogenních izolátů *E. coli* a 2,1 % komenzálních) nebo azithromycinu (0,5 % komenzálních izolátů *E. coli*). Dále byly zaznamenány celkem dva izoláty patogenní *E. coli*, které podle svého profilu NWT (AMP-CTX) patřily mezi suspektní producenty širokospektrých beta-laktamáz nebo AmpC beta-laktamáz. U souborů patogenních a komenzálních *E. coli* z brojlerů bylo zaznamenáno celkem 30 a 31 různých profilů NWT fenotypu.

U izolátů komenzálních *E. coli* získaných v letech 2014 a 2016 byly zjištěny srovnatelné výsledky prevalence NWT fenotypu k testovaným antimikrobikům jako u izolátů z roku 2018. Naopak u patogenní *E. coli* byly srovnatelné výsledky z let 2018 a 2019. V roce 2017 byla zachycena vyšší prevalence NWT fenotypu ke kombinaci amoxicilinu s kyselinou klavulanovou (49 izolátů, 45,0 %), cefalosporinům III. generace (cefotaxim – 16 NWT izolátů, 14,7 %; ceftiofur 11 NWT izolátů, 10,1 %) a gentamicinu (15 izolátů, 13,8 %, n = 109) ve srovnání s roky 2018 a 2019 (Tabulka 5). Veterinární léčivé přípravky s obsahem kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové či cefalosporinů III. generace nejsou pro použití u brojlerů v současné době v ČR registrovány. Ze skupiny aminoglykosidů je pro použití u brojlerů registrován pouze VLP obsahující neomycin (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL)). U výsledků pro amoxicilin a kyselinu klavulanovou lze vyslovit hypotézu, že i přes skutečnost, že u VLP obsahujících tuto fixní kombinaci byl cílový druh kura domácího vyjmut a po roce 2004 se tak minimalizovalo podání této kombinace především u produkční kategorie brojlerů, je možné, že v rámci režimu „off label“ podání bylo toto (nejen v rámci ČR) do jisté míry zachováno u rodičovských případně prarodičovských hejn, odkud pocházeli brojleři. U cefalosporinů III. generace je možnou hypotézou fakt, že zejména v zahraničních chovech byly cefalosporiny III. generace podávány *in ovo* brojlerům či subkutánně jednodenním kuřicím. Tato praxe vedla selekci *E. coli* rezistentní k cefalosporinům III. generace (Baron et al., 2014). U izolátů patogenní *E. coli* nebyly stanoveny konkrétní geny rezistence, nebyla provedena typizace plazmidů a izolátů *E. coli*, nicméně geny širokospektrých beta-laktamáz nebo beta-laktamáz AmpC kolokalizované s dalšími geny rezistence (včetně genů rezistence k fluorochinolonům, např. plazmidy IncX3: *bla*SHV-12, *qnrS1*) na plazmidech u *E. coli* izolované z gastrointestinálního traktu brojlerů byly popsány v Itálii (Apostolakos et al., 2020). I s ohledem na zmíněnou studii z Itálie lze předpokládat, že na vyšší prevalenci NWT fenotypu k beta-laktamovým antimikrobikům se mohl částečně uplatnit princip ko-selekce rezistence. Bakteriální linie nesoucí geny rezistence k různým antimikrobikům, ale i např. dezinfekčním látkám, těžkým kovům a dalším, lokalizované na jedné molekule mobilního genetického elementu (např. plazmidu) jsou po expozici jednomu antimikrobiku selektovány a dochází u nich udržování genů rezistence k nepříbuzným antimikrobikům ve fyzické blízkosti na daném mobilním elementu (Gillings, 2013, Poirel et al., 2018).

Tabulka 5. Prevalence NWT fenotypu u patogenních a komenzálních izolátů *E. coli* z brojlerů. A) patogenní *E. coli* (2017-2019); B) komenzální *E. coli* (2014, 2016, 2018).

| **A)** | **NWT** | **2017** | | **2018** | | **2019** | | **B)** | **NWT** | **2014** | | **2016** | | **2018** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | n | % | n | % | n | % |  | n | % | n | % | n | % |
|  | AMP | 49 | 45,0 | 49 | 39,5 | 35 | 31,8 | AMP | 66 | 33,3 | 80 | 35,2 | 77 | 40,7 |
|  | AMC | 49 | 45,0 | 19 | 15,3 | 2 | 1,8 |  | CTX | 2 | 1,0 | 1 | 0,4 | 0 | 0 |
|  | KF | 6 | 5,5 | 3 | 2,4 | 0 | 0 |  | CAZ | 2 | 1,0 | 1 | 0,4 | 0 | 0 |
|  | CTX | 16 | 14,7 | 2 | 1,6 | 0 | 0 |  | MER | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | EFT | 11 | 10,1 | 3 | 2,4 | 1 | 0,9 |  | TET | 48 | 24,2 | 48 | 21,1 | 38 | 20,1 |
|  | TET | 42 | 38,5 | 43 | 34,7 | 30 | 27,3 |  | TGC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | DOX | 41 | 37,6 | 42 | 33,9 | 29 | 26,4 |  | NAL | 125 | 63,1 | 142 | 62,6 | 128 | 67,7 |
|  | ENR | 65 | 59,6 | 73 | 58,9 | 58 | 52,7 |  | CIP | 135 | 68,2 | 151 | 66,5 | 139 | 73,5 |
|  | SXT | 35 | 32,1 | 35 | 28,2 | 29 | 26,4 |  | TMP | 28 | 14,1 | 36 | 15,9 | 35 | 18,5 |
|  | FFC | 4 | 3,7 | 4 | 3,2 | 2 | 1,8 |  | SMX | 48 | 24,2 | 49 | 21,6 | 45 | 23,8 |
|  | COL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |  | CHL | 5 | 2,5 | 4 | 1,8 | 4 | 2,1 |
|  | APR | 3 | 2,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |  | COL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | GEN | 15 | 13,8 | 4 | 3,2 | 2 | 1,8 |  | GEN | 1 | 0,5 | 2 | 0,9 | 4 | 2,1 |
|  | počet izolátů | 109 |  | 124 |  | 110 |  |  | AZM | 0 | 0 | 1 | 0,4 | 1 | 0,5 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | počet izolátů | 198 |  | 227 |  | 189 |  |

AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; KF, cefalotin; CTX, cefotaxim; CAZ, ceftazidim; EFT, ceftiofur; MER, meropenem; TET, tetracyklin; DOX, doxycyklin; TGC, tigecyklin; NAL, kyselina nalidixová; CIP, ciprofloxacin; ENR, enrofloxacin; TMX, trimethoprim; SMX, sulfamethoxazol; SXT, sulfamethoxazol-trimethoprim; CHL, chloramfenikol; FFC, florfenikol; COL, kolistin; APR, apramycin; GEN, gentamicin; AZM, azithromycin.

### 1.5.3.2 *Escherichia coli* z prasat (2017+2019)

V následujících odstavcích jsou sumarizována kumulativní data minimálních inhibičních koncentrací *E. coli* izolované z nemocných prasat (dále jako „patogenní *E. coli*“) a ze zdravých prasat (dále jako „komenzální *E. coli*“) z let 2017 a 2019. V těchto letech bylo neselektivní izolací získáno celkem 223 izolátů patogenní *E. coli*, z toho 141 izolátů pocházelo z gastrointestinálního traktu a 82 izolátů z ostatních orgánů nemocných prasat. Z celkem 493 vzorků slepých střev zdravých prasat bylo získáno neselektivní izolací 493 izolátů komenzální *E. coli.* Celkem 64 izolátů patogenní (28,7 %, n = 223) a 221 izolátů komenzální *E. coli* (44,8 %, n = 493) bylo WT ke všem testovaným antimikrobikům. Ze všech třech druhů studovaných potravinových zvířat bylo nejvyšší procentuální zastoupení WT fenotypu ke všem antimikrobikům právě u izolátů komenzální *E. coli* z prasat a rozdíl v prevalenci WT izolátů byl statisticky významný (v rámci izolátů z prasat i z ostatních potravinových druhů zvířat). U obou souborů komenzální a patogenní *E. coli* byly srovnatelné prevalence NWT fenotypu k jednomu nebo dvěma antimikrobikům ze stejných skupin, nebo dvěma antimikrobikům z různých skupin (přibližně 30 %). Naopak rozdíl v prevalenci NWT ke třem a více antimikrobikům z různých skupin antimikrobik (odpovídá definici multirezistence dle Magiorakos et al. (2012)) u patogenní a komenzální *E. coli* byl statisticky významný, přičemž vyšší prevalence NWT ke třem a více antimikrobikům z různých skupin byla zjištěna u patogenních *E. coli* (39,0 %, n = 223) (Obrázek 1).

U patogenní *E. coli* izolované z prasat byla detekována vysoká prevalence NWT fenotypu (20,6–50,2 %, n = 223) k ampicilinu, tetracyklinům, potencovaným sulfonamidům, amoxicilinu-kyselině klavulanové a enrofloxacinu. U komenzální *E. coli* z prasat byly detekovány vysoké prevalence NWT fenotypu (27,2–40,0 %, n = 493) k tetracyklinu, ampicilinu a sulfamethoxazolu. Střední prevalence NWT fenotypu (18,9 %) byla k trimethoprimu u komenzální *E. coli*. U obou souborů byla prevalence NWT fenotypu k amfenikolům přibližně 6 %. Nízká a velmi nízká prevalence NWT fenotypu (0–4,9 %) byla zaznamenána u obou souborů k cefalosporinům vyšších generací, kolistinu a gentamicinu a u komenzálních izolátů *E. coli* též k meropenemu, tigecyklinu, kyselině nalidixové, ciprofloxacinu a azithromycinu (Tabulka 6). Pokud bychom se na tato data měli podívat optikou spotřeb antimikrobik, tak v hmotnostních objemech až do roku 2017 tvořily nejvyšší spotřeby tetracykliny (u prasat zejména chlortetracyklin, s postupným narůstajícím trendem spotřeb doxycyklinu). V roce 2018 poprvé spotřeby penicilinů (s nejvyšším podílem amoxicilinu) jsou vyšší než spotřeby tetracyklinů (v rámci sumárních spotřeb ČR, celkově), nicméně u prasat stále vysoce dominují tetracykliny. Sulfonamidy (včetně sulfonamidů s trimethoprimem) jsou třetí nejvíce používanou skupinou. Následují pleuromutiliny a makrolidy. Těchto pět antimikrobik tvoří z dlouhodobého hlediska největší část spotřeb antimikrobik u prasat v rámci hmotnostních objemů. V případě amoxicilinu v kombinaci s kyselinou klavulanouvou je u prasat registrována a používána tato kombinace i v perorální lékové formě (medikace napájecí vody). U enrofloxacinu a také u florfenikolu jsou k dispozici jak injekční, tak perorálně podávané VLP, ale míra jejich používání ve srovnání s první pěticí výše jmenovaných je nízká. Ze skupiny fluorochinolonů je registrován, ale u prasat používán ve velmi malé míře, také marbofloxacin. Perorálně podávaná antimikrobika tvoří až 90 % hmotnostních objemů všech u prasat podaných antimikrobik a jsou podávána nejčastěji v období odstavu, ale *de facto* jsou při výskytu onemocnění používána i u kategorií předvýkrmu a výkrmu. V rámci specifického projektu sledování používání antimikrobik na vybraných farmách prasat a projektu stratifikace byla však rovněž zaznamenána praxe používání injekčního ceftiofuru či makrolidů u selat (tulathromycin či tildipirosin, i když registrován je také gamithromycin). Injekčně podávaná VLP tvoří majoritu podání u prasnic a portfolio takto podávaných VLP zahrnuje prakticky celé spektrum skupin antimikrobik, nicméně jednoznačně zde převažuje podání injekčních VLP s amoxicilinem.

Tabulka 6. Rozložení MIC u patogenní a komenzální *E. coli* z prasat (2017+2019). A) patogenní izoláty *E. coli* z gastrointestinálního traktu a ostatních orgánů prasat (n = 223), B) komenzální izoláty *E. coli* ze slepých střev prasat (n = 493).



ATM, antimikrobikum; WT, wild-type; NWT, non-wild-type; ND, neurčeno, CI, interval spolehlivosti 95 %; AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; KF, cefalotin; CTX, cefotaxim; CAZ, ceftazidim; EFT, ceftiofur; CEQ, cefchinom; MER, meropenem; TET, tetracyklin; DOX, doxycyklin; TGC, tigecyklin; NAL, kyselina nalidixová; CIP, ciprofloxacin; ENR, enrofloxacin; MAR, marbofloxacin; TMX, trimethoprim; SMX, sulfamethoxazol; SXT, sulfamethoxazol-trimethoprim; CHL, chloramfenikol; FFC, florfenikol; COL, kolistin; APR, apramycin; GEN, gentamicin; AZM, azithromycin.

Rozmezí testovaných koncentrací je vyznačeno bíle. Nejnižší hodnoty MIC v rámci těchto rozmezí odpovídají hodnotám MIC menším nebo rovným dané hodnotě. Naopak hodnoty MIC přesahující testované rozmezí koncentrací odpovídají hodnotám MIC vyšším, než jsou nejvyšší testované koncentrace v daném rozmezí. Hodnoty ECOFF jsou zobrazeny jako černé svislé čáry a rozdělují izoláty na „wild-type“ a „non-wild-type“.

aAMC, amoxicilin a kyselina klavulanová v poměru 2 : 1, zobrazeny jsou hodnoty MIC amoxicilinu,

bSXT, sulfamethoxazol a trimethoprim v poměru 19 : 1, zobrazeny jsou hodnoty MIC trimethoprimu.

Rozdíly v prevalenci NWT fenotypu k ampicilinu, cefotaximu a tetracyklinu, které jsou testovány u obou souborů, byly statisticky významné, přičemž vyšší prevalence byly detekovány vždy u patogenních izolátů *E. coli*. Naopak prevalence NWT fenotypu ke kolistinu a gentamicinu byly u obou souborů srovnatelné a nebyl mezi nimi statisticky významný rozdíl. V rámci souboru patogenní *E. coli* prevalence NWT fenotypu k testovaným antimikrobikům byly srovnatelné u izolátů pocházejících z gastrointestinálního traktu a z ostatních orgánů s výjimkou enrofloxacinu a kombinace amoxicilinu-kyseliny klavulanové, u kterých byly rozdíly v prevalenci statisticky významné. Vyšší zastoupení NWT izolátů k enrofloxacinu pocházelo z gastrointestinálního traktu (25,5 %, n = 141) než z ostatních orgánů (12,2 %, n = 82). Naopak více NWT izolátů k amoxicilinu-kyselině klavulanové bylo izolováno z ostatních orgánů (36,6 %, n = 82) než z gastrointestinálního traktu (17,7 %, n = 141) (Tabulka 7).

Tabulka 7. Prevalence NWT fenotypu k antimikrobikům u patogenní *E. coli* izolované z gastrointestinálního traktu (n = 141) a ostatních orgánů (n = 82) nemocných prasat (2017+2019).

| **NWT** | **GIT** | | **Orgány** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **2017+2019** | | **2017+2019** | |
| n | % | n | % |
| AMP | 68 | 48,2 | 44 | 53,7 |
| AMC | 25 | 17,7 | 30 | 36,6 |
| KF | 7 | 5,0 | 1 | 1,2 |
| CTX | 5 | 3,5 | 5 | 6,1 |
| EFT | 9 | 6,4 | 2 | 2,4 |
| TET | 68 | 48,2 | 43 | 52,4 |
| DOX | 61 | 43,3 | 41 | 50,0 |
| ENR | 36 | 25,5 | 10 | 12,2 |
| FFC | 8 | 5,7 | 6 | 7,3 |
| SXT | 43 | 30,5 | 27 | 32,9 |
| COL | 1 | 0,7 | 0 | 0 |
| APR | 0 | 0 | 1 | 1,2 |
| GEN | 1 | 0,7 | 2 | 2,4 |
| počet izolátů | 141 |  | 82 |  |

GIT, gastrointestinální trakt; AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; KF, cefalotin; CTX, cefotaxim; EFT, ceftiofur; TET, tetracyklin; DOX, doxycyklin; ENR, enrofloxacin; SXT, sulfamethoxazol-trimethoprim; FFC, florfenikol; COL, kolistin; APR, apramycin; GEN, gentamicin.

Celkem 42 patogenních (18,8 %, n = 223) a 102 komenzálních (20,7 %, n = 493) *E. coli* bylo NWT k jednomu nebo dvěma antimikrobikům náležejícím do stejné skupiny (nejčastěji k tetracyklinům a ampicilinu: 20 patogenních a 61 komenzálních k tetracyklinům a 12 patogenních a 26 komenzálních k ampicilinu). NWT fenotyp ke dvěma antimikrobikům z různých skupin bylo detekováno u 30 patogenních (13,5 %, n = 223) a 68 komenzálních (13,8 %, n = 493) izolátů *E. coli*. Nejvíce izolátů bylo NWT k ampicilinu a tetracyklinu/tetracyklinům (76 patogenních izolátů, 34,1 %, n = 223 a 110 komenzálních izolátů, 22,3 %, n = 493), buď pouze k těmto dvěma antimikrobikům/skupinám antimikrobik (6 patogenních a 19 komenzálních) či v kombinaci s dalšími antimikrobiky (70 patogenních a 91 komenzálních): sulfamethoxazolu (16,0 % komenzálních) a trimethoprimu (11,8 % komenzálních) či kombinaci sulfamethoxazolu s trimethoprimem (20,6 % patogenních), ke kombinaci amoxicilinu a kyselině klavulanové (18,4 % patogenních), chinolonům (1,8 % komenzálních k ciprofloxacinu, 1,0 % komenzálních ke kyselině nalidixové; 11,2 % patogenních k enrofloxacinu), amfenikolům (3,4 % komenzálních a 4,5 % patogenních), cefalosporinům I. a III. generace (0,6 % komenzálních k cefotaximu a ceftazidimu, 1,3 % patogenních k cefalotinu a cefotaximu, 1,8 % patogenních k ceftiofuru), gentamicinu (0,4 % komenzálních a 1,3 % patogenních), azithromycinu (0,6 % komenzálních) a apramycinu (0,4 % patogenních). Celkem bylo detekováno 50 a 45 různých profilů fenotypové rezistence u souboru patogenních a komenzálních izolátů *E. coli*.

Celkem 9 komenzálních izolátů bylo suspektních producentů ESBL či AmpC, z toho byly fenotypovými metodami potvrzeny 4 komenzální izoláty jako producenti ESBL a 5 jako producentů AmpC. Celkem 8 patogenních izolátů *E. coli* bylo suspektními producenty ESBL/AmpC. Jeden izolát *E. coli* z rektálního výtěru nemocného selete byl NWT pouze ke kolistinu (2017).

Srovnání prevalence NWT fenotypu k jednotlivým testovaným antimikrobikům u patogenní *E. coli* z prasat z let 2017–2019 a u komenzální *E. coli* z prasat z let 2015, 2017 a 2019 je shrnuto v Tabulce 8. Prevalence NWT fenotypu k jednotlivým antimikrobikům u patogenních *E. coli* z prasat získaných v letech 2017–2019 byly srovnatelné s výjimkou prevalence NWT fenotypu k amoxicilinu-kyselině klavulanové u *E. coli* z 2017 (44 izolátů, 45,8 %, n = 96). Tento výsledek je spojen se skutečností, že v tomto roce bylo vyšší zastoupení vzorků z orgánů (49 z celkem 96 izolátů). Právě u *E. coli* z orgánů bylo zaznamenáno vyšší zastoupení NWT fenotypu ke kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové ve srovnání s izoláty z gastrointestinálního traktu. Prevalence NWT fenotypu k většině antimikrobik u komenzálních izolátů *E. coli* z prasat byla mezi studovanými lety srovnatelná s výjimkou tetracyklinu, trimethoprimu a sulfamethoxazolu, u kterých se mezi studovanými lety postupně snižují prevalence *E. coli* s NWT fenotypem. Nicméně zda se jedná o skutečný trend, bude možné zhodnotit za delší časové období. U komenzální *E. coli* byly detekovány nízké prevalence NWT fenotypu k azithromycinu (1,1–1,7 %), přestože azithromycin není registrován pro použití ve veterinární medicíně v ČR. Nicméně veterinární léčivé přípravky s jinými antimikrobiky ze skupiny makrolidů jsou u prasat registrovány, ale pro léčbu například infekcí respiračního a gastrointestinálního traktu, červenky či artritidy vyvolaných jinými druhy bakterií než *E. coli* (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL)). Selekce *E. coli* NWT k azithromycinu může být spojena použitím jiných zástupců skupiny makrolidů. Vyšší proporce izolátů *E. coli* NWT k azithromycinu z rektálních výtěrů prasat byla zaznamenána po intramuskulární aplikaci tulathromycinu než po podání tylosinu v krmivu, což může být spojeno s odlišnými farmakokinetickými vlastnostmi těchto antimikrobik. Tulathromycin má relativně vysokou biologickou dostupnost a jakožto makrolid s dlouhotrvajícím účinkem je pomalu vylučován z těla ve srovnání s tylosinem, který má relativně nízkou biologickou dostupnost a je rychle vylučován z těla (Burow et al., 2019). Na této nízké prevalenci NWT fenotypu k azithromycinu se může také uplatňovat princip ko-selekce rezistence. Například u *E. coli* z prasat byly detekovány plazmidy nesoucí geny rezistence k sulfamethoxazolu (*sul3*) a makrolidům (*mef*(B)) (Liu et al., 2009). U komenzální *E. coli* z prasat ze všech studovaných let byly zaznamenány velmi nízké prevalence (0 %) NWT fenotypu k antimikrobikům kriticky důležitých pro humánní medicínu (meropenem, tigecyklin, kolistin). U patogenní *E. coli* byl zaznamenán pouze jediný izolát (sele, rektální výtěr, 2017), který vykazoval NWT fenotyp pouze ke kolistinu. Lze tedy shrnout, že dle dostupných dat je NWT fenotyp ke kriticky důležitým antimikrobikům humánní medicíny u izolátů *E. coli* z prasat velmi nízký.

Tabulka 8. Prevalence NWT fenotypu u patogenních a komenzálních izolátů *E. coli* z prasat. A) patogenní *E. coli* (2017– 2019); B) komenzální *E. coli* (2015, 2017, 2019).

| A) | **NWT** | **2017** | | **2018** | | **2019** | | B) | **NWT** | **2015** | | **2017** | | **2019** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | n | % | n | % | n | % |  | n | % | n | % | n | % |
|  | AMP | 44 | 45,8 | 66 | 53,2 | 68 | 53,5 |  | AMP | 65 | 34,8 | 68 | 37,8 | 99 | 31,6 |
|  | AMC | 44 | 45,8 | 17 | 13,7 | 11 | 8,7 |  | CTX | 5 | 2,7 | 5 | 2,8 | 4 | 1,3 |
|  | KF | 3 | 3,1 | 8 | 6,5 | 5 | 3,9 |  | CAZ | 4 | 2,1 | 5 | 2,8 | 4 | 1,3 |
|  | CTX | 6 | 6,3 | 7 | 5,6 | 4 | 3,1 |  | MER | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | EFT | 5 | 5,2 | 6 | 4,8 | 6 | 4,7 |  | TET | 90 | 48,1 | 82 | 45,6 | 115 | 36,7 |
|  | TET | 52 | 54,2 | 74 | 59,7 | 59 | 46,5 |  | TGC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | DOX | 47 | 49,0 | 71 | 57,3 | 55 | 43,3 |  | NAL | 2 | 1,1 | 6 | 3,3 | 5 | 1,6 |
|  | ENR | 16 | 16,7 | 14 | 11,3 | 30 | 23,6 |  | CIP | 4 | 2,1 | 9 | 5,0 | 8 | 2,6 |
|  | SXT | 31 | 32,3 | 50 | 40,3 | 39 | 30,7 |  | TMP | 47 | 25,1 | 48 | 26,7 | 45 | 14,4 |
|  | FFC | 4 | 4,2 | 7 | 5,6 | 10 | 7,9 |  | SMX | 69 | 36,9 | 61 | 33,9 | 73 | 23,3 |
|  | COL | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |  | CHL | 16 | 8,6 | 6 | 3,3 | 22 | 7,0 |
|  | APR | 1 | 1,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |  | COL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | GEN | 2 | 2,1 | 5 | 4,0 | 1 | 0,8 |  | GEN | 7 | 3,7 | 1 | 0,6 | 1 | 0,3 |
|  | počet izolátů | 96 |  | 124 |  | 127 |  |  | AZM | 2 | 1,1 | 3 | 1,7 | 4 | 1,3 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | počet izolátů | 187 |  | 180 |  | 313 |  |

AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; KF, cefalotin; CTX, cefotaxim; CAZ, ceftazidim; EFT, ceftiofur; MER, meropenem; TET, tetracyklin; DOX, doxycyklin; TGC, tigecyklin; NAL, kyselina nalidixová; CIP, ciprofloxacin; ENR, enrofloxacin; TMX, trimethoprim; SMX, sulfamethoxazol; SXT, sulfamethoxazol-trimethoprim; CHL, chloramfenikol; FFC, florfenikol; COL, kolistin; APR, apramycin; GEN, gentamicin; AZM, azithromycin.

### 1.5.3.3 *Escherichia coli* z telat (2017–2019)

V letech 2017–2019 bylo získáno celkem 270 izolátů *E. coli* z nemocných telat (dále jako „patogenní *E. coli*“), z čehož celkem 217 izolátů pocházelo z gastrointestinálního tratu a 53 izolátů pocházelo z ostatních orgánů nemocných telat (kumulativní data). Prevalence NWT fenotypu u komenzální *E. coli* ze zdravých telat není v ČR sledována. Celkem 91 patogenních izolátů *E. coli* (33,7 %, n = 270) bylo WT ke všem testovaným antimikrobikům. V rámci patogenních *E. coli* izolovaných ze studovaných potravinových druhů zvířat pochází nejvyšší podíl WT izolátů *E. coli* z telat. Izolátů *E. coli*, které vykazovaly NWT fenotyp k jednomu nebo dvěma antimikrobikům ze stejné skupiny, či ke dvěma antimikrobikům z různých skupin, bylo 47 (17,4 %, n = 270), což je nejnižší zastoupení mezi patogenními i komenzálními izoláty ze studovaných druhů zvířat. Naopak izolátů *E. coli* NWT ke třem a více antimikrobikům z různých skupin (odpovídá definici multirezistence dle Magiorakos et al. (2012)) bylo 132 (48,9 %, n = 270), což je nejvyšší zastoupení mezi patogenními i komenzálními izoláty z jednotlivých druhů zvířat, u kterých se prevalence těchto izolátů pohybovala následovně: u izolátů z brojlerů mezi 25,4 % (komenzální, n = 189) a 34,7 % (patogenní, n = 124) a u izolátů z prasat 20,7 % (komenzální, n = 493) a 39,0 % (patogenní, n = 223) (Obrázek 1). Rozdíl v prevalenci patogenních i komenzálních izolátů *E. coli* NWT ke třem a více skupinám antimikrobik získaných z telat, prasat a brojlerů byl statisticky významný.

Velmi vysoké prevalence NWT fenotypu (54,1–57,0 %, n = 270) u patogenních izolátů *E. coli* z telat bylo zaznamenáno k tetracyklinu, doxycyklinu a ampicilinu. Vysoké prevalence NWT fenotypu (23,7–40,7 %, n = 270) byly dokumentovány ke kombinaci amoxicilinu a kyselině klavulanové, kombinaci sulfamethoxazolu a trimethoprimu a k enrofloxacinu. Střední prevalence NWT fenotypu (8,5–12,2 %, n = 270) byly pozorovány k florfenikolu, cefalosporinům I. a III. generace a ke gentamicinu. Nízká prevalence NWT fenotypu (0,4–1,9 %, n = 270) byla zaznamenána k apramycinu a kolistinu (Tabulka 9).

Tabulka 9. Rozložení MIC u izolátů patogenní *E. coli* z gastrointestinálního traktu a ostatních orgánů telat (2017–2019, n = 270).



ATM, antimikrobikum; WT, wild-type; NWT, non-wild-type; ND, neurčeno; CI, interval spolehlivosti 95 %; AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; KF, cefalotin; CTX, cefotaxim; EFT, ceftiofur; CEQ, cefchinom; TET, tetracyklin; DOX, doxycyklin; ENR, enrofloxacin; MAR, marbofloxacin; SXT, sulfamethoxazol-trimethoprim; FFC, florfenikol; COL, kolistin; APR, apramycin; GEN, gentamicin.

Rozmezí testovaných koncentrací je vyznačeno bíle. Nejnižší hodnoty MIC v rámci těchto rozmezí odpovídají hodnotám MIC menším nebo rovným dané hodnotě. Naopak hodnoty MIC přesahující testované rozmezí koncentrací odpovídají hodnotám MIC vyšším, než jsou nejvyšší testované koncentrace v daném rozmezí. Hodnoty ECOFF jsou zobrazeny jako černé svislé čáry a rozdělují izoláty na „wild-type“ a „non-wild-type“.

aAMC, amoxicilin a kyselina klavulanová v poměru 2 : 1, zobrazeny jsou hodnoty MIC amoxicilinu,

bSXT, sulfamethoxazol a trimethoprim v poměru 19 : 1, zobrazeny jsou hodnoty MIC trimethoprimu.

Prevalence izolátů *E. coli* NWT k jednotlivým antimikrobikům získaných z gastrointestinálního traktu a ostatních orgánů nemocných telat jsou shrnuty v Tabulce 10. Výsledné hodnoty prevalence NWT fenotypu jsou srovnatelné přibližně u poloviny testovaných antimikrobik. Rozdíly v hodnotách prevalence jsou ovlivněny skutečností, že celkový počet izolátů z orgánů byl relativně nízký (n = 53) ve srovnání s celkovým počtem izolátů z gastrointestinálního traktu (n = 217). Nicméně statisticky významný rozdíl mezi prevalencemi NWT fenotypu u *E. coli* z gastrointestinálního traktu a ostatních orgánů byl zjištěn pouze u enrofloxacinu. Větší množství NWT izolátů k enrofloxacinu (26,3 %, n = 217) pocházelo z gastrointestinálního traktu než z orgánů (13,2 %, n = 53).

Tabulka 10. Prevalence NWT fenotypu k antimikrobikům u patogenní *E. coli* izolované z gastrointestinálníh traktu (n = 217) a ostatních orgánů (n = 53) nemocných telat (2017–2019).

| **NWT** | **GIT** | | **Orgány** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **2017**–**2019** | | **2017**–**2019** | |
| n | % | n | % |
| AMP | 113 | 52,1 | 33 | 62,3 |
| AMC | 84 | 38,7 | 26 | 49,1 |
| KF | 18 | 8,3 | 5 | 9,4 |
| CTX | 22 | 10,1 | 4 | 7,5 |
| EFT | 25 | 11,5 | 2 | 3,8 |
| TET | 121 | 55,8 | 33 | 62,3 |
| DOX | 117 | 53,9 | 33 | 62,3 |
| ENR | 57 | 26,3 | 7 | 13,2 |
| FFC | 28 | 12,9 | 5 | 9,4 |
| SXT | 85 | 39,2 | 16 | 30,2 |
| COL | 0 | 0 | 1 | 1,9 |
| APR | 5 | 2,3 | 0 | 0 |
| GEN | 22 | 10,1 | 1 | 1,9 |
| počet izolátů | 217 |  | 53 |  |

GIT, gastrointestinální trakt; AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; KF, cefalotin; CTX, cefotaxim; EFT, ceftiofur; TET, tetracyklin; DOX, doxycyklin; ENR, enrofloxacin; SXT, sulfamethoxazol-trimethoprim; FFC, florfenikol; COL, kolistin; APR, apramycin; GEN, gentamicin.

Celkem 24 patogenních izolátů (8,9 %, n = 270) z telat bylo NWT k jednomu nebo dvěma antimikrobikům náležejícím do stejné skupiny, nejčastěji k tetracyklinům (18 izolátů). Ke dvěma antimikrobikům náležejícím do různých skupin bylo NWT celkem 23 izolátů (8,5 %, n = 270), přičemž nejvíce izolátů bylo NWT k ampicilinu, tetracyklinu a případně k doxycyklinu (12 izolátů). Kombinace NWT fenotypu k ampicilinu, tetracyklinu a případně doxycyklinu a k dalším antimikrobikům byla dokumentována u celkem 114 izolátů patogenní *E. coli* z telat (42,2 %, n = 270): kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové (34,4 %, n = 270), kombinace sulfamethoxazolu a trimethoprimu (31,1 %), enrofloxacinu (19,6 %), florfenikolu (10 %), ceftiofuru (8,1 %), cefotaximu (7,8 %), cefalotinu (7,0 %), gentamicinu (6,3 %), apramycinu (1,9 %) a kolistinu (0,4 %). Izolát NWT ke kolistinu byl NWT ještě k dalším třem skupinám antimikrobik (ampicilin, tetracyklin, doxycyklin, amoxicilin-kyselina klavulanová) a byl izolován z mízní uzliny telete (2017). Celkem 26 izolátů patogenní *E. coli* bylo suspektních producentů ESBL/AmpC beta-laktamáz (NWT fenotyp k ampicilinu a cefotaximu, 9,6 %, n = 270), z čehož 3 izoláty vykazovaly NWT fenotyp pouze k beta-laktamovým antimikrobikům (tj. byly pouze producenty ESBL/AmpC beta-laktamáz), ostatních 23 izolátů produkujících ESBL/AmpC beta-laktamázy bylo NWT k 1 až 6 dalším antimikrobikům náležejícím do různých skupin antimikrobik. Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o NWT fenotyp k III. generaci cefalosporinů, která je řazena vedle IV. generace cefalosporinů, fluorochinolonů, rifaximinu, kanamycinu a gentamicinu mezi antimikrobika s indikačním omezením (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL), 2014), je nutné tuto prevalenci dále sledovat. Celkem bylo detekováno 62 různých profilů NWT fenotypu u izolátů *E. coli* z nemocných telat.

Prevalence NWT fenotypu k jednotlivým antimikrobikům u izolátů *E. coli* z nemocných telat získaných v jednotlivých letech 2017–2019 jsou shrnuty v Tabulce 11. U antimikrobik, u kterých byly zaznamenány nejvyšší prevalence NWT fenotypu - ampicilin, tetracykliny, kombinace amoxicilinu-kyseliny klavulanové, kombinace sulfamethoxazol-trimethoprim - lze sledovat mezi lety 2017–2019 klesající prevalenci NWT fenotypu u izolátů *E. coli*. Nicméně zda se jedná o skutečný trend, bude možné zhodnotit za delší časové období. Rezistence k beta-laktamům a tetracyklinům se jeví jako odůvodněná i s ohledem na používaná VLP. Vyšší prevalence rezistence k aminopenicilinům, včetně kombinace s kyselinou klavulanovou, může být spojena s častým používáním této skupiny antimikrobik při léčbě dojnic, ať již z důvodu mastitis (injekční, či intramamární VLP, případně jejich kombinace), poměrně časté je i použití této skupiny pro onemocnění končetin. Tetracykliny patří v České republice k nejčastěji používaným antimikrobikům, v rámci chovů mléčného skotu je spíše zaznamenána individuální léčba: u neruminujících telat (perorální podání), či použití injekčních přípravků obsahujících oxytetracyklin nebo použití intrauterinních tablet postpartum, které je poměrně časté. Vysoká prevalence rezistence k tetracyklinům však může odrážet nejen používání látek z této skupiny přímo u telat, či u jejich matek, ale *de facto* může odrážet dlouhodobé používání této skupiny antimikrobik. Obtížné je vysvětlení významného podílu rezistence na kombinaci sulfamethoxazol a trimethoprim, neboť přestože jsou k dispozici injekční VLP s kombinací sulfonamidové a trimethoprimové složky, jejich spotřeba je výrazně nižší než spotřeba aminopenicilinů, či tetracyklinů. Zde by vyjasnění velmi pomohla genetická analýza prokazující, že např. geny *sul* a *dfr* jsou lokalizovány společně s geny pro rezistenci k aminopenicilinům a tetracyklinům na mobilním genetickém elementu a jejich šíření v bakteriálních populacích je tak posíleno používáním kteréhokoli ze skupiny těchto antimikrobik. Naopak u ostatních antimikrobik včetně cefalosporinů, enrofloxacinu, florfenikolu, kolistinu, aminoglykosidů jsou mezi lety 2017–2019 srovnatelné hodnoty prevalence NWT fenotypu u sledovaných izolátů *E. coli* z telat. Prevalence NWT fenotypu ke kolistinu u *E. coli* je mezi lety 2017–2019 nízká (0-1,4 %). Nicméně v dalších letech je nutné sledovat především prevalenci NWT fenotypu k cefalosporinům vyšších generací a gentamicinu, u kterých např. v roce 2018 přesáhla prevalence NWT fenotypu 11 %, či 12 %, a dále k enrofloxacinu, u kterého přesáhla prevalence NWT fenotypu 26 % (n = 117), protože právě tato antimikrobika jsou v režimu indikačního omezení (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL), 2014). Injekční enrofloxacin a marbofloxacin se používá při léčbě velmi závažných případů mastitidy skotu vyvolané gramnegativními bakteriemi (nejčastěji *E. coli* či *Klebsiella* spp.).

Tabulka 11. Prevalence NWT fenotypu u patogenních izolátů *E. coli* z nemocných telat v jednotlivých letech 2017–2019.

| **NWT** | **2017** | | **2018** | | **2019** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| n | % | n | % | n | % |
| AMP | 43 | 62,3 | 64 | 54,7 | 39 | 46,4 |
| AMC | 43 | 62,3 | 40 | 34,2 | 27 | 32,1 |
| KF | 5 | 7,2 | 13 | 11,1 | 5 | 6,0 |
| CTX | 8 | 11,6 | 13 | 11,1 | 5 | 6,0 |
| EFT | 5 | 7,2 | 15 | 12,8 | 7 | 8,3 |
| TET | 42 | 60,9 | 69 | 59,0 | 43 | 51,2 |
| DOX | 42 | 60,9 | 66 | 56,4 | 42 | 50,0 |
| ENR | 14 | 20,3 | 31 | 26,5 | 19 | 22,6 |
| FFC | 10 | 14,5 | 14 | 12,0 | 9 | 10,7 |
| SXT | 31 | 44,9 | 42 | 35,9 | 28 | 33,3 |
| COL | 1 | 1,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| APR | 1 | 1,4 | 4 | 3,4 | 0 | 0 |
| GEN | 5 | 7,2 | 14 | 12,0 | 4 | 4,8 |
| počet izolátů | 69 |  | 117 |  | 84 |  |

NWT, non-wild-type; AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; KF, cefalotin; CTX, cefotaxim; EFT, ceftiofur; CEQ, cefchinom; TET, tetracyklin; DOX, doxycyklin; ENR, enrofloxacin; MAR, marbofloxacin; SXT, sulfamethoxazol-trimethoprim; FFC, florfenikol; COL, kolistin; APR, apramycin; GEN, gentamicin.

Z cefalosporinů je pro použití u telat s jednoznačně vymezenou indikací registrován pouze cefchinom (IV. generace cefalosporinů) pro léčbu septikémie vyvolané *E. coli*. Cefalosporiny I., III. a IV. generace jsou registrovány pro použití u dospělého skotu k léčbě různých infekčních onemocnění (např. respirační onemocnění, infekční onemocnění kůže prstů a meziprstí paznehtu, endometritida) či u dojnic pro léčbu mastitidy vyvolané *E. coli* i jinými druhy bakterií (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL)). Na prevalenci NWT fenotypu k III. generaci cefalosporinů se může uplatňovat selekční tlak vytvářený používáním antimikrobik a ko-selekce rezistence. Je nutno upozornit na skutečnost, že ve všech případech, kdy je injekčně podán ceftiofur, je vytvářen určitý selekční tlak na mikrobiom léčených zvířat. Po injekčním podání ceftiofuru u krav po porodu, je vytvářen selekční tlak i na bakterie střevního mikrobiomu telat, protože určitá, byť nepříliš vysoká hladina matečné látky ceftiofuru či metabolitu – desfuroylceftiofuru (celkem přibližně 0,15 % dávky) se dostane i do kolostra krav (Durel et al., 2019). I když se uvádí, že hladina v mléce, které bývá nejčastěji kontrolováno na přítomnost reziduí screeningovými testy, zřejmě nepřekračuje 80 µg/kg mléka, což přibližně odpovídá 0,08 µg/l (lze považovat již za subinhibiční koncentraci v ČR izolovaných nejcitlivějších kmenů), která ale již může mít vliv a zasahovat do selekce rezistence, a proto ji nelze přehlížet (Durel et al., 2019). V publikovaných zdrojích je mezi hlavní rizika pro rozvoj AMR zařazeno krmení telat odpadním mlékem (mléko získané od léčených krav v období ochranné lhůty, kdy mléko nemůže být využito pro lidskou spotřebu z důvodu možného výskytu reziduí léčiv), což je běžnou praxí na evropských mléčných farmách (Gay et al., 2019). Navíc např. práce autorů Pereira et al. (2014) (data pocházejí ze Spojených států) uvádí, že ceftiofur byl nejčastěji detekovaným beta-laktamem, přítomným ve 39,2 % vzorků odpadního mléka. Je vhodné rovněž doplnit, že pro dojnice jsou využívány rovněž intramamární VLP, kde je zaváděno antimikrobikum přímo do strukového kanálku a že i zde jsou používány cefalosporiny III. generace (cefoperazon) a rovněž cefalosporiny IV. generace (cefchinom, který je kromě intramamární aplikace podáván také injekčně). V tomto kontextu je důležitá skutečnost, že v rámci potravinových druhů zvířat dojnice žijí nejdéle, a i díky tomu mohou být během svého života vícekrát léčeny různými antimikrobiky ve srovnání s ostatními potravinovými druhy zvířat, které jsou hodnoceny v této zprávě. Častým onemocněním u novorozených telat je gastroenteritida, která bývá rovněž léčena antimikrobiky (Gay et al., 2019). Mezi antimikrobika, která jsou v současné době registrována pro použití u telat, patří aminopeniciliny včetně potencovaných, tetracykliny, florfenikol, sulfonamidy včetně potencovaných, aminoglykosidy, fluorochinolony, kolistin, kombinace linkosamidu se spektinomycinem či makrolidy (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL)). Jedním ze zdrojů rezistentních bakterií pro telata může být i prostředí farmy (Gay et al., 2019).

## 1.5.4. Prevalence NWT fenotypu k antimikrobikům u izolátů *E. coli* ze zdravých zvířat produkující klinicky významné beta-laktamázy

Hlavním mechanizmem rezistence k beta-laktamům je u gramnegativních bakterií produkce beta-laktamáz, které hydrolyzují beta-laktamový kruh, a tím beta-laktamová antimikrobika inaktivují (Bonomo, 2017). V současné době patří ke klinicky a epidemiologicky nejvýznamnějším beta-laktamázám karbapenemázy, širokospektré beta-laktamázy (ESBL, „extended-spectum beta-lactamases“) a plazmidově kódované AmpC beta-laktamázy (Poirel et al., 2018).

Karbapenemy patří ke kriticky významným antimikrobikům humánní medicíny pro léčbu život ohrožujících nozokomiálních infekcí. Dle současné kategorizace AMEG jsou řazeny do kategorie „Avoid“ („Vyvarujte se použití“), tedy tyto látky nejsou a ani se nepředpokládá, že by byly registrovány ve veterinární medicíně a nemělo by v žádném případě docházet k jejich používání u zvířat produkujících potraviny (European Medicines Agency (EMA), 2019). Karbapenemázy (z Amblerovy třídy A – např. KPC; metalo-beta-laktamázy - např. IMP, VIM a NDM) mají obecně široké spektrum substrátů, které zahrnuje peniciliny, cefalosporiny a karbapenemy. Oxacilinázy OXA-48 a příbuzné varianty hydrolyzují karbapenemy, ale nehydrolyzují cefalosporiny vyšších generací (Nordmann et al., 2012).

Širokospektré beta-laktamázy (např. rodiny CTX-M, TEM, SHV) hydrolyzují peniciliny, aminopeniciliny, cefalosporiny včetně III. generace (ceftiofur, cefovecin) a IV. generace (cefchinom), a proto s produkcí těchto beta-laktamáz může být spojena neúspěšná léčba infekcí či mohou omezovat spektrum antimikrobik použitelných pro léčbu dané infekce (Poirel et al., 2018). Nejrozšířenější ESBL jsou citlivé k inhibitorům beta-laktamáz (např. kyselina klavulanová) (Paterson and Bonomo, 2005).

AmpC beta-laktamázy (např. rodiny CMY, DHA, ACC) jsou naopak odolné k působení kyseliny klavulanové a hydrolyzují peniciliny, cefalosporiny včetně cefamycinů (cefoxitin) a pokud dojde k jejich hyperprodukci, mohou efektivně hydrolyzovat i substráty, které jinak hydrolyzují spíše v menší míře – např. cefotaxim, ceftazidim nebo cefepim. *Escherichia coli* podobně jako další enterobakterie nese chromozomálně kódovaný gen inducibilní AmpC beta-laktamázy, ale tento gen má nízkou úroveň exprese. Geny AmpC beta-laktamáz se vyskytují také na plazmidech a jejich exprese je vyšší než u inducibilních AmpC (Jacoby, 2009).

V následujících podkapitolách jsou sumarizovány hodnoty MIC izolátů *E. coli* produkující klinicky a epidemiologicky významné beta-laktamázy, které pocházely ze zdravých brojlerů (2018) a zdravých prasat (2017+2019, kumulativní data). *Escherichia coli* produkující klinicky a epidemiologicky významné beta-laktamázy izolovaná z telat není v ČR sledována.

### 1.5.4.1 *Escherichia coli* z brojlerů (2018)

V roce 2018 bylo testováno celkem 319 vzorků slepých střev zdravých brojlerů na přítomnost *E. coli* produkující karbapenemázy pomocí harmonizované metodiky vydané Evropskou referenční laboratoří pro antimikrobiální rezistenci specifikované v kap. 2. Na základě této metody selektivní izolace nebyl získán žádný izolát *E. coli* produkující karbapenemázu. Karbapenemázy jsou u *E. coli* izolované ze zvířat detekovány pouze sporadicky, což může být spojeno s žádným nebo velmi omezeným používáním karbapenemů ve veterinární medicíně (Poirel et al., 2018).

V roce 2018 bylo z celkem 316 vzorků slepých střev brojlerů pomocí harmonizované metodiky vydané Evropskou referenční laboratoří pro antimikrobiální rezistenci (kap. 2) získáno celkem 141 izolátů *E. coli* (44,6 %) - producentů širokospektrých beta-laktamáz (ESBL) a beta-laktamáz AmpC. Celkem 75 izolátů bylo producentů ESBL a 66 izolátů producentů AmpC beta-laktamázy. U tohoto souboru *E. coli* dominoval NWT fenotyp k chinolonům (85,1 – 90,8 %), sulfamethoxazolu (47,5 %), tetracyklinu (39,7 %), trimethoprimu (22,7 %) a gentamicinu (18,4 %, n = 141) (Tabulka 12). Prevalence NWT fenotypu jsou obecně vyšší z důvodu selektivní izolace, tedy použití citlivější metody pro zachycení NWT kmenů bakterií, které nemusí v daných vzorcích slepých střev představovat dominantně zastoupené kmeny *E. coli*. Protože u drůbeže nejsou registrovány cefalosporiny a z aminoglykosidů je registrován pouze neomycin, je pravděpodobné, že geny rezistence k těmto antimikrobikům mohou být udržovány ko-selekcí dalšími antimikrobiky (či dalšími látkami s potenciálem selekce rezistentních bakterií), které jsou u brojlerů naopak registrovány a používány (tetracykliny, sulfonamidy včetně potencovaných, florfenikol, amoxicilin, enrofloxacin) (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL), Gillings, 2013). Navíc rezistence ke streptomycinu (aminoglykosidy) a spektinomycinu (aminocyklitoly), který je v současné době registrován pro použití u drůbeže, mohou být spojeny s různými variantami adenylyltransferázy AadA, které modifikují obě antimikrobika (Sandvang, 1999). Geny *aadA* byly detekovány u *E. coli* izolovaných z brojlerů v Kanadě a byly často ko-lokalizovány v integronech s geny rezistence ke gentamicinu (Chalmers et al., 2017). Žádný z producentů ESBL či AmpC beta-laktamáz nebyl NWT ke kriticky důležitým antimikrobikům humánní medicíny - meropenemu, kolistinu a tigecyklinu. Nicméně celkem 8 izolátů bylo NWT k ertapenemu (karbapenemy) (Tabulka 12). NWT fenotyp k ertapenemu nemusí být nutně spojen pouze s produkcí karbapenemáz, ale může být spojen s produkcí  ESBL nebo AmpC beta-laktamáz v kombinaci se snížením permeability vnější membrány pro karbapenemy (Nordmann et al., 2012). U analyzovaných izolátů *E. coli* z brojlerů se zřejmě jedná o produkci AmpC beta-laktamáz ve spojitosti se změnou permeability buněčné stěny (viz níže).

Dva producenti ESBL byly NWT pouze k beta-laktamovým antimikrobikům (ampicilinu, cefotaximu, ceftazidimu a cefepimu). Celkem 139 producentů ESBL/AmpC (98,6 %, n = 141) bylo NWT ke třem a více antimikrobikům z různých skupin (odpovídá definici multirezistence dle Magiorakos et al. (2012)). Celkem 73 producentů ESBL (97,3 %, n = 75) bylo NWT k  chinolonům (ciprofloxacinu a případně kyselině nalidixové), z toho u 36 izolátů byl detekován pouze tento profil NWT fenotypu a 37 izolátů byl tento NWT fenotyp doplněn o sulfamethoxazol (48 %, n = 75), tetracyklin (32 %), trimethoprim (24 %), gentamicin (16 %) a chloramfenikol (2,7 %). U producentů ESBL bylo detekováno celkem 17 profilů NWT fenotypu.

Celkem 7 producentů AmpC (10,6 %, n = 66) bylo NWT pouze k beta-laktamovým antimikrobikům (ampicilinu, cefoxitinu, cefalosporinům III. a případně IV. generace). Celkem 55 producentů AmpC (83,3 %, n = 66) bylo NWT k  chinolonům (ciprofloxacinu a případně kyselině nalidixové), přičemž tento profil byl detekován pouze u 21 izolátů a u zbylých 34 izolátů byl tento NWT fenotyp doplněn o tetracyklin (43,9 %), sulfamethoxazol (40,9 %), trimethoprim (19,7 %), gentamicin (18,2 %), chloramfenikol (16,7 %), ertapenem (12,1 %) a azithromycin (1,5 %). U producentů AmpC beta-laktamáz bylo detekováno celkem 29 různých profilů NWT fenotypu.

Tabulka 12. Prevalence NWT fenotypu k jednotlivým antimikrobikům u izolátů *E. coli* produkujících ESBL a AmpC beta-laktamázy z brojlerů (n = 141, 2018) a z prasat (n = 212, 2017+2019).

| **NWT** | **brojleři** | | | **prasata** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **2018** | | | **2017+2019** | | |
| n | % | CI (95 %) | n | % | CI (95 %) |
| ampicilin | 141 | 100 | 97,4-100 | 212 | 100 | 98,2-100 |
| temocilin | 0 | 0 | 0-2,7 | 0 | 0 | 0-1,8 |
| cefoxitin | 66 | 46,8 | 38,8-55,0 | 84 | 39,6 | 33,3-46,3 |
| cefotaxim | 141 | 100 | 97,4-100 | 212 | 100 | 98,2-100 |
| cefotaxim-kyselina klavulanová | 66 | 46,8 | 38,8-55,0 | 87 | 41,0 | 34,6-47,8 |
| ceftazidim | 139 | 98,6 | 95,0-99,6 | 199 | 93,9 | 89,8-96,4 |
| ceftazidim-kyselina klavulanová | 66 | 46,8 | 38,8-55,0 | 85 | 40,1 | 33,7-46,8 |
| cefepim | 127 | 90,1 | 84,0-94,0 | 151 | 71,2 | 64,8-76,9 |
| meropenem | 0 | 0 | 0-2,7 | 0 | 0 | 0-1,8 |
| imipenem | 0 | 0 | 0-2,7 | 0 | 0 | 0-1,8 |
| ertapenem | 8 | 5,7 | 2,9-10,8 | 1 | 0,5 | 0,1-2,6 |
| tetracyklin | 56 | 39,7 | 32,0-48,0 | 127 | 59,9 | 53,2-66,3 |
| tigecyklin | 0 | 0 | 0-2,7 | 0 | 0 | 0-1,8 |
| kyselina nalidixová | 120 | 85,1 | 78,3-90,1 | 19 | 9,0 | 5,8-13,6 |
| ciprofloxacin | 128 | 90,8 | 84,9-94,5 | 34 | 16,0 | 11,7-21,6 |
| trimethoprim | 32 | 22,7 | 16,6-30,3 | 73 | 34,4 | 28,4-41,1 |
| sulfamethoxazol | 67 | 47,5 | 39,5-55,7 | 128 | 60,4 | 53,7-66,7 |
| chloramfenikol | 14 | 9,9 | 6,0-16,0 | 25 | 11,8 | 8,1-16,8 |
| kolistin | 0 | 0 | 0-2,7 | 0 | 0 | 0-1,8 |
| gentamicin | 26 | 18,4 | 12,9-25,7 | 6 | 2,8 | 1,3-6,0 |
| azithromycin | 1 | 0,7 | 0,1-3,9 | 8 | 3,8 | 1,9-7,3 |
| fenotyp ESBL | 75 | 53,2 | 45,0-61,2 | 125 | 59,0 | 52,2-65,4 |
| fenotyp AmpC | 66 | 46,8 | 38,8-55,0 | 84 | 39,6 | 33,3-46,3 |
| ND | 0 | 0 |  | 3 | 1,4 | 0,5-4,1 |
| počet izolátů | 141 |  |  | 212 |  |  |

NWT, non-wild-type; ND, neurčeno; CI, interval spolehlivosti 95 %.

### 1.5.4.2. *Escherichia coli* z prasat (2017+2019)

V letech 2017 a 2019 bylo testováno celkem 621 vzorků slepých střev zdravých prasat na přítomnost *E. coli* produkující karbapenemázy pomocí harmonizované metodiky vydané Evropskou referenční laboratoří pro antimikrobiální rezistenci specifikované v kap. 2. Na základě této metody selektivní izolace nebyl získán žádný izolát *E. coli* produkující karbapenemázu.

Z celkem 621 vzorků slepých střev zdravých prasat bylo pomocí harmonizované metodiky vydané Evropskou referenční laboratoří pro antimikrobiální rezistenci (kap. 2) získáno 212 izolátů *E. coli* produkujících ESBL/AmpC beta-laktamázy (34,1 %) v letech 2017 a 2019 (kumulativní data). Dle profilu NWT fenotypu celkem 125 izolátů *E. coli* produkovalo ESBL (59,0 %), 84 izolátů *E. coli* produkovalo AmpC beta-laktamázy (39,6 %) a u 3 izolátů *E. coli* (1,4 %, n = 212) nebylo možné na základě použité metody definovat skupinu beta-laktamáz, které tyto izoláty produkovaly (Tabulka 12).

U tohoto souboru *E. coli* produkující ESBL/AmpC beta-laktamázy dominoval NWT fenotyp k sulfamethoxazolu (60,4 %), tetracyklinu (59,9 %), trimethoprimu (34,4 %), ciprofloxacinu (16,0 %), chloramfenikolu (11,8 %) a kyselině nalidixové (9,0 %). Nízké prevalence (2,8–3,8 %) NWT fenotypu byly zaznamenány ke gentamicinu a azithromicinu. K antimikrobikům kriticky významným pro humánní medicínu (karbapenemy, kolistin, tigecyklin) byla zaznamenána velmi nízká prevalence NWT fenotypu (0 %) s výjimkou ertapenemu, ke kterému byl NWT jeden izolát *E. coli* (Tabulka 12). Jak již bylo zmíněno, NWT fenotyp k ertapenemu nemusí být nutně spojen pouze s produkcí karbapenemáz, ale může být spojen s produkcí  ESBL nebo AmpC beta-laktamáz v kombinaci se snížením permeability vnější membrány pro karbapenemy (Nordmann et al., 2012). Tento izolát *E. coli* NWT k ertapenemu produkoval ESBL.

Celkem 14 izolátů (6,6 %, n = 212) vykazovalo NWT fenotyp pouze ke dvěma skupinám beta-laktamových antimikrobik, přičemž se jednalo o 13 izolátů *E. coli* produkujících ESBL a 1 izolát s neurčeným druhem beta-laktamázy. Ostatních 198 izolátů *E. coli* produkujících ESBL či AmpC (včetně 2 izolátů s neurčenými druhy beta-laktamáz) (93,4 %, n = 212) bylo NWT ke třem a více skupinám antimikrobik (odpovídá definici multirezistence dle Magiorakos et al. (2012)).

U producentů ESBL dominoval NWT fenotyp k sulfamethoxazolu (93 izolátů, 74,4 %, n = 125), přičemž 3 izoláty byly NWT k sulfamethoxazolu a 90 izolátů *E. coli* bylo NWT i k dalším antimikrobikům: tetracyklinu (57,6 %), trimethoprimu (37,6 %), chloramfenikolu (15,2 %), ciprofloxacinu (10,4 %), kyselině nalidixové (5,6 %), azithromycinu a gentamicinu (oba 3,2 %) a ertapenemu (0,8 %). U producentů ESBL bylo detekováno celkem 35 různých profilů NWT fenotypu.

Celkem 33 izolátů *E. coli* (39,3 %, n = 84) produkujících AmpC beta-laktamázy bylo NWT pouze k beta-laktamovým antimikrobikům. Ostatních 51 producentů AmpC beta-laktamáz (60,7 %, n = 84) bylo NWT k dalším skupinám antimikrobik. Nejčastější profil NWT fenotypu byl k tetracyklinu (39 izolátů, 46,4 %, n = 84), přičemž 10 izolátů bylo NWT k tetracyklinu a 29 izolátů bylo NWT k dalším antimikrobikům: sulfamethoxazolu (28,6 %), trimethoprimu (20,2 %), ciprofloxacinu (19,0 %), kyselině nalidixové (10,7 %), azithromycinu a chloramfenikolu (oba 3,6 %) a gentamicinu (2,4 %). U producentů AmpC beta-laktamáz bylo detekováno celkem 27 různých profilů NWT fenotypu.

U 3 izolátů *E. coli* z prasat nebylo možné pomocí fenotypových metod stanovit skupinu beta-laktamáz. Jeden z těchto třech izolátů byl pouze producentem beta-laktamázy, ostatní dva izoláty byly navíc NWT k tetracyklinu.

## 1.5.5 Shrnutí k AMR u *Escherichia coli* veterinárního původu v ČR (2017–2019)

V této kapitole jsou sumarizovány hodnoty minimálních inhibičních koncentrací (MIC) celkem 617 izolátů *E. coli* získaných z nemocných brojlerů, prasat a telat v rámci Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů a celkem 1035 izolátů *E. coli* získaných ze zdravých brojlerů a prasat v rámci Harmonizovaného monitoringu rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin a z potravin (včetně monitoringu epidemiologicky a klinicky významných beta-laktamáz) v letech 2017–2019. Interpretace hodnot MIC byla provedena pomocí EUCAST ECOFF (Tabulka 2), které rozděluje izoláty na „wild-type“ (WT, bez mechanizmu rezistence k danému antimikrobiku) a „non-wild-type“ (NWT, s mechanizmem rezistence k danému antimikrobiku).

U obou souborů patogenních i komenzálních izolátů *E. coli* ze všech potravinových druhů zvířat byly zaznamenány nejvyšší prevalence NWT fenotypu k ampicilinu (zástupce aminopenicilinové řady), tetracyklinu, potencovaným sulfonamidům i samostatnému sulfamethoxazolu (Obrázek 4). Obecně vyšší prevalence NWT fenotypu byly zaznamenány u izolátů *E. coli* z nemocných zvířat ve srovnání s izoláty *E. coli* ze zdravých zvířat. Nejvyšší prevalence NWT fenotypu u izolátů *E. coli* produkující ESBL/AmpC beta-laktamázy ze zdravých brojlerů a prasat byly také k sulfamethoxazolu, tetracyklinu a trimethoprimu. Výše uvedené prevalence odpovídají třem nejvíce používaným skupinám antimikrobik v rámci České republiky – celkově v hmotnostních objemech, ale i v objemech vztažených na populaci chovaných hospodářských zvířat. Nejvíce používanou je dlouhodobě (až do roku 2017 včetně) skupina tetracyklinů, z nichž nejvyšší spotřeby byly zaznamenány pro chlortetracyklin). Druhou nejvíce používanou skupinou jsou dlouhodobě peniciliny (největší míra používání, co do hmotnostních objemů i frekvence podání je u zástupce aminopenicilinů amoxicilinu). V roce 2018 bylo zjištěno, že skupina penicilinových antibiotik vykázala historicky poprvé za sledované období (od roku 2000) vyšší spotřeby než skupina tetracyklinů. Třetí nejvíce používanou skupinou jsou sulfonamidy. Zde je část těchto látek používána jako fixní kombinace sulfonamidové složky (sulfadimidin, sulfadimetoxin, sulfadiazin, sulfadoxin, sulfamethoxazol) s trimethoprimem. Spotřeba trimethoprimu v hmotnostním objemu je vzhledem k sulfonamidům nižší, což je však primárně dáno poměrem 5 (sulfonamidová složka) ku 1 (trimethoprimová složka).

Mezi antimikrobika s indikačním omezením jsou v současné době v ČR v oblasti veterinární medicíny řazena antimikrobika z III. a IV. generace cefalosporinů, fluorochinolonů, rifaximin, kanamycin a gentamicin (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL), 2014). Nejvyšší prevalence NWT fenotypu jsou zaznamenány k (fluoro-)chinolonům především u izolátů *E. coli* z brojlerů. U patogenních i komenzálních izolátů z brojlerů (2018) byly zaznamenány velmi vysoké prevalence k chinolonům, přičemž u patogenní *E. coli* dosahovala prevalence NWT fenotypu k enrofloxacinu téměř 60 % (n = 124) a u komenzální *E. coli* se prevalence NWT fenotypu ke kyselině nalidixové a ciprofloxacinu se pohybovala okolo 70 % (n = 189) (Obrázek 4). U producentů ESBL/AmpC beta-laktamáz ze zdravých brojlerů se prevalence NWT fenotypu k chinolonům pohybovala mezi 85,1-90,8 % (n = 141). Tato vysoká míra nálezů NWT izolátů odpovídá vysoké míře používání enrofloxacinu u drůbeže, kdy z kvalifikovaných odhadů/doložených dat ke stratifikaci spotřeb je patrno, že téměř 80 % spotřeby fluorochinolonů lze alokovat na spotřebu enrofloxacinu u drůbeže. I u patogenních izolátů *E. coli* z prasat (n = 223) či telat (n = 270) se prevalence NWT fenotypu k enrofloxacinu pohybuje okolo 20 % (Obrázek 4). Přestože je na tyto dvě skupiny možno alokovat přibližně 18 % fluorovaných chinolonů, jsou u obou cílových druhů používány (enrofloxacin, u skotu pak také marbofloxacin).

Dále prevalence NWT fenotypu k cefalosporinům III. generace (cefotaximu) je u patogenních i komenzálních izolátů *E. coli* z brojlerů (patogenní, n = 124; komenzální, n = 189) i prasat (patogenní, n = 223; komenzální, n = 493) velmi nízká či nízká a pohybuje se mezi 0–4,5 %. Lze vyslovit hypotézu, že tato nízká míra výskytu koreluje s nulovým používáním cefalosporinů III. generace u drůbeže a nízkou mírou používání injekčních cefalosporinů u prasat. Nicméně u izolátů *E. coli* z nemocných telat dosahuje prevalence téměř 10 % (n = 270). Tento fakt lze spojit se značnou mírou používání injekčního ceftiofuru u dojnic, ale nelze vyloučit ani vliv intramámárního podání dalšího z cefalosporinů III. generace cefoperazonu. Vzhledem ke skutečnosti, že zvyšování prevalence NWT fenotypu k enrofloxacinu u izolátů *E. coli* z drůbeže, či cefalosporinům vyšších generací u izolátů *E. coli* z telat mohou komplikovat léčbu infekčních onemocnění u těchto zvířat, je nutné prevalenci NWT fenotypu u veterinárních izolátů nadále sledovat. Prevalence NWT fenotypu ke gentamicinu (aminoglykosidy) byla u patogenních i komenzálních izolátů z brojlerů i prasat nízká, pohybovala se mezi 0,4–3,2 %, nicméně u izolátů z nemocných telat byla prevalence NWT izolátů vyšší (8,5 %, n = 270). Přestože nelze kauzální souvislost jednoznačně doložit z důvodu, že nemáme k dispozici data o spotřebách antimikrobik především z  konkrétních chovů, odkud byly všechny izoláty *E. coli* získány, i zde se jeví, že u skotu jsou aminoglykosidy využívány jak v injekčních, tak v intramamárních VLP sumárně s poměrně velkou frekvencí (v registrovaných VLP, jsou často v kombinaci s dalšími, především beta-laktamovými antimikrobiky, zastoupeny dihydrostreptomycin, neomycin, kanamycin i gentamicin).

Prevalence NWT fenotypu u testovaných souborů izolátů patogenních i komenzálních *E. coli* (včetně producentů ESBL/AmpC beta-laktamáz) k antimikrobikům, která jsou kriticky důležitá pro humánní medicínu – meropenem (karbapenemy), tigecyklin a kolistin, byla rovná 0 % s výjimkou dvou patogenních izolátů *E. coli* NWT ke kolistinu a případně k dalším antimikrobikům. I u *E. coli* produkující ESBL/AmpC beta-laktamázy izolované z brojlerů a prasat byly prevalence NWT fenotypu ke karbapenemům (s výjimkou ertapenemu), tigecylinu a kolistinu rovné 0 %. Na základě statistické analýzy lze vyvodit, že dle dostupných dat prevalence NWT fenotypu ke kriticky důležitým antimikrobikům humánní medicíny je v populaci *E. coli* z potravinových zvířat velmi nízká.

U patogenních, komenzálních izolátů *E. coli* i izolátů *E. coli* produkujících ESBL/AmpC beta-laktamázy z různých druhů potravinových zvířat byly zaznamenány velké počty různých profilů NWT fenotypu, z čehož lze usuzovat na velkou diverzitu analyzovaných izolátů. Izoláty NWT ke třem a více různým skupinám antimikrobik („multirezistentní izoláty“) mohou značně omezovat výběr antimikrobik vhodných pro léčbu dané infekce. Nejvyšší zastoupení těchto izolátů pocházelo z telat (48,9 %, n = 270).

Získané informace ohledně hodnot MIC u *E. coli* ukazují prevalenci mechanizmů rezistence k různým antimikrobikům, které se projevují ve fenotypu bakterií. Pro hlubší pochopení komplexní epidemiologie rezistence k antimikrobikům by bylo vhodné stávající analýzy fenotypu rozšířit o celogenomové sekvenování, na základě kterého je možné určit konkrétní geny rezistence, virulence, zařadit získané izoláty k celosvětově významným klonálním liniím bakterií či skupinám plazmidů, které geny rezistence nesou a které mohou značně ovlivňovat rozšíření rezistence k antimikrobikům. Na základě znalosti genetické informace lze rozšířit epidemiologické analýzy, snadněji porovnat vlastnosti izolátů bakterií z různých zdrojů a prohloubit porozumění složité a komplexní problematice rozvoje a rozšíření rezistence k antimikrobikům u bakterií. Do budoucna budou rovněž zpřesněna data ke spotřebám jednotlivých antimikrobik nejen u cílových druhů, ale také u jejich produkčních skupin. Toto by mělo umožnit rovněž lépe hodnotit a provádět stanovení korelací mezi daty o spotřebách u jednotlivých cílových druhů a kategorií zvířat. Tato data, spolu s daty z genetických analýz, nám mohou pomoci pochopit ve své komplexitě cesty selekce a šíření rezistence a míru závislosti jak na praktikách používání konkrétních skupin antimikrobik, tak propojení ovlivněné mechanizmy ko-selekce.

Obrázek 4. Nejvyšší prevalence NWT izolátů *E. coli* z jednotlivých druhů potravinových zvířat: patogenní (n = 124) a komenzální (n = 189) *E. coli* z brojlerů (2018), patogenní (n = 223) a komenzální (n = 493) *E. coli* z prasat (2017+2019) a patogenní *E. coli* (n = 270) z telat (2017–2019).

NWT, non-wild-type; ENR, enrofloxacin; NAL, kyselina nalidixová; CIP, ciprofloxacin.

## Literatura

APOSTOLAKOS, I., FEUDI, C., EICHHORN, I., PALMIERI, N., FASOLATO, L., SCHWARZ, S. & PICCIRILLO, A. 2020. High-resolution characterisation of ESBL/pAmpC-producing *Escherichia coli* isolated from the broiler production pyramid. *Scientific reports,* 10**,** 11123-11123.

BARON, S., JOUY, E., LARVOR, E., EONO, F., BOUGEARD, S. & KEMPF, I. 2014. Impact of third-generation-cephalosporin administration in hatcheries on fecal *Escherichia coli* antimicrobial resistance in broilers and layers. *Antimicrobial agents and chemotherapy,* 58**,** 5428-5434.

BELOEIL, P. A., GUERRA, B. & STOICESCU, A. V. 2018. Manual for reporting on antimicrobial resistance within the framework of Directive 2003/99/EC and Decision 2013/652/EU for information derived from the year 2017. *EFSA Supporting Publications,* 15.

BONOMO, R. A. 2017. β-lactamases: A focus on current challenges. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine,* 7**,** a025239.

BUROW, E., ROSTALSKI, A., HARLIZIUS, J., GANGL, A., SIMONEIT, C., GROBBEL, M., KOLLAS, C., TENHAGEN, B. A. & KÄSBOHRER, A. 2019. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* from pigs from birth to slaughter and its association with antibiotic treatment. *Prev Vet Med,* 165**,** 52-62.

CAVACO, L. M. & AARESTRUP, F. M. 2009. Evaluation of quinolones for use in detection of determinants of acquired quinolone resistance, including the new transmissible resistance mechanisms *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, and *aac(6')Ib-cr*, in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* and determinations of wild-type distributions. *Journal of clinical microbiology,* 47**,** 2751-2758.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) 2013. *Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals; Approved Standard-Fourth Edition. CLSI document VET01-A4,* Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) 2015. *Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals. 3rd ed. CLSI supplement VET01S*, Clinical and Laboratory Standards Institute.

DANISH INTEGRATED ANTIMICROBIAL RESISTANCE MONITORING AND RESEARCH PROGRAMME (DANMAP). 2005. *DANMAP 2004 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark.* [Online]. Søborg: DANMAP. Available: https://www.danmap.org/-/media/arkiv/projekt-sites/danmap/danmap-reports/danmap\_2004.pdf?la=en [Accessed 31. 10. 2020].

DUREL, L., GALLINA, G. & PELLET, T. 2019. Assessment of ceftiofur residues in cow milk using commercial screening test kits. *Vet Rec Open,* 6**,** e000329.

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. *Data from the EUCAST MIC distribution website* [Online]. Available: http://www.eucast.org [Accessed 3. 9. 2020].

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. 2019. *MIC distributions and epidemiological cut-off value (ECOFF) setting, EUCAST SOP 10.1, 2019.* [Online]. Available: http://www.eucast.org [Accessed 21. 9. 2020].

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2019. *Categorisation of antibiotics in the European Union* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific\_en.pdf [Accessed 30. 9. 2020].

EVROPSKÁ KOMISE 2013. Prováděcí rozhodnutí komise o sledování a ohlašování antimikrobiální rezistence zoonotických a komenzálních bakterií. *2013/652/EU.* Available: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:32013D0652&from=cs [Accessed 31. 10. 2020].

GAY, E., BOUR, M., CAZEAU, G., JARRIGE, N., MARTINEAU, C., MADEC, J.-Y. & HAENNI, M. 2019. Antimicrobial usages and antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* from veal calves in France: Evolution during the fattening process. *Frontiers in microbiology,* 10**,** 792-792.

GILLINGS, M. R. 2013. Evolutionary consequences of antibiotic use for the resistome, mobilome, and microbial pangenome. *Frontiers in Microbiology,* 4.

HASMAN, H., AGERSØ, Y., HENDRIKSEN, R. S., CAVACO, L. M. & GUERRA-ROMAN, B. 2015. *Laboratory protocol of validation of selective and indicative agar plates for monitoring of carbapenemase-producing* E. coli[Online]. Available: https://www.eurl-ar.eu/CustomerData/Files/Folders/2-content/364\_protocol-validation-selective.pdf [Accessed 23. 9. 2020].

HASMAN, H., AGERSØ, Y., HENDRIKSEN, R. S., CAVACO, L. M. & GUERRA-ROMAN, B. 2019. *Laboratory protocol of isolation of ESBL-, AmpC and carbapenemase-producing* E. coli *from caecal samples* [Online]. Available: https://www.eurl-ar.eu/CustomerData/Files/Folders/21-protocols/530\_esbl-ampc-cpeprotocol-version-caecal-v7-09-12-19.pdf [Accessed 23. 9. 2020].

HENDRIKSEN, R. S., BORTOLAIA, V., KARLSMOSE PEDERSEN, S., HASMAN, H., AGERSØ, Y. & CAVACO, L. M. 2017. *Laboratory protocol of validation of selective MacConkey agar plates supplemented with 1 mg/L cefotaxime for monitoring of ESBL and AmpC-producing* E. coli *in meat and caecal samples* [Online]. Available: https://www.eurl-ar.eu/CustomerData/Files/Folders/21-protocols/390\_protocol-for-validation-of-macconkey-and-ctx-agar-plates-final03112017.pdf [Accessed 23. 9. 2020].

CHALMERS, G., CORMIER, A. C., NADEAU, M., CÔTÉ, G., REID-SMITH, R. J. & BOERLIN, P. 2017. Determinants of virulence and of resistance to ceftiofur, gentamicin, and spectinomycin in clinical *Escherichia coli* from broiler chickens in Québec, Canada. *Vet Microbiol,* 203**,** 149-157.

INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDISATION 2018. EN ISO 16649-1:2018. Microbiology of the food chain — Horizontal method for the enumeration of beta-glucuronidase-positive *Escherichia coli* — Part 1: Colony-count technique at 44 degrees C using membranes and 5-bromo-4-chloro-3-indolyl beta-D-glucuronide. Geneva.

INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDISATION 2019. EN ISO 20776-1:2019. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Broth micro-dilution reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Geneva.

JACOBY, G. A. 2009. AmpC beta-lactamases. *Clinical Microbiology Reviews,* 22**,** 161-182.

JEŘÁBKOVÁ, J., KUCHAROVIČOVÁ, I. & VONDERKA, K. 2020. *Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2019* [Online]. Available: https://www.svscr.cz/narodni-program-sledovani-rezistenci-k-antimikrobikum-u-veterinarne-vyznamnych-patogenu-2019/ [Accessed 8. 4. 2020].

LIU, J., KEELAN, P., BENNETT, P. M. & ENNE, V. I. 2009. Characterization of a novel macrolide efflux gene, *mef*(B), found linked to *sul3* in porcine *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother,* 63**,** 423-6.

MAGIORAKOS, A. P., SRINIVASAN, A., CAREY, R. B., CARMELI, Y., FALAGAS, M. E., GISKE, C. G., HARBARTH, S., HINDLER, J. F., KAHLMETER, G., OLSSON-LILJEQUIST, B., PATERSON, D. L., RICE, L. B., STELLING, J., STRUELENS, M. J., VATOPOULOS, A., WEBER, J. T. & MONNET, D. L. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection,* 18**,** 268-281.

NEDBALCOVÁ, K., KUCHAROVIČOVÁ, I., ČERNÝ, T., POKLUDOVÁ, L., BUREŠ, J., HERA, A. & ŠATRÁN, P. 2015. Sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů. *Veterinářství,* 65**,** 206-211.

NEDBALCOVÁ, K., POKLUDOVÁ, L., BUREŠ, J., KREJČÍ, T. & HERA, A. 2014. *Certifikovaná metodika č. 45/2014 Vyšetření citlivosti/rezistence bakteriálních patogenů prasat k antimikrobiálním látkám stanovením minimálních inhibičních koncentrací.* [Online]. Available: https://www.eurl-ar.eu/CustomerData/Files/Folders/21-protocols/390\_protocol-for-validation-of-macconkey-and-ctx-agar-plates-final03112017.pdf [Accessed 23. 9. 2020].

NORDMANN, P., DORTET, L. & POIREL, L. 2012. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine,* 18**,** 263-272.

PATERSON, D. L. & BONOMO, R. A. 2005. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews,* 18**,** 657-686.

PEREIRA, R. V., SILER, J. D., BICALHO, R. C. & WARNICK, L. D. 2014. Multiresidue screening of milk withheld for sale at dairy farms in central New York State. *J Dairy Sci,* 97**,** 1513-9.

POIREL, L., MADEC, J. Y., LUPO, A., SCHINK, A. K., KIEFFER, N., NORDMANN, P. & SCHWARZ, S. 2018. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr,* 6.

RUIZ, J. 2019. Transferable mechanisms of quinolone resistance from 1998 onward. *Clinical microbiology reviews,* 32**,** e00007-19.

SANDVANG, D. 1999. Novel streptomycin and spectinomycin resistance gene as a gene cassette within a class 1 integron isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 43**,** 3036-3038.

SERGEANT, E. 2018. *Epitools Epidemiological Calculators. Ausvet.* [Online]. Available: http://epitools.ausvet.com.au [Accessed 21. 10. 2020].

SCHWARZ, S., SILLEY, P., SIMJEE, S., WOODFORD, N., VAN DUIJKEREN, E., JOHNSON, A. P. & GAASTRA, W. 2010. Editorial: assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *J Antimicrob Chemother,* 65**,** 601-4.

STANGROOM, J. 2020. *Easy Fisher Exact Test Calculator. Social Science Statistics.* [Online]. Available: https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx [Accessed 23. 9. 2020].

THERMO SCIENTIFIC. 2018. *SensititrePlate Guide for Antimicrobial Susceptibility Testing* [Online]. Available: https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/MBD/brochures/Sensititre-Plate-Guide-Booklet-EN.pdf [Accessed 23. 9. 2020].

ÚSTAV PRO STÁTNÍ KONTROLU VETERINÁRNÍCH BIOPREPARÁTŮ A LÉČIV (ÚSKVBL). *Aktuálně registrované VLP* [Online]. Available: http://www.uskvbl.cz/cs/registrace-a-schvalovani/registrace-vlp/seznam-vlp/aktualne-registrovane-vlp [Accessed 31. 10. 2020].

ÚSTAV PRO STÁTNÍ KONTROLU VETERINÁRNÍCH BIOPREPARÁTŮ A LÉČIV (ÚSKVBL). 2014. *Veterinární léčivé přípravky s indikačním omezením* [Online]. Available: http://www.uskvbl.cz/cs/informace/proveterinaremen/antimikrobikainfovetmen [Accessed 17. 9. 2020].

# Vypracování návrhu na nové podmínky pro používání antimikrobních VLP, pro která je stanoveno indikační omezení a na zařazení kolistinu mezi antimikrobika s indikačním omezením

V návaznosti na Cíl 2 FÚ: **Redukce používání antimikrobik, která jsou z pohledu problematiky vzniku a šíření AMR považována za kritická a způsobu používání ATM VLP, které s sebou přináší vyšší riziko (např. skupinová medikace)**

## Určení problémových indikací a frekvence (nadbytečného) používání kriticky významných antimikrobik a posílení zodpovědného používání na základě důkazů (diagnostika, citlivost).

Pokludová L.1, Bureš J.1

1 Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

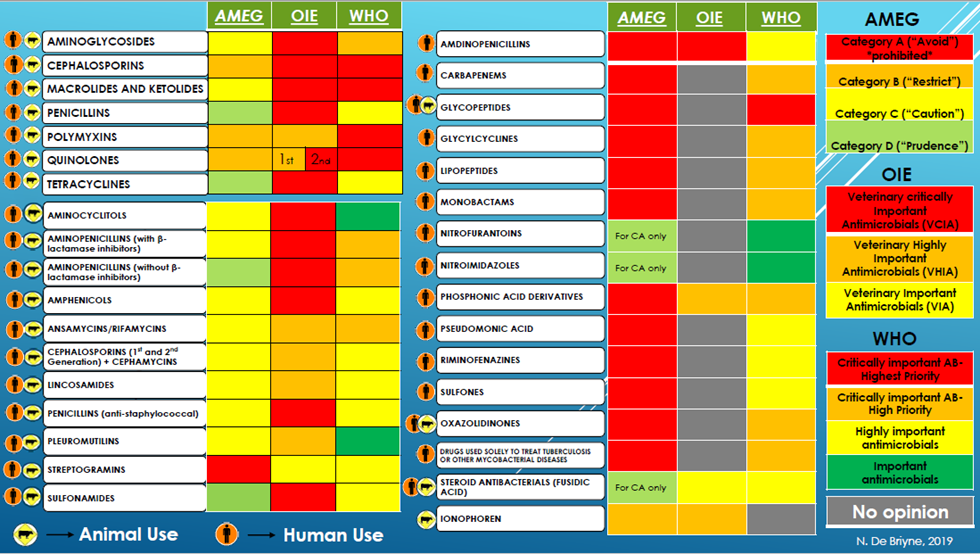
V rámci analýzy je nutno přistoupit i ke kvantifikaci, jak velký problém z hlediska druhů a kategorií zvířat používání antimikrobik představuje:

Je nutno specifikovat míru používání antimikrobik nejen celkově, je nutno zohlednit jaká konkrétní antibiotika jsou podávána - je velmi potřebné se zaměřit na stagnující/či meziročně narůstají spotřeby kriticky významných antimikrobik (CIAs) Obrázek 1. Tento stav je problematický zejména s ohledem na význam/ponechání těchto CIAs jako záložních léčiv pro humánní medicínu - jedná se zejména o skupinu cefalosporinů 3. a 4. generace (vybraných lékových forem, zde především skot a prasata), či fluorochinolonů (zde zejména enrofloxacin, výkrm brojlerů kura, případně marbofloxacin u dojnic). Do budoucna je pro lepší kvantifikaci problému a možnost lepšího cílení a efektivity opatření potřeba pravidelně monitorovat spotřebu u jednotlivých druhů/kategorií/typů chovů zvířat (v současnosti taková přesná data v ČR nejsou dostupná, lze vytvořit pouze kvalifikované odhady).

V ČR tam, kde nejsou zvířata s klinickými známkami onemocnění v chovu detekována, měla by být přísně hodnocena míra rizika spojená jak s nemocí individuálního jedince, tak skupiny, či chovu a to primárně z pohledu zdraví, dále pak welfare a rovněž je potřeba přihlédnout i k dopadům ekonomickým (které by však neměly převážit nad medicínskými). Potřebná je minimalizace faktorů jako stres při odstavu selat a kvalita odstavovaných selat (časnost odstavu dle stavu zvířat), stres při transportu jednodenních kuřat (celkově kvalita jednodenních kuřat) a vysoké riziko onemocnění/produkční nevyrovnanosti chovu, plošné zaprahování dojnic antibiotiky).

V současnosti mezi slabé stránky systému patří i to, že neumíme kvantifikovat míru (rutinního) preventivního podání a její dopady. Pouze na úrovni kvalifikovaných odhadů lze dovozovat (např. léková forma premix se podává (dle letú přibližné v 95 – 97% u prasat a do značné míry i preventivně (viz analýza výše) - premixy tvoří přibližně 15% celkových spotřeb antimikrobik v ČR (2018). Ještě více obtížná je stratifikace používání pro perorální prášky a roztoky, které nyní tvoří společně přibližně 65 % celkových spotřeb (2018) a nedokážeme přesně kvantifikovat míru (rutinní) profylaxe, metafylaxe a léčby.

**Obrázek 1: Vyznačení skupin antimikrobik používaných u člověka a zvířat a jejich klasifikace dle AMEG, OIE a WHO (převzato De Bryine et al. in Pokludová L. 2020)**



Druhy a kategorie hospodářských zvířat určených k produkci potravin, na které se otázky potřeby snížení/racionalizace používání antimikrobik vztahují (pouze odhady, dle interně dostupných informací a portfolia prodávaných VLP, se současnými dostupnými údaji nelze zcela přesně kvantifikovat):

**Skot**

• **odchov telat**

* perorálně podávaná vybraná antimikrobika chloretracyklin, méně např. doxycyklin, důvod podání především profylaxe/metafylaxe střevních infekcí;
* injekční makrolidy (především respirační onemocnění) - *makrolidy patří mezi kriticky významné dle WHO;*
* jiná injekčně podávaná antimikrobika (penicilin/dihydrostreptomycin, amoxiclin) – další indikace.

• **odchov jalovic** (v období preruminujících telat viz obdobně jako výše)

• **výkrm býků** (v období preruminujících telat viz obdobně jako výše zejména v případě uzavřených teletníků, záleží na typu a systému řízení chovu)

• **chov dojnic**

* injekční VLP, problémy: používání ceftiofuru (*CIAs cefalosporin 3.generace* – některá použití možno vyfázovat, nicméně jde o problém ekonomický – ochranná lhůta na mléko je nulová, zatímco po podání „staršího“ antimikrobika se musí mléko likvidovat v řádu několika dojení)
* intramammární VLP – zejména spíše plošné (2019 až 85 %) podávání antibiotik při zasušení, včetně cefchinom: *CIAs - cefalosporin 4. generace*.
* Intramamární VLP – dojnice v laktaci, cefoperazon (*CIAs - cefalosporin 3. generace)*; kombinovaná VLP s kanamycinem, gentamicinem (*indikační omezení – aminoglykosidy vyšší generace*),

• chov krav BTPM (nespecifikována míra problému – nedostatek dat)

**Drůbež**

• **chov nosnic** (s produkcí konzumních vajec - velmi omezené portfolio možných antimikrobik k využití. Důvodem je délka ochranné lhůty na vejce, nepředstavují signifikantní problém)

• **výkrm kuřat** (zejména období po naskladnění jednodenních kuřat (první týden) – použití fluorochinolonu enrofloxacinu (CIAs z pohledu humánní medicíny, nicméně z pohledu veterinární medicíny – chovu brojlerů –obtížně/pokud vůbec reálně lze nalézt náhradu (systémové infekce *E. coli* či enterokoky), relativně vysoké spotřeby (nikoliv na kvantitu – tuny, ale na frekvenci podání/poměr přeléčených chovů/hejn), následně nutno řešit i další antimikrobika např. amoxicllin, sulfonamid/trimethoprim.

Velkým problémem je, že se drůbeži hromadně podávají VLP prostřednictvím pitné vody – problémy zejména:

a) rovnoměrné dávkování zvířat hejna (riziko poddávková/předávkování),

b) nečistota napájecího zařízení (biofilm, zachycení antimikrobik, rezidua antimikrobika a podpora AMR v rámci biofilmu, biofilm jako jako potenciál re- kontaminace MDR původci) atp.

**Prasata**

• chov prasnic (prasničky malá spotřeba antimikrobik, chovné prasnice poporodní období – injekční VLP s antimikrobiky)

• odchov selat (vysoká míra preventivního/léčebného podání především jednorázová aplikace injekčního antimikrobika (CIAs cefalosporiny 3.generace (ceftiofur), nejnovější makrolidy a příbuzná antimikrobika (např.tulathromycin, gamithromycin – CIAs dle WHO), ale v určitém rozsahu i perorální (voda/krmivo)

• předvýkrm/výkrm prasat (co do hmotnostních objemů je signifikantní preventivní hromadné podání antimikrobik formou medikovaných krmiv, případně pitné vody), především chloretetracyklin, amoxicilin, sulfonamidy, případně sulfonamidy s trimethoprimem, makrolidy (zejména tylosin), méně pleuromutiliny

**SWOT analýza komplexní – postavení jednotlivých složek vůči cílům:**

**Zdraví zvířat**

**Odpovědné používání antimikrobik,**

**Regulatorní oblast,**

**Dostupnost VLP, výroba**

**Laboratorní diagnostika**

**Účinná opatření**

**Silné stránky**

* Existence národních ozdravných programů (např. IBR u skotu, PRRS u prasat, salmonely u drůbeže) - Podpora v rámci národních dotací (Nákazový fond),
* Činnosti zaměřené na zvýšení biologické bezpečnosti a proti rozšiřování nebezpečných nákaz hospodářských zvířat
* Repopulace chovů, ozdravení např. od Brachyspira hyodysenteriae
* Vybrané chovy prasat SPF (prosté specifických patogenů)
* Účast chovatelů na programech cílících na zlepšení DŽPZ - v rámci PRV (dojnice, prasnice, selata), v rámci národních zdrojů (dojnice, prasata, drůbež).
* Kvalita institucionálního zajištění a úroveň veterinárního dozoru v ČR – v rámci MZe ustavena Pracovní skupina pro antimikrobika, sdružující všechny významné subjekty, které mohou problematiku AMR ovlivnit. Oblast potravin je v této fázi zastoupena MZe.
* Dlouhodobě klesající celková spotřeba antimikrobik v ČR, nízká spotřeba v porovnání s průměrem zemí EU/EEA.
* Nízká spotřeba antimikrobik u nosnic, prasnic
* Nízká spotřeba kolistinu
* Dobře nastavený systém regulace veterinárních léčiv, včetně dozoru a dohledatelnosti, který umožňuje účinně vymáhat pravidla a minimalizovat rizika spojená s porušováním pravidel
* Dobře nastavený systém sledování spotřeb veterinárních antimikrobik (z úrovně blízké koncovým uživatelům – tedy distributorů a mícháren medikovaných krmiv)
* Zachován vývoj a výroba veterinárních léčiv, včetně veterinárních vakcín, umožňující reagovat na potřeby veterinární praxe, pokud jde o vývoj nových vakcín a dalších produktů, které mohou vést ke snižování potřeby používání antimikrobik v chovech zvířat.
* Kvalitní systém výroby medikovaných krmiv, který v mnoha ohledech předstihuje systémy v některých zemích EU (správná výrobní praxe, kvalifikované osoby ve výrobě a kontrole medikovaných krmiv, požadavky na přenos reziduí, zákaz používat medikované premixy mimo podmínky registrace, úřední kontrola, spolupráce ÚSKVBL a ÚKZUZ apod.).
* Zpracován Akční plán Národního antibiotického programu (AP NAP) na období 2018-2022, včetně realizačních opatření
* Fungující systém harmonizovaného monitoringu AMR u zoonotických a komensálních bakterií ze zvířat produkujících potraviny a z potravin (stanovení MIC a nebezpečných profilů AMR)
* Fungující národní monitoring AMR u veterinárně významných patogenů (stanovení MIC, a v případě potřeby nebezpoečných profilů AMR)
* Chovatelé dojnic problematiku používání antibiotik u zvířat a problematiku rezistence k antimikrobiotikům v převážné většině vnímají jako problém
* Chovy dojnic postupně zavádějí faremní diagnostiku původců mastitid
* Vybrané chovy mají zavedeno sledování používání antimikrobik, nastavena vakcinační schémata, dezinfekční programy
* Rozvíjí se systémy kvality pro produkty živočišné výroby - podporované v rámci národních dotací (dojnice – fungující program CZ Q pro mléko (potřebný update), program CZ Q pro drůbež (včetně zakomponování pravidel pro podávání antimikrobik), práce na programu CZ Q pro prasata (včetně zakomponování pravidel pro podávání antimikrobik).

**Slabé stránky**

* V rámci ČR nebyla dosud problematika AMR definována jako strategická oblast, která má potenciál zásadním způsobem ovlivnit bezpečnost živočišné produkce, její uplatnění na trhu a konkurenceschopnost – viz strategie MZe do r. 2030
* Neschválení rozpočtu pro profinancování konkrétních realizačních úkolů AP NAP
* Definování pouze rámcových, institucionálních garantů, nedefinování jmenovitých garantů (a jejich alternátů) za jednotlivá realizační opatření s vyznačením odpovědnosti
* Výzkum: AMR není posuzována jako prioritní oblast a dosud chybí jednoznačná politická podpora a KONCEPCE  výzkumu v oblasti AMR
* V ČR není ideální struktura používání antimikrobik – velmi vysoký podíl skupinového (na úrovni celého hejna/stáda) použití antimikrobik (79%) – forma medikovaného krmiva nebo prostřednictvím napájecí vody; zde zejména vysoké spotřeby v sektoru chovu prasat s vysokou mírou preventivního podání, rovněž vysoké spotřeby u brojlerů kura domácího ( ve smyslu podílu přeléčených zástavů)
* ČR se v roce 2018 zařadila mezi 4 státy EU/EEA s nejvyššími spotřebami cefalosporinů 3. a 4. generace (zejména dojnice, prasata); nedaří se snížit spotřeby fluorovaných chinolonů (zejména u drůbeže)
* Závislost na dovozech plemenných zvířat s rizikem zavlečení nákaz a rezistence do chovů v ČR
* Neocenění práce v zemědělství, nepříznivá personální situace v zemědělství, která v řadě případů vede k nedostatkům v péči o zvířata
* Problémy s kvalitou vstupů (např. krmiva, zvířata k výkrmu, kvalita napájecí vody a zařízení pro její rozvod)
* V řadě případů kritické nedostatky v oblasti preventivních opatření (mohou vést až k rutinnímu preventivnímu podávání antibiotik v daném chovu)
* Potřeba veterinární profese a chovatelů adaptovat se na měnící se podmínky, přičemž musí být kladen hlavní důraz na maximální odbornost a minimalizaci rizika v souvislosti s používáním léčiv
* Nízká míra využívání moderních technologií k posílení sledování zdraví zvířat, vyhodnocování zdravotních indikátorů a produkčních parametrů, sledování používání antimikrobik na farmách pro dané indikace, pravidelné hodnocení stavu a nastavení opatření na míru chovům

**Příležitosti**

* Snižování rizika pro zdraví veřejnosti od zvířat, potravin a ze životního prostředí
* Dlouhodobé zachování účinných antimikrobních léčiv pro potřeby veterinární medicíny
* Zavedení inovativních postupů do živočišné prvovýroby – návaznost na aplikovaný výzkum
* Vzdělávání veterinárních lékařů (nejen oblast VLP (antimikrobika, vakcíny, neantibiotické VLP), ale také oblast preventivní produkční medicíny, konzultační činnosti nastavující pravidla zacházení s léčvy a péče o zvířata na míru chovům)
* Vzdělávání chovatelů – péče o zvířata, vzdělávání v oblasti biosecurity, zlepšení komunikace s veterinárním lékařem
* Udržení a posilování konkurenceschopnosti, dlouhodobá udržitelnost systémů produkce potravin
* Lepší informovanost spotřebitele o problematice a rizicích AMR a o kvalitě a bezpečnosti potravin v širším slova smyslu, ovlivnění spotřebitelského chování ve prospěch kvality
* Zlepšení náhledu a ocenění práce v zemědělské prvovýrobě potravin živočišného původu
* Budování důvěry spotřebitelů v tuzemskou produkci, snižování rizika kritiky kvality a bezpečnosti potravin živočišného původu z tuzemské produkce
* Rostoucí spotřebitelská poptávka po produktech s vyššími standardy
* Exportní příležitosti – především pro chovatele, event. zpracovatele
* Existence nástrojů nové SZP zaměřených na podporu snižování AMR

**Rizika**

* Změna vládní politiky
* Riziko ekonomické krize s možností minimálních investic do zlepšení chovů
* Zhoršená ekonomická situace, a tím nižší zájem spotřebitelů o produkty s vyšší kvalitou
* Nízká ochota většiny spotřebitelů platit za produkty nadstandardní kvality
* Nízký zájem zpracovatelů zapojovat se do systémů kvality (nesoulad se zájmy chovatelů)
* Nedostatečná nebo kolísavá politická podpora omezující přijímání efektivních, dlouhodobých a vzájemně provázaných opatření v podmínkách ČR.
* Neochota veterinárních lékařů a chovatelů adaptovat se na nové podmínky, přítomnost objektivních překážek, které adaptaci neumožní
* Nedostupnost personálu, či jeho nízká kvalifikace, objektivní překážky pro zajištění a motivaci personálu
* Nedostupnost alternativních nástrojů nebo přípravků určených k prevenci a minimalizaci používání antimikrobik na trhu/v podmínkách ČR
* Neschopnost účinně komunikovat rozsah a závažnost problému veřejnosti (spotřebitelům),
* Většina informací komunikována pouze medii, či uchopení problému aktivistickými hnutími:
  + s nízkou mírou kvalifikovaného posouzení, nebo snahou o upoutání pozornosti a vytváření „senzací“, které neprospívají na důkazech založenému a vybalancovanému nastavení systémů a politik

## Návrh inovovaných podmínek pro indikační omezení

Jiří Bureš1, Lucie Pokludová1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Česká republika má tradici antibiotické politiky, oficiálně sahající do počátků devadesátých let 20. století. Je zde rovněž dlouhodobá tradice spolupráce veterinární a humánní oblasti v rámci, které byla identifikována potřeba zachovat vybraná antimikrobika zejména pro léčbu život ohrožujících infekcí člověka. Proto byla v roce 1998 komunikována strategie, jak omezit používání vybraných antimikrobik (těch dnes nazývaných kriticky významných – CIAs) u zvířat. Byl zvolen systém zavedení doporučení – nastavení tzv. režimu indikačního omezení pro cefalosporiny 3. a 4. generace (původně pouze ceftiofur a cefoperazon, následně cefchinom, jako poslední pak cefovecin (jen psi a kočky), fluorochinolony (enrofloxacin, následně marbofloxacin a další FQ), ansamyciny (rifaximin) a aminoglykosidy vyšších generací (např. kanamycin, gentamicin). V doporučení se uvádělo: „Přípravek má indikační omezení tzn., že by se měl používat pouze pro léčbu závažných infekcí na základě klinických zkušeností, podpořených diagnostikou původce onemocnění a zjištění jeho citlivosti k dané účinné látce a rezistence k běžným antibiotikům.“ Systém se dostával do každodenní praxe velmi obtížně. Proto bylo po zhodnocení a cílených inspekcích rozhodnuto o zavedení pravidel indikačního omezení do zákonné normy – vyhlášky.

V současnosti jsou podmínky pro přípravky s indikačním omezením, stanoveny právní úpravou v rámci vyhlášky 344/2008, kde se v § 2 odst (3) uvádí podmínky pro použití VLP, v jehož rozhodnutí o registraci bylo pro jeho použití stanoveno indikační omezení, a který lze použít pouze v případě, že pro daný účel použití není dostupný jiný vhodný léčivý přípravek, pro který takové omezení není stanoveno, a kdy byla stanovena citlivost k léčivé látce obsažené v předmětném léčivém přípravku. Pod názvem každého z předmětných přípravků je uvedeno: "Přípravek s indikačním omezením". Tuto infomraci lze nalézt v textech přípravků: Souhrn informace o přípravku (SPC), Příbalová informace (PI), na vnějším obalu buď pod názvem VLP, nebo u centralizovaných v tzv. „blue boxu“ na obalu přípravku. Tato informace je rovněž vyznačena v základní kartě o přípravku na webu ÚSKVBL <http://www.uskvbl.cz/cs/registrace-a-schvalovani/registrace-vlp/seznam-vlp/aktualne-registrovane-vlp/vyhledavaci-formula-vlp> , kde je on line dostupná každodenní aktualizace registrovaných VLP (přes tento odkaz, po vyhledání předmětného přípravku lze rovněž nahlížet přímo do textů SPC a PI). Rovněž v rámci aplikace pro mobilní telefony lze filtrovat a nalézt VLP s indikačním omezením, nebo tuto informaci získat u každého VLP, pro který indikační omezení platí, opět v textech pod názvem VLP.

Nové nařízení o VLP poskytuje řadu omezení a úprav podmínek použití VLP s antimikrobiky, nebo v užším slova smyslu antibiotiky. Pro antimikrobika však také dává možnost pro členský stát stanovit si zpřísněné podmínky používání antimikrobik. Jednou z legislativních možností, jak upravit indikační omezení a jeho podmínky je novela zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, kde jsou v § 9a uvedeny podmínky pro používání antimikrobních léčivých přípravků při poskytování veterinární péče. Tato právní úprava je úzce provázána na nařízení 2019/6/EC o veterinárních léčivých přípravcích, nicméně využívá rovněž možnost, kterou toto nařízení stanovuje v článku 107, odstavci 7, že členský stát může dále omezit nebo zakázat používání některých antimikrobik u zvířat na svém území, je-li podávání takových antimikrobik zvířatům v rozporu s prováděním vnitrostátní politiky o obezřetném používání antimikrobik. Proto zákon o léčivech využívá této možnosti a v §9a, odstavci 4 stanoví podmínky použití VLP v režimu indikačního omezení. Znění návrhu ZOL (stav k 31. 11. 2020) je následující (doslovná citace):

„**§ 9a Podmínky pro používání antimikrobních léčivých přípravků při poskytování veterinární péče**

*(1) Není-li dále stanoveno jinak, omezení týkající se použití antimikrobních léčivých přípravků při poskytování veterinární péče stanovená nařízením o veterinárních léčivých přípravcích platí i pro léčivé přípravky registrované podle tohoto zákona a dále na léčivé přípravky, které registraci nepodléhají.*

*(2) Chovatel, který jako podnikatel chová zvíře produkující živočišné produkty určené k výživě člověka je povinen přijímat taková systémová opatření, která omezí riziko rozvoje a šíření původců infekčních onemocnění v chovu a sníží tak potřebu použití antimikrobních léčivých přípravků v chovu a která dále umožní stanovit podmínky pro použití antimikrobního léčivého přípravku podle tohoto zákona. Za tímto účelem chovatel spolupracuje s veterinárním lékařem uvedeným v § 9 odst. 4.*

*(3) V případě antimikrobního léčivého přípravku další podmínky jeho použití podle § 9 odst. 4 vždy zahrnují*

*a)odůvodnění jeho použití s ohledem na přítomnosti infekčního původce onemocnění a jeho citlivost k použitému antimikrobnímu léčivému přípravku, a to na základě anamnézy, epidemiologických údajů, výsledku klinického vyšetření, použití rychlých diagnostických metod, nebo výsledku vyšetření v laboratoři,*

*b) schopnost léčivého přípravku dosáhnout v místě infekce při stanoveném dávkování účinné koncentrace léčiva,*

*c) v případě skupinového použití léčivého přípravku, schopnost zajištění odpovídajícího dávkování v celé léčené skupině zvířat,*

*d) vliv podání léčivého přípravku na výskyt a šíření rezistence u zvířat a v jejich prostředí, v potravinách a v životním prostředí,*

*e) potřebu podat léčivý přípravek jako profylaxi nebo metafylaxi podle nařízení o veterinárních léčivých přípravcích.*

*(4) Při poskytování veterinární péče musí být pro použití antimikrobního veterinárního léčivého přípravku, u kterého bylo v souladu s § 40 odst. 6 stanoveno indikační omezení, a dále humánního léčivého přípravku a neregistrovaného veterinárního léčivého přípravku podle § 9 odst. 1 písm. c), které splňují podmínky stanovené prováděcím právním předpisem, splněny tyto další podmínky*

*a) léčivý přípravek se nepoužije pro případy profylaxe stanovené prováděcím právním předpisem,*

*b) u zvířete, v hospodářství nebo epizootologické jednotce, v souladu s nařízením o zdraví zvířat, byl laboratorně stanoven infekční původce onemocnění a tento údaj je v okamžiku použití léčivého přípravku podle podmínek stanovených prováděcím právním předpisem stále platný,*

*c) u původce podle písmene b) byla v laboratoři potvrzena citlivost k léčivému přípravku, přičemž Státní veterinární správa může podle jiného právního předpisu18) určit laboratoře, které jsou oprávněné vyšetření citlivosti provádět,*

*d) s ohledem na stanoveného původce a jeho citlivost není pro léčbu dostupný jiný vhodný antimikrobní přípravek, jehož použití znamená nižší riziko pro výskyt a šíření rezistence u zvířat, v potravinách, u člověka nebo v životním prostředí, a*

*e) veterinární lékař uvedený v § 9 odst. 4 hodnotí a zaznamenává účinnost léčby a v případě nedostatečné účinnosti zasílá Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv farmakovigilanční hlášení podle § 94.*

*(5) Prováděcí právní předpis stanoví podrobné podmínky pro použití antimikrobních léčivých přípravků v rámci profylaxe a metafylaxe“*

Ač je či v brzké budoucnosti bude nastavena řada legislativních a právně vymahatelných pravidel , je nutné pomýšlet také na úpravy doporučení v rámci textů přípravk (především SPC – souhrnu informací o přípravku, kde by měl veterinární lékař najít pokud možno validní, komplexní informace – což je mnohdy – zejména u starších VLP limitované. V rámci kapitoly věnované novým nastavením pravidel pro kolistin (viz zde ve zprávě níže kapitola 2.3 ) jsou diskutovány i úpravy textů přípravku.

Skutečnost, že budou pravidla upevněna právními předpisy, bude mít vliv i na inspekční a kontrolní činnost. Měla by být posílena role inspektorů a jejich odborná kvalifikace umožňující vysoce odborně zhodnotit situaci na místě v chovu a v první fázi, při méně závažných přestupcích, vydat doporučení k nápravě. Měl by být updatován validně nastavený systém sankcí udělovaných v případech, kdy to bude nezbytné.

## Zařazení kolistinu do skupiny ATM, pro které je stanoveno indikační omezení

Pavla Novotná1, Lucie Pokludová1, Bureš J.1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

### Charakteristika antibiotika

Kolistin (polymyxin E), je cyklický polypeptid, patřící do farmakologické skupiny polymyxinů. Má baktericidní účinek na bakterie. V ČR jsou VLP a HLP registrovány a komerčně dostupné ve dvou formách této léčivé látky, a to jako kolistin sulfát a sodná sůl kolistimethátu (CMS), která se používá v humánní medicíně.

### Mechanismus antibakteriálního účinku kolistinu

# I když kompletní mechanismus účinku látek ze skupiny polymyxinů stále není ještě zcela popsán, hlavní antimikrobiální účinek je zacílený zejména na buněčnou membránu bakteriální buňky. Kationické polypeptidy těchto polymyxinů reagují s molekulami lipopolysacharidů, které jsou stavební složkou buněčné stěny Gram negativních bakterií, což vede k vytěsnění kationtů Ca2+ a Mg2+ ze záporně nabitých fosfátových skupin membránových lipidů. Následkem uvedeného děje je pak destabilizace buněčné membrány a buněčná smrt (Davis, 1971; Newton, 1956).

Kolistin má i schopnost neutralizovat endotoxiny, které se uvolňují při lýze buňky a zabraňuje tak vzniku endotoxinového šoku. (Falagas et al., 2005). Dalším popsaným mechanismem účinku kolistinu je schopnost inhibovat pro buňku nezbytné enzymy buněčné respirace ve vnitřní membráně gramnegativních bakterií. (Deris et al., 2014).

### Spektrum patogenů citlivých ke kolistinu

# Bakteriální spektrum účinku kolistinu je poměrně úzké a zahrnuje výhradně (fakultativně) aerobní gramnegativní bakterie. Kolistin byl prokázán jako účinný *in vitro* a v situacích, kdy jsou jeho hladiny dostupné systémově nebo v cílových tkáních vůči většině mikroorganismů z čeledi *Enterobacteriacae* (*Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.), ale i vůči *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertusis* nebo *Vibrio* spp. Některé studie ukazují i možný účinek na *Campylobacter* spp. (Sorlózano-Puerto et al., 2018) a na některé zástupce z rodu *Mycobacterium* (Falagas et al., 2005).

### Farmakokinetika/farmakodynamika kolistinu

Kolistin sulfát se po perorálním podání špatně vstřebává. Studie zahrnuté do dvou řízení přezkumu, která se týkala kolistinu a byla k nim vydána odborná stanoviska jako příloha rozhodnutí (EK, 2010 a EK, 2015) prokázaly, že u prasat a telat byly tkáňové koncentrace kolistinu téměř nedetekovatelné (s výjimkou telat do 12 hodin stáří), u kuřat se kolistin v séru prokázal po 6 hodinách po podání kolistinu v pitné vodě. Hladiny detekovatelné v séru byly však u všech studovaných zvířat velmi nízké, mohou se mírně zvýšit při výskytu rozsáhlých lézí trávicího traktu při těžkém průběhu onemocnění GIT. Naopak v trávicím traktu zvířat přetrvává kolistin dlouho a ve vysokých koncentracích. Při perorální aplikaci se kolistin vylučuje z více než 90% trávicím traktem pevně vázán na proteiny.

Antimikrobiální účinek kolistinu je závislý na jeho koncentraci. Pro klinickou účinnost je důležitý zejména poměr AUC/MIC. Působení kolistinu ve vhodné koncentraci po určitou dobu je tak pro finální účinek důležitější než krátkodobé dosažení vysokých koncentrací. Nevhodný poměr AUC/MIC většinou vede k selhání terapie. Dávka a interval podávání však může mít vliv i na rozvoj rezistence - dávkovací režimy obsahující vyšší dávky kolistinu podávané méně často způsobují vyšší výskyt rezistence (Bergen et al., 2008). Podobné závěry potvrdily i některé studie prováděné u selat s kolibacilózou (Guyonnet et al., 2010).

### Rezistence ke kolistinu

#### Rezistence přirozená

Přirozeně rezistentní jsou grampozitivní mikroorganismy, gramnegativní aerobní koky, všechny anaeroby, mikromycety a parazité.  Ze zástupců gramnegativních bakterií vykazují přirozenou rezistenci např. *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Edwardsiella* spp., *Pseudomonas mallei, Vibrio cholerae, Burkholderia* *cepacia*, *Yersinia* *pseudotuberculosis*, *Neisseria* spp., *Legionella* spp. nebo *Brucella* spp. (Storm et al., 1977; Catchpole et al. 1997; CLSI, 2018).

#### Rezistence získaná

Původně byla rezistence ke kolistinu spojována pouze s chromozomálními mutacemi genů, ale v nedávné době se zjistilo, že možný je i horizontální přenos pomocí plasmidů. V této souvislosti jsou popsány geny *mcr*.

##### **Rezistence způsobená mutací**

Chromozomální mutace mají za následek modifikaci povrchu bakteriálních buněk a jejich lipopolysacharidové struktury. Mezi další uváděné mechanismy patří ztráta kapsulárního polysacharidu, který je schopen polymyxiny vázat, což bylo popsáno např. u *Klebsiella* *pneumoniae* (Oilatan, 2014). U *A. baumannii* byly popsány dva primární mechanismy chromosomálně zprostředkované rezistence ke kolistinu. První z nich je způsobena ztrátou produkce lipopolysacharidů a druhý modifikací systému, která umožňuje bakteriím reagovat na podmínky prostředí, ovlivňuje modifikaci lipidů a snižuje permeabilitu bakteriální membrány (Oilatan; 2014, Ahmed 2016).

##### **Rezistence přenášená plasmidy**

V roce 2015 se objevily první zprávy o rezistenci na kolistin zprostředkované plasmidem a souvisely s plasmidem kódovanou fosfoetanolamin transferázou, která přidává fosfoethanolaminovou skupinu k lipidu A. Výsledným účinkem je snížení negativního náboje v LPS a tudíž snížení interakce s kladně nabitými polymyxiny. Nová determinanta rezistence byla pojmenována *mcr*-1 a poprvé byla popsána její identifikace u *Escherichia coli* izolovaných z potravinových zvířat a jejich masa v Číně a u *Klebsiella pneumoniae* izolovaných od pacientů taktéž v Číně v roce 2014 (Liu et al.; 2016). Ačkoliv kolistin byl v této zemi poměrně dlouho široce používán ve veterinární sféře, v oblasti humánní pro léčbu využíván do této doby nebyl, což vedlo k úvahám o možném horizontálním šíření rezistence právě pomocí plasmidů ze zvířat na člověka.

Od té doby byla přítomnost tohoto mechanizmu rezistence prokázána na všech kontinentech. Celosvětový vzestup záchytu *mcr*-1 genu se datuje do posledních pěti let. (Skov, 2016) Během let 2016 - 2019 byly popsány další varianty *mcr*-genů – *mcr* 2 – 9 (Dalmolin, 2018; Wang, 2018), které se rozšířily mezi různými bakteriálními druhy u člověka i zvířat. Přehled dosud identifikovaných *mcr* genů je uveden v tabulce 1.

**Tabulka 1: Přehled dosud známých *mcr* genů (převzato z Nedbalcová et Pokludová, dosud nepublikováno)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Gen** | **Rok identifikace** | **Zdroj** | **Země** | **Odkaz v literatuře** | **Pozn.** |
| ***mcr-1*** | 2015 | Různé zdroje *Enterobacteriaceae* | Čína | Liu et al. 2016 | Retrospektivní studie výskytu v Číně |
| ***mcr-2*** | 2016 | Prase, skot  *Escherichia coli* | Belgie | Xavier et al.  2016 |  |
| ***mcr-3*** | 2017 | Prase *Escherichia coli* | Čína | Yin et al.  2017 |  |
| ***mcr-4*** | 2017 | Prase  *Salmonella* spp.a *Escherichia coli* | Itálie, Španělsko, Belgie | Carattoli et al.  2017 |  |
| ***mcr-5*** | 2017 | Drůbež a potraviny  *Salmonella* Paratyphi B | Německo | Borowiak et al.  2017 |  |
| ***mcr-6*** | 2017 | Prasata na jatkách  *Moraxella pluranimalium* | Velká Británie | AbuOun et al.  2017 | gen *mcr-6* původně pojmenovaný *mcr-2.2* |
| ***mcr-7*** | 2018 | Kuřata  *Klebsiella pneumoniae* | Čína | Yang et al.  2018 |  |
| ***mcr-8*** | 2018 | Prase, člověk  *Klebsiella pneumoniae* | Čína | Wang et al.  2018 |  |
| ***mcr-9*** | 2019 | Člověk  *Salmonella enterica*  Serotype Typhimurium | USA | Caroll et al.  2019 |  |
| ***mcr-10*** | 2020 | Člověk  *Enterobacter roggenkampii* | Čína | Wang et al. 2020 |  |

### Laboratorní stanovení citlivosti/rezistence ke kolistinu

Fenotypové testování citlivosti bakterií ke kolistinu má svá úskalí, zejména u těch metod, které využívají při testování agarová média (disková difúzní metoda, E-test). Polymyxiny do agaru difundují nerovnoměrně, což může vést ke zkreslení výsledků. (Rebelo, 2018). Proto je upřednostňována mikrodiluční bujónová metoda, která je také pro testaci výborem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) doporučována jako metoda volby. Clinical& Laboratory Standards Institute (CLSI) rovněž doporučuje u kolistinu pro testování mikrodiluční metodu, ale v interpretačních kritériích (oba výše uvedené standardy uvádějí klinické hraniční hodnoty (CBPs)) najdeme i hraniční inhibiční zóny pro *P. aeruginosa* (viz tab. 2). I mikrodiluční metoda však může mít svá úskalí, a to zejména z důvodu adherence kolistinu k negativně nabitým plastovým mikrotitračním destičkám běžně používaným v případě mikrodiluční metody (Poirel et al., 2017). Výsledky se pak mohou při použití destiček z různých materiálů lišit. Zásadní je při testování citlivosti ke kolistinu používání kontrolních kmenů, které EUCAST doporučuje – např. *mcr*-1-positive *E. coli* NCTC 13846. Aby tedy bylo možné hodnotit a porovnávat výsledky stanovení citlivosti ke kolistinu, je nezbytné sjednotit metodický přístup k tomuto testování.

**Tabulka 2: Interpretační kritéria (CBPs) pro kolistin (zdroj EUCAST, CLSI)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| MIC (mg/l) | | | | | | | |
|  | *Enterobacteriacae* | | *P. aeruginosa* | | | *A. baumannii* | |
|  | S | R | S | I | R | S | R |
| CLSIa | - | - | < 2 | 4 | >8 | < 2 | >4 |
| EUCAST | < 2 | >2 | < 4 | - | >4 | < 2 | >2 |

aNavržený breakpoint inhibiční zóna – pouze pro *P.aeruginosa*: S>11mm, R<10mm

Další skupinou metod pro průkaz citlivosti/rezistence ke kolistinu jsou postupy založené na průkazu genotypu rezistence, které jsou rychlé, citlivé a dají se jimi prokázat jednotlivé mechanismy rezistentní mechanismy. Nejčastěji se v běžné laboratoři pro průkaz genů rezistence používá polymerázová řetězová reakce (PCR). Průkaz genů s jejich přesnou lokací lze provést molekulárně genetickými metodami, včetně WGS.

### Použití kolistinu v humánní a veterinární medicíně

#### Použití kolistinu v humánní medicíně

U lidí (dle údajů v rámci AISLP – databáze HLP, ČR, 2020) je v současné době kolistin indikován pouze pro léčbu závažných infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny s omezenou možností jiné léčby, kdy je podáván zejména intravenózně ev. intratékálně nebo intraventrikulárně nebo pro léčbu chronických plicních infekcí způsobených bakterií *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou, kde je způsob podání inhalační. Terapeutické uplatnění kolistinu je také v oblasti péče o těžce popálené pacienty, kde je vysoké riziko bakteriálních infekcí. V těchto případech je kolistin podáván i lokálně (Lipový, 2010). Lze tedy konstatovat, že kolistin je v humánní medicíně považován za život zachraňující „lék poslední volby“.

#### Použití kolistinu ve veterinární medicíně

Ve veterinární oblasti byl kolistin ve státech EU a EEA využíván ve formě VLP s různými indikacemi (léčba, metafylaxe, profylaxe, snížení mortality, zlepšení využitelnosti krmiva nebo stimulace růstu (EK, 2015). Tento stav byl povolen *de facto* do vydání rozhodnutí Evropskou komisí a to na základě řízení přezkumu pro perorálně podávané kolistiny EMEA – V/A/106, v němž byla odůvodněna a navržena ke schválení pouze léčba a metafylaxe a to po časově omezenou dobu maximálně 7 dnů. Od roku 2006 není v EU povoleno podávat antimikrobika jako stimulátory růstu a produkce, nicméně jelikož řízení přezkumu požadovalo ještě v roce 2015 výmaz indikací „production enhancement (e.g. increase of feed efficiency or growth promotion)“ z  SPC, jeví se, že některé státy tuto indikaci měly před řízením, jehož závěry vstoupily v platnost v roce 2015, zachovánu (EK, 2015).

V některých státech světa byla stimulace růstu (AGP) prostřednictvím přípravků obsahujících kolistin do nedávna povolena (OIE, 2019), ve vybraných státech prozatím toto použití stále zůstává. I přes skutečnost, že je trend upustit od používání kolistinu jako stimulátoru růstu a produkce, jsou stále na světě země, které toto antimikrobikum poslední volby takto používají, což dokládají data ze zpráv OIE (např. rok 2017 45 zemí používajících AGP, z toho 12 používalo kolistin; v roce 2018 z celkem 28 států uvádějících použití antimikrobik jako stimulátorů růstu uvedlo 12 států, že používá kolistin jako AGP). Na druhou stranu je potěšujícím faktem, že Čína, jako země s nejvyššími dokumentovanými spotřebami antimikrobik na světě, zakázala používání kolistinu jako stimulátoru růstu (Hu a Cowling, 2020). Jednou z nežádoucích praxí bylo v minulosti rovněž aplikování přípravků s kolistinem na podestýlku, což se dělo i v rámci EU a mohlo mít dopad na šíření rezistence prostřednictvím importů zvířat ze zemí, kde k těmto praktikám docházelo.

Ve veterinární medicíně se v rámci EU kolistin v současnosti používá hlavně k léčbě, ale také metafylaxi gastrointestinálních infekcí vyvolaných *E. coli* a *Salmonella* spp. u prasat, telat, jehňat, kůzlat, králíků a drůbeže. Způsob podání zvířatům je v drtivé většině perorální cestou přes podání v medikovaném krmivu (formou perorálního prášku do krmiva, nebo medikovaného premixu do krmiva) nebo podání v napájecí vodě (v lékových formách perorálního prášku pro podání v pitné vodě nebo perorálního roztoku). Účinnou látkou u veterinárních léčivých přípravků pro perorální podání je kolistin sulfát. V rámci EU však existují i VLP s kolistinem, kde je přípravek aplikován parenterálně, topicky nebo intramamárně). V minulosti byly registrovány i VLP, kde byl kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiky (např. s amoxicilinem, ampicilinem, neomycinem, spiramycinem; před zákazem kombinací fluorochinolonů s dalšími antimikrobiky existovala i kombinace kolistinu s enrofloxacinem). Na základě zvážení možných rizik však v prosinci 2014 výbor CVMP doporučil omezit indikace pro použití kolistinu pouze pro léčbu enterických infekcí způsobených citlivými neinvazivními *E. coli*, s tím, že jakékoli indikace pro profylaktické použití a zvýšení produkce měly být vyloučeny a že doba léčby měla být omezena na minimální dobu nezbytnou pro léčbu nemoci (neměla by přesáhnout 7 dnů). Dále bylo doporučeno vyjmout koně jako cílový druh ze souhrnu údajů o přípravku (SPC). Výbor CVMP v roce 2016 doporučil zrušit všechna rozhodnutí o registraci pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiky určené k perorálnímu podání. (EMA/461505/2016).

Ačkoli je známo, že kolistin patří mezi antibiotika s účinkem na usmrcení bakterií koncentračně závislým, řízení přezkumu EMA – CVMP se nezabývalo zhodnocením dávky (zejména z důvodu nedostatečnosti dat ve zdrojových dokumentacích, které byly historického data a neobsahovaly údaje dostatečné ke stanovení dávky s ohledem na současné požadavky na validitu a úplnost dat). Vycházelo se tedy z údajů, že dávka 100 000 IU/kg bývá považována za dostačující pro species savců (resp. species mimo drůbež), přičemž rozmezí dávek u VLP registrovaných v EU pro různé druhy savců se pohybuje přibližně v rozsahu 18 000 IU/kg až 250 000 IU/kg živé hmotnosti a u species v rámci drůbeže je obecně dávka 75 000 IU/kg živé hmotnosti považována za dostačující (rozmezí dávek pro species drůbeže přibližně 19 200 IU/kg až 270 000 IU/kg živé hmotnosti. Doporučená doba léčby je 3 - 5 dnů, maximálně však 7 dnů.

V České republice je v současné době registrováno pro použití u zvířat celkem 12 VLP (11 VLP) je určeno pro perorální podání, 1 VLP je pro lokální podání, jako otologikum). V roce 2019 bylo na trhu v ČR dostupných 11 VLP, jejich celkové prodeje sumárně nepřekročily EU hranici 1mg/PCU (spotřeba v hmotnostním objemu činila 441,73 kg (sumárně za všechna VLP, včetně kolistinu z otologického VLP, které není započítáváno do ESVAC). V roce 2018 (kdy můžeme srovnávat i s dalšími státy Evropy byla spotřeba kolistinu v ČR 0,7 mg/PCU (přičemž nejvyšší spotřebu v tomto roce vykázal Kypr: 12,8 mg/PCU a nejnižší Dánsko a Spojené Království (<0,01 mg/PCU), nulové spotřeby kolistinu vykázalo Norsko. Perorální přípravky s kolistinem mají indikaci pro léčbu (ev. prevenci nebo metafylaxi) gastrointestinálních infekcí vyvolaných gram negativními bakteriemi u potravinových zvířat, lokální přípravek (zde je kolistin v kombinaci s rifaximinem) je určen pro léčbu zánětů zvukovodu u psů a koček, má indikační omezení.

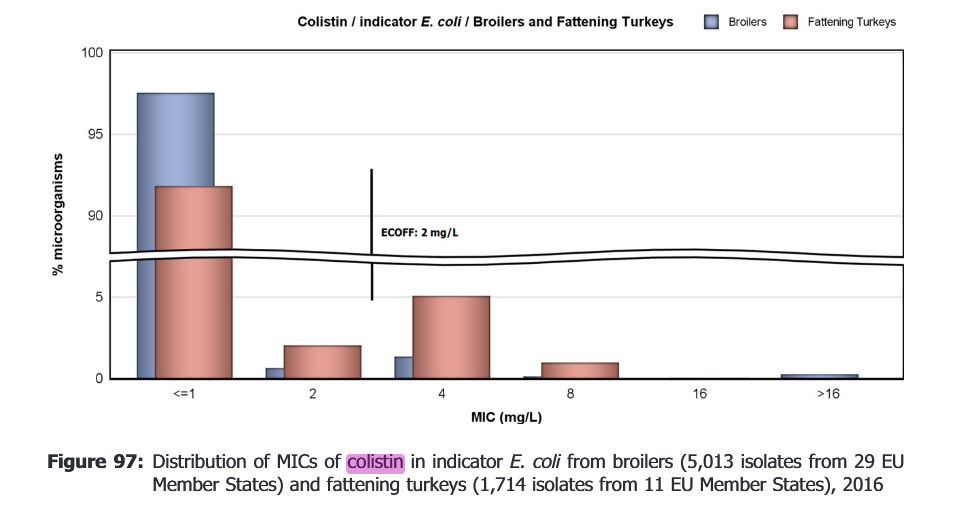
### Monitoring citlivosti/rezistence ke kolistinu

#### Monitoring citlivosti/rezistence ke kolistinu u zoonotických a indikátorových bakterií izolovaných z vybraných druhů potraviny produkujících zvířat

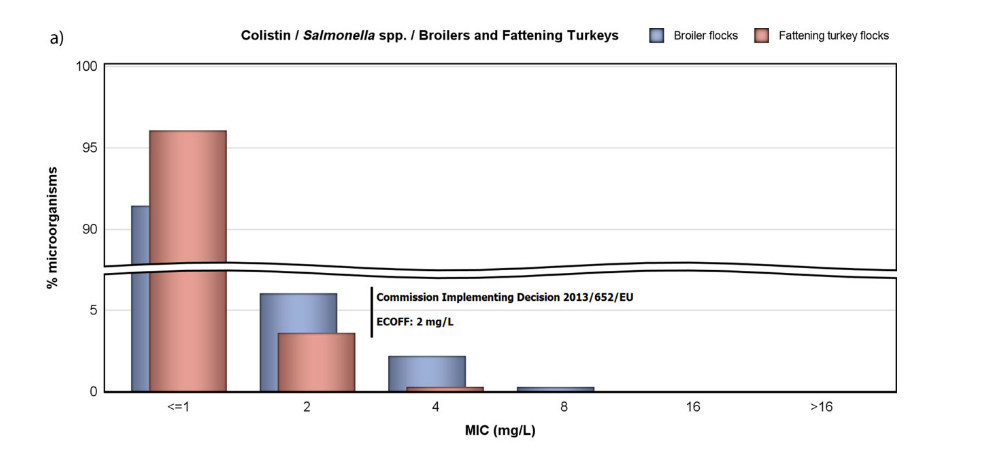
Od roku 2014 se v rámci sledování citlivosti/rezistence u zoonotických mikroorganismů a vybraných indikátorových mikroorganismů dle programu EFSA monitoruje také citlivost ke kolistinu, a to u *E.coli* a *Salmonella* spp. u izolátů získaných od drůbeže. Přestože (podobně jako v humánní oblasti) se některé laboratoře potýkají s obtížemi, pokud jde o správnou metodiku stanovení citlivosti ke kolistinu, lze získaná data z jednotlivých zemí považovat za výchozí linii, se kterou se budoucí data mohou srovnávat. Společná zpráva EFSA/ECDC/2016 uvádí, že průměrná hladina rezistence ke kolistinu byla u izolátů *E.coli* od brojlerů 1,7%, od krůt 5,7% (v roce 2014 to bylo 0,9% u brojlerů a 7,4% u krůt). Mezi jednotlivými státy, které údaje o rezistenci *E.coli* ke kolistinu vůbec zaslaly, však byly poměrně velké rozdíly – např. hladina rezistence u izolátů z výkrmových krůt se pohybovala od 0,6% až po 25,1% (nejvyšší úroveň rezistence byla v Německu, Portugalsku, Itálii a Rumunsku, přičemž dle dat o spotřebách polymyxinů (*de facto* kolistinu) uváděných ESVAC za léta 2011-2014 (6th ESVAC report) s výjimkou Rumunska (které však odevzdalo svá data v roce 2014 poprvé) měly tyto státy, spolu se Španělskem, vůbec nejvyšší spotřeby polymyxinů (kolistinu) v EEA (Španělsko 36 mg/PCU, Itálii 29 mg/PCU, Portugalsko 18mg/PCU a Německo 12 mg/PCU). Práce Miguella-Villoldo, 2019 potvrzuje korelaci vysokých spotřeb kolistinu (2014) s nálezy *mcr* genů a rezistence ke kolistinu (izoláty 2015, enterobakterie), zároveň také potvrzuje (i když udává, že na definitivní zhodnocení je potřebné delší sledování) trend poklesu rezistence ke kolistinu s poklesem spotřeb antimikrobik (pokles spotřeb a izoláty prasata). Pokud jde o salmonely, průměrná hladina rezistence ke kolistinu byla u izolátů od brojlerů 2,5% a od krůt 0,3% (v roce 2014 to bylo 8,3% u brojlerů a 2% u krůt). Česká republika - *E.coli* 0% u brojlerů, u krůt nehlášeno; *Salmonella* spp. 13,2% u brojlerů; 0% u krůt).

Jako interpretační kritérium pro hodnocení citlivosti ke kolistinu byl brána hodnota ECOFF 2mg/l rozdělující populaci na „wild type“ a „non wild type“. Distribuce MIC u kmenů *E.coli* a *Salmonella* spp. jsou zobrazeny na obr. 1  a obr. 2.

**Obr. 1: Distribuce MIC kolistinu u izolátů E.coli od drůbeže (5013 kmenů od brojlerů; 1714 kmenů od krůt) –převzato ze zprávy EFSA/ECDC 2016**



**Obr. 2: Distribuce MIC kolistinu u izolátů Salmonella spp. od drůbeže – převzato ze zprávy EFSA/ECDC 2016**



Pokud se jedná o multirezistentní kmeny – potvrdilo se, že většina kmenů *Escherichia coli*, u kterých byla zjištěna rezistence ke kolistinu, je zároveň rezistentní i k dalším antimikrobikům (32% ze 162 kolistin rezistentních kmenů *E.coli* izolovaných od drůbeže bylo rezistentní až k dalším 6 antimikrobikům). Alarmující je i skutečnost, že 74% z těchto 162 izolovaných kmenů bylo rezistentní i k fluorochinolonům a cefalosporinům 3. generace (EMA/CVMP, 2016).

Non-wild-type (NWT) fenotyp ke kolistinu byl sledován u *E. coli* neselektivně izolované z klinicky nemocných zvířat sledovaných v rámci Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů (soubor „patogenní *E. coli*“) a u *E. coli* neselektivně i selektivně izolované z klinicky zdravých zvířat v rámci Harmonizovaného monitoringu rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin a z potravin („komenzální *E. coli*“). Z celkem 2874 izolátů neselektivně i selektivně izolované *E. coli* byly získány celkem 2 izoláty NWT ke kolistinu (0,07 %) dle aktuální hodnoty epidemiologické cut-off (ECOFF) EUCAST (2 mg/l) (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Oba izoláty *E. coli* NWT ke kolistinu byly získány z klinicky nemocných zvířat v rámci Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů. První izolát *E. coli* byl získán z rektálního výtěru selete v roce 2017 a byl NWT pouze ke kolistinu. Druhý izolát *E. coli* byl získán z mízní uzliny telete v roce 2017 a byl NWT ke třem dalším skupinám antimikrobik, aminopenicilinům, kombinaci aminopenicilinu a inhibitoru beta-laktamázy a k tetracyklinům (Tabulka 3). Dle tohoto profilu lze předpokládat, že tento izolát z telete pravděpodobně nebyl producentem klinicky významných širokospektrých beta-laktamáz (ESBL, „extended-spectrum beta-lactamases“), ani AmpC beta-laktamáz (Giske et al., 2017).

**Tabulka3: Patogenní a komenzální izoláty *E. coli* testované na NWT fenotyp ke kolistinu.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **zdroj** | **soubor *E. coli*** | **n** | **rok** | **NWT COL (n)** | **původ** | **profil rezistence** |
| brojleři | patogenní | 343 | 2017-2019 | 0 | - | - |
| komenzální | 614 | 2014, 2016, 2018 | 0 | - | - |
| komenzální (ESBL/AmpC)a | 315 | 2016, 2018 | 0 | - | - |
| prasata | patogenní | 347 | 2017-2019 | 1 | rektální výtěr, sele, 2017 | COL |
| komenzální | 680 | 2015, 2017, 2019 | 0 | - | - |
| komenzální (ESBL/AmpC)a | 305 | 2015, 2017, 2019 | 0 | - | - |
| telata | patogenní | 270 | 2017-2019 | 1 | mízní uzlina, tele, 2017 | AMP-AMC-TET-DOX-COL |
| celkem | - | 2874 | - | 2 | - | - |

AMP, ampicilin; AMC, amoxicilin-kyselina klavulanová; COL, kolistin; DOX, doxycyklin; TET, tetracyklin; NWT, non-wild-type.

aPouze izoláty *E. coli* označené „ESBL/AmpC“ byly izolovány selektivně, ostatní izoláty byly získány neselektivní kultivací.

#### Monitoring citlivosti/rezistence ke kolistinu u cílových patogenů - bakterií izolovaných z vybraných druhů potraviny produkujících zvířat trend 2015 až 2019

V České republice od roku 2015 probíhá monitoring rezistence vybraných významných veterinárních patogenů skotu, prasat a drůbeže (kura domácího) a v rámci tohoto programu je sledována i prevalence citlivosti a rezistence jednotlivých mikroorganismů ke kolistinu. Jedná se o pasívní monitoring (zaslané kmeny z terénní praxe jsou zahrnuty do monitoringu, pokud vyhoví definovaným kritériím – zdrojový cílový druh zvířete s klinickým onemocněním, neléčeno, identifikován patogen spadající do spektra vybraných species bakterií, které jsou dále testovány (MIC), případně dle fenotypu i genetické testy). Ke stanovení MIC je používána mikrodiluční metoda. K interpretaci výsledků MIC pro kolistin je využíváno klinických hraničních hodnot (tzv. Clinical Break Points= CBPs (EUCAST), kdy jako citlivý je interpretován kmen s detekovanou MIC rovnou či menší než 2mg/l a jako rezistentní kmen s MIC rovnou či vyšší než 4mg/l. Zastoupení rezistentních izolátů ve vzorcích z monitoringu (v procentech) dle interpretace používající výše uvedené klinické hraniční hodnoty je uvedeno v tabulkách 4 a 5. Nejvíce rezistentních izolátů pocházelo z klinických případů mastitis skotu v letech 2015-2016 a byly to izoláty *Klebsiella* spp. (*Salmonella* spp. se v programu nesledují). V letech 2017 a 2018 prevalence rezistence ke kolistinu u sledovaných patogenů klesala, v roce 2019 pak byla nulová.

**Tabulka 4: Rezistence ke kolistinu u izolátů Klebsiella spp. pocházejících**

**z mastitid skotu v letech 2015 – 2019**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Rok** | **Celkem** | **Prevalence rezistence absolutní** | **Prevalence rezistence v %** |
| 2015 | 66 | 7 | 10,60 |
| 2016 | 79 | 8 | 10,10 |
| 2017 | 77 | 2 | 2,60 |
| 2018 | 71 | 1 | 1,40 |
| 2019 | 54 | 0 | 0,00 |

|  |
| --- |
| **Tabulka 5: Rezistence ke kolistinu sumárně u izolátů E.coli kumulativní\* data izolátů**  **z kura domácího, prasat, telat a mastitd skotu v letech 2015 – 2019** |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Rok** | **Celkem** | **Prevalence rezistence absolutní** | **Prevalence rezistence v %** | | 2015 | 562 | 14 | 2,5 | | 2016 | 565 | 14 | 2,5 | | 2017 | 407 | 3 | 0,7 | | 2018 | 482 | 0 | 0 | | 2019 | 430 | 0 | 0 | |
| \*Rozdíl v celkovém počtu izolátů ve srovnání s Tabulkou NN výše je způsoben  skutečností, že do souboru *E.coli*  v rámci této tabulky jsou uváděny souhrnně všechny  izoláty *E.coli* (včetně například izolátů z mastitis skotu, či dalších vzorků, které nebyly  zahrnuty ve srovnávacím hodnocení WT a NWT uváděném výše. |

### Spotřeba kolistinu ve veterinární medicíně

V roce 2016 bylo vydáno AMEG doporučení zemím EU, aby minimalizovaly spotřebu kolistinu – cílem by mělo být dosažení 65% snížení v rámci celé EU. Doporučená hladina, které by měly země dosáhnout je ideálně pod 1 mg/PCU, maximální spotřeba by měla být 5 mg/PCU (EMA, ESVAC, 2018). Tento krok následoval nejen v důsledku objevení plasmidově přenosné rezistence (*mcr* geny), ale i z důvodu zhodnocení výše spotřeb. V roce 2014 hodnoty spotřeb pro polymyxiny (kolistin) vztažené na populace hospodářských zvířat, činily pro Španělsko 36 mg/PCU, Itálii 29 mg/PCU, Portugalsko 18mg/PCU a Německo 12 mg/PCU (ESVAC, 2016). V roce 2018, dle zprávy ESVAC (EMA, 2020, spotřeby v řadě států signifikantně klesly. Zřejmě nejvíce je patrné snížení ve Španělsku, kde se podařilo především masívním snížením používání kolistinu v chovech prasat (ale částečně i drůbeže) snížit spotřeby více než desetinásobně na 3,3 mg/PCU a obdobně více než desetinásobný pokles zaznamenala i Itálie 2,7 mg/PCU, mírný pokles zaznamenalo Portugalsko 12,6 mg/PCU a Německo 8,6 mg/PCU. V současnosti (data 2018) má nejvyšší spotřeby kolistinu Kypr (12,8 mg/PCU), následovaný Portugalskem (12,6 mg/PCU) a Maďarskem (10,1 mg/PCU), nad hranicí 5mg/PCU však prozatím zůstává i Německo (8,6 mg/PCU), Polsko (7,4 mg/PCU) a Rumunsko (6,4mg/PCU). Česká republika v roce 2018 vykázala spotřebu kolistinu vztaženou na populačně korekční jednotku 0,7 mg/PCU.

Od roku 2011 do roku 2018 došlo k razantnímu poklesu spotřeby kolistinu, a to o 69,8% (ESVAC, 2020) – viz graf XX zaznamenávající srovnání spotřeb polymyxinů (*de facto* kolistinu) ve 25 zemích Evropy, pro které byla data v daném období k dispozici (AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, FI, FR, HU, IC, IE, IT, LA, LI, NL, NO, PL, PT, SK, SI, ES, SE and UK). Z celkového objemu spotřebovaných antibiotik ve veterinární medicíně nyní představují polymyxiny 3,3% (v přepočtu vycházejícím z mg/PCU). Údaje reflektující data z roku 2014, který se stal výchozím rokem pro nastavení hranic pro snížení pro státy EU/EEA jsou zaznamenány na obrázku č. 3. Česká republika má dlouhodobě nízké spotřeby kolistinu, od roku 2015 pod hranicí 1mg/PCU (viz tabulka 6), přičemž od roku 2013, kdy došlo ke kulminaci spotřeb kolistinu dohází v následujících letech k postupnému poklesu. Jelikož jsou recentně k dispozici i data o spotřebě VLP za rok 2019 v hmotnostních objemech (kg) lze v rámci této zprávy učinit srovnání z let 2013 –2019 v hmotnostních objemech, kde pokles činil za toto období téměř 43% (tabulka 7). Jelikož nejsou k datu zpracování tohoto přehledu k dispozici sumární data pro výpočet PCU pro ČR za rok 2019, nelze srovnat statistiky mg/PCU včetně roku 2019, nicméně ve srovnání let 2013 – 2018 při zohlednění populace v ČR chovaných zvířata došlo v tomto období k poklesu spotřeb kolistinu o 39%. Z celkových objemů perorálně podávaných VLP pro potravinové druhy zvířat tvoří kolistin v ČR necelá 2%.

Při sledování razantního snížení používání kolistinu ve vybraných zemích Evropy vyvstává otázka, jak se toto snížení projevilo na spotřebách ostatních antimikrobik používaných na stejné indikace. Ve skutečnosti totiž zůstává problém, že terapeutická indikace pro podání kolistinu – což byla zejména průjmová onemocnění vyvolaná *E.coli* v chovech, kde nedojde k zásadním změnám v managementu, vakcinacím, změně složení krmné dávky, používání alternativních nástrojů, i nadále přetrvává. Ve státech s původními enormími spotřebami, kde byl kolistin vysoce nadužíván (především preventivní, či až růstově stimulační podání, včetně aplikace roztoku s kolistinem rozprašovači na podestýlku) tak bylo možno vyfázovat tato „neterapeutická podání“. Nicméně pokud nedošlo k řadě dalších opatření, umožňujících komplexně řešit otázku zejména neonatálních a podstavových průjmů, je nutno nahradit podávání kolistinu jinými antimikrobiky (například aminoglykosidovými). Ze skupiny aminoglykosidů se zejména v chovech prasat uplatnily VLP s léčivými látkami jako apramycin, neomycin a/nebo paromomycin, u drůbeže pak především neomycin. Je tedy zásadní rovněž monitorovat používání těchto antimikrobik. V chovech prasat mohlo rovněž stoupnout terapeutické či preventivní používání ZnO ve formě k tomu určených VLP, které však má být v EU od roku 2022 zakázáno.

V rámci projektu ESVAC jsou k dispozici data jak pro polymyxiny (= *de facto* kolistin), tak pro aminoglykosidy např. v roce 2016 si lze u vybraných států (např. Itálie nejvíce patrno, ale i Dánsko, Bulharsko a rovněž i Česká republika) všimnout shiftu ve směru zvýšení spotřeb aminoglykosidů (viz obrázek č. 4). Nejedná se však pouze o aminoglykosidy. Dle ústního sdělení ze strany EMA, je to i otázka linkosamidů a amfenikolů. Dostupná srovnání z již publikovaných zpráv ESVAC ukazují, že nárůst linkosamidů zaznamenalo zejména Španělsko. V některých případech se jednalo i o kombinaci linkomycinu se spektinomycinem. U amfenikolů (florfenikol, kde je však limitující i cena léčby a nežádoucí účinky) lze rovněž vysledovat jistý nárůst, který byl pozorován zejména u Kypru, Španělska a Itálie. Zřejmě je to způsobeno skutečností, že tlak na snížení spotřeb kolistinu byl natolik vysoký a čas k tomu reálně uskutečnit takové snížení tak krátký, že chovatelé nestihli zavést sérii komplexních opatření a využít finančně mnohdy značně nákladnější alternativní nástroje, včetně limitovaného portfolia vakcín, a byli nuceni sáhnout po jiném, srovnatelně účinném antimikrobiku (zde by kromě aminoglykosidů, linkosamidů, spektinomycinu a florfenikolu přicházely v úvahu zejména fluorované chinolony (zde navýšení spotřeby v případě Polska), což je však ještě problematičtější z pohledu jejich „kritického významu“ pro humánní medicínu).

Trend spotřeby aminoglykosidů se rovněž projevil v nově registrovaných VLP, kde v posledních třech letech byly zaregistrovány v mnoha zemích „staronové“ VLP pro řadu cílových druhů, obsahujících paromomycin, neomycin a apramycin.

Otázkou také zůstává, jak se situace vyvine po roce 2022, kdy vejde v platnost zákaz podávání VLP – zejména však premixů a tedy medikovaných krmiv obsahujících oxid zinečnatý. Zde pravděpodobně dojde k ještě závažnější situaci, a pokud chovy nebudou dobře připraveny, opět vzroste potřeba podat antimikrobika.

Dle recentních dat uváděných NRL pro AMR v ČR při SVÚ Praha je totiž patrné, že období posledních dvou let (srovnání let 2015 a 2017, vzorky se střev prasat a z vepřového masa) vykázaly v případě gentamicinu (který je možno brát jako určitého „reprezentanta aminoglykosidů“ pro testování AMR  *in vitro*, i když při respektování jistých expertních pravidel) signifikantní nárůst v míře rezistence (z obrázku 4, grafu pro aminoglykosidy je patrný meziroční nárůst jejich spotřeby v ČR ve sledovaném období let 2016 - 2017).

**Tab. 6: Vývoj spotřeb polymyxinů (kolistinu) ČR, data v mg/PCU 2013 – 2018**

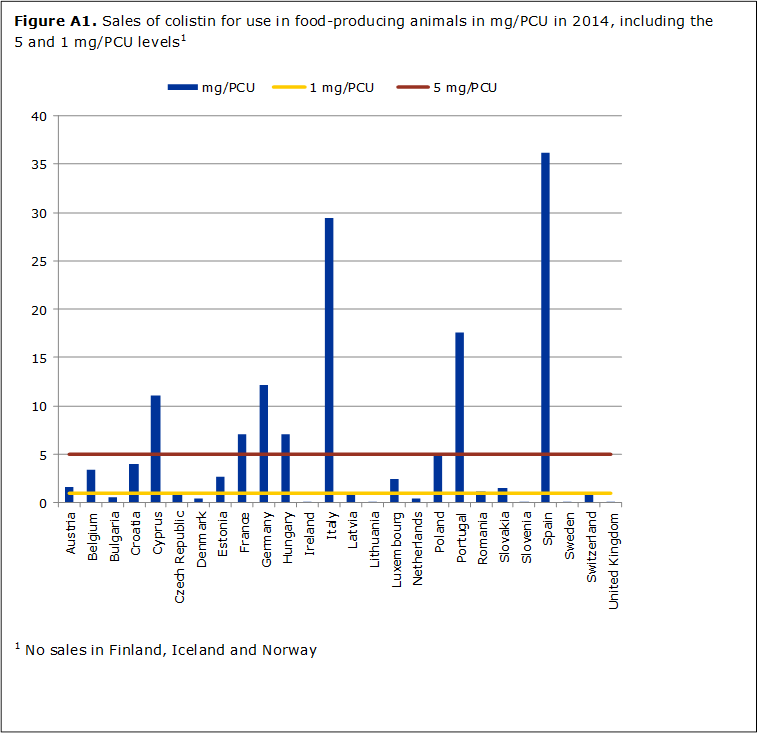
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Rok | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Pokles  2013-2018 |
| **mg/PCU** | 1,10 | 1,05 | 0,99 | 0,84 | 0,60 | 0,67 | * 39,1% |

**Tab. 7: Vývoj spotřeb polymyxinů (kolistinu)\* ČR, data v kg léčivé látky 2013 - 2019**

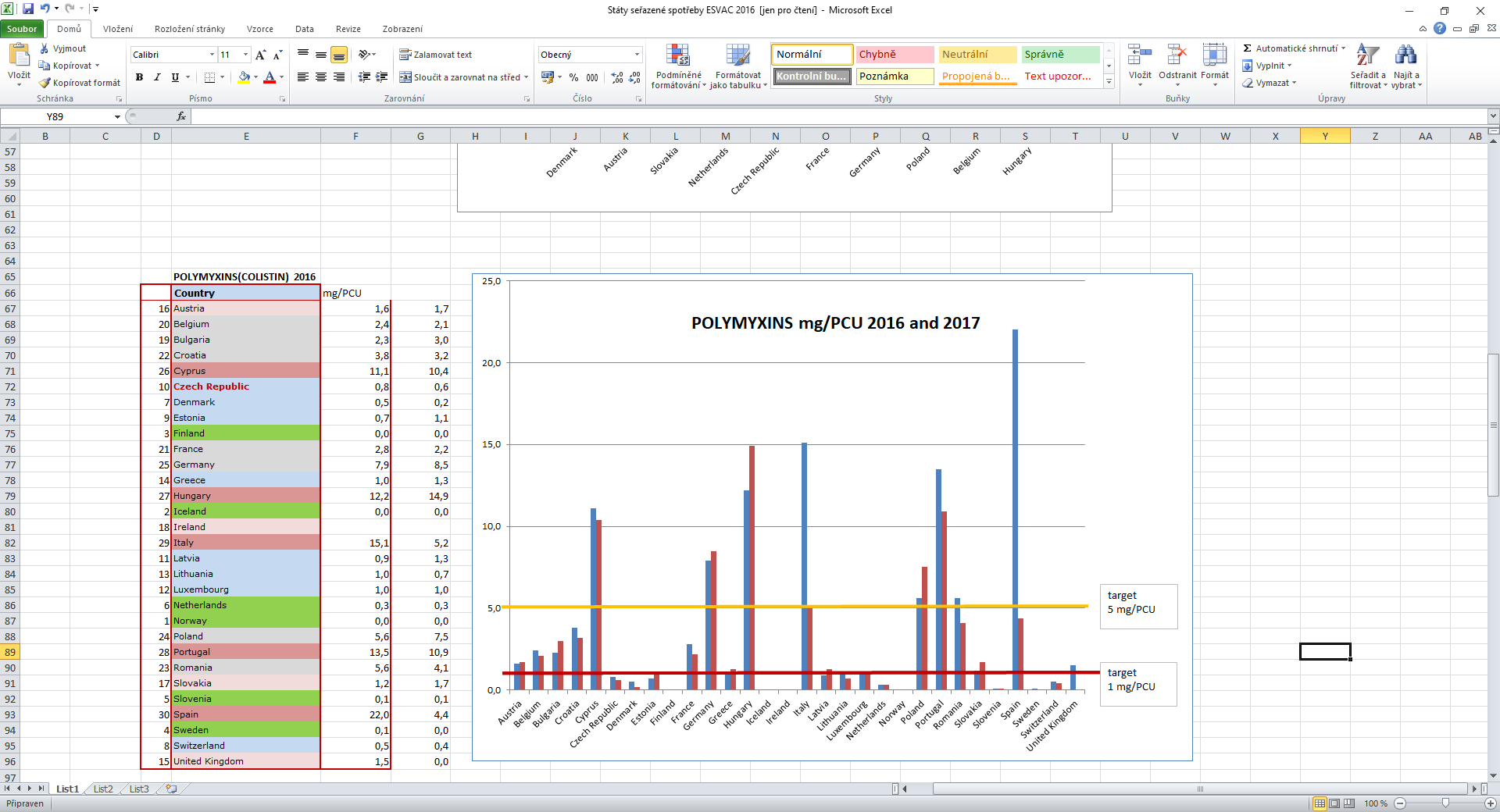
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Rok | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | Pokles  2013-2019 |
| **kg** | 769,32 | 736,50 | 690,84 | 589,93 | 418,20 | 475,33 | 440,06 | * 42,8% |

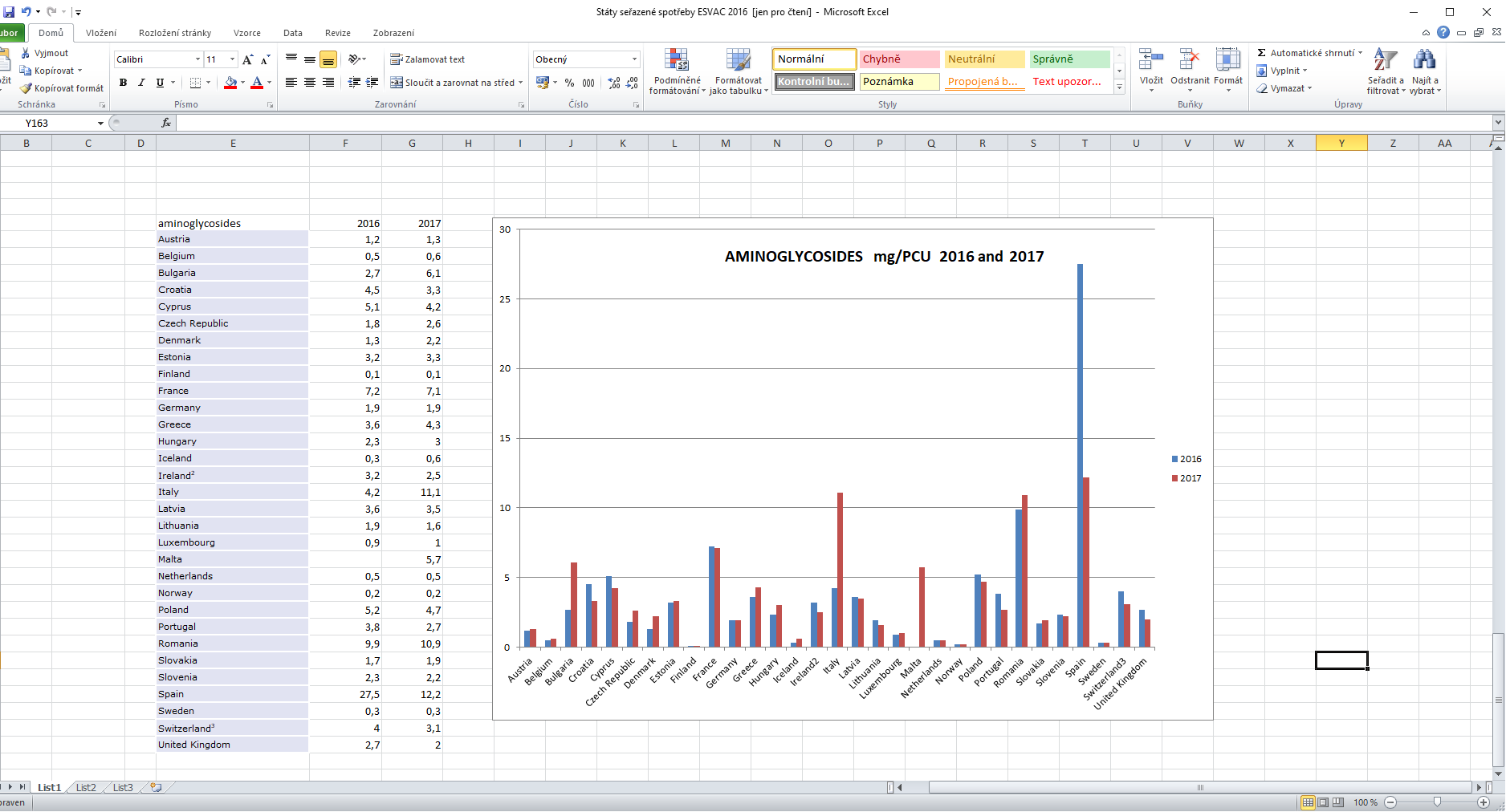
\*zahrnuta VLP pro zvířata produkující potraviny

**Obr. 3: Porovnání spotřeby kolistinu mezi jednotlivými státy EU situace v roce 2014 (zdroj zpráva ESVAC/2016**)



**Obr. 4: Srovnání poklesu spotřeb polymyxinů (de facto kolistinu) a nárůstu spotřeb aminoglykosidů u vybraných států EEA (grafy zpracovány dle údajů uvedených ve zprávách ESVAC 2018 and 2019, s daty za roky 2016 a 2017)**





Zajímavé je rovněž srovnání spotřeb polymyxinů (u potravinových zvířat pouze kolistinu) stratifikovaně na cílové druhy zvířat, kdy tato analýza byla uskutečněna s dostupnými daty za rok 2016 pomocí následující metodiky kvalifikovaných odhadů. V metodice bylo využito extrapolace dat z datových souborů reprezentujících skutečná používání VLP s antimikrobiky u majoritních druhů zvířat, vybraných minoritních druhů zvířat a dále údajů z předpisů pro medikovaná krmiva, dále byla začleněna analýza VLP registrovaných pro jeden druh cílových zvířat, či v případě více druhů byly výsledky z datových souborů extrapolovány, aby odrážely proporcionalitu použití. I přes tuto kombinaci přístupů, jsme si vědomi, že se stále jedná pouze o kvalifikované odhady, nelze tedy vyvozovat zcela přesné závěry. Přesto se však domníváme, i dle dalších indicií (inspekční činnosti a předchozích pilotních projektů sledování používání antimikrobik na jednotlivých farmách), že se data v elementárních charakteristikách velmi blíží reálnému stavu.

**Tabulka 8: Situace ve spotřebách polymyxinů v hmotnostních objemech (kg) 2016, data ČR**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **SKOT** | **Prasata** | **Drůbež** | **Ovce a kozy** | **Koně** | **Králíci** | **Psi a kočky\*** | **kg** |
| Polymyxiny | 10 | 450 | 130 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | **590,3** |

\*psi a kočky: polymyxin B a kolistin, VLP k topickému podání

Z tabulky 8 je patrné, že nejvíce byla VLP obsahující kolistin spotřebovávána na farmách prasat (76%), následovaly farmy drůbeže (22%) a skutečně minimální použití (1,6%) bylo podání telatům skotu. U psů a koček jsou VLP obsahující polymyxiny určeny k topickému podání (nejčastěji jako ušní kapky) a spotřebu v rámci skupiny polymyxinů lze považovat za zanedbatelnou (pouhá 0,05%).

Jak je patrné z výše uvedených dat ke stratifikacím, největší míra podání je u prasat. Byla uskutečněna analýza dat z roku 2018 – spotřeby VLP s kolistinem v rámci ČR. Bylo spotřebováno celkem 441,73kg léčivé látky kolistin v celkem 12 VLP, které byly v daném období umístěny na trh a prodávány.

Z tohoto množství bylo:

* 1 VLP v lékové formě *medikovaný premix*,
* 4 VLP v lékové formě *koncentrátů/roztoků pro podání ve vodě* (vybrané VLP, které jsou určeny pro druhy, kde je u telat či mladých zvířat podání nejen ve vodě, ale je používáno *mléko či mléčná náhražka*),
* 6 VLP v lékové formě *prášek pro přípravu perorálního roztoku*
* 1 VLP ušní kapky

Již z výše uvedených lékových forem a z procenta jejich spotřeb vyplývá, že nejvyšší objem spotřeb je pro koncentráty/roztoky (316,45 kg, což činí 66,58 %), následovaný prášky pro přípravu perorálních roztoků (95,87 kg, což činí 20,16%) a jako poslední je jediný VLP ve formě medikovaného premixu (63 kg, což činí 13,26 %).

**Tabulka 9: VLP s účinnou látkou kolistin, které mají platnou registraci v ČR (stav 2.10.2020)**

|  |
| --- |
| APSALIQ COLISTIN 3.000.000IU/ml roztok pro podání v pitné vodě/mléce pro prasata, skot, ovce, kura domácího a krůty |
| APSAMIX COLISTINA premix pro medikaci krmiva |
| BIOVETA COLISTIN 1 200 000 IU/g prášek pro perorální roztok |
| Colfive, 5,000,000IU\_ml koncentrát pro perorální roztok pro telata, prasata, jehňata, kura domácího a krůty |
| COLICIN 2400 prášek pro perorální roztok |
| COLISTIMAX 1 200 000 prášek pro perorální roztok |
| COLISTINA SULFATO 12% roztok pro podání v pitné vodě |
| COLIVET perorální roztok |
| COLIVET prášek pro přípravu perorálního roztoku |
| Giraxa 50 mg/g prášek pro perorální roztok pro telata, selata a brojlery kura domácího |
| MEDITEK  COLIS prášek pro perorální roztok |
| OTOPET THERAPY ušní kapky, suspenze |

Pokud bychom se podívali na indikace pro jaké byl reálně předepisován v rámci ČR medikovaný premix s kolistinem pro výrobu medikovaného krmiva (MK), tak se jednalo dle popisu veterinárního lékaře v předpisu pro MK (preskripční sonda, data 1.1. 2018 – 30.6. 2019, zpracováno autory studie):

**MK pouze s kolistinem (26%)**: indikace popsané jako enteritis, gastroenteritis, a hemorrhagická enteritis, cílová kategorie byl předvýkrm (předvýkrm prasat – od 13 – 17 kg ž.h. po 25 – 35 kg ž.h. (dle technologie chovu).

**MK s kombinací kolistin a ZnO (19%):** indikace popsané jako „léčba a prevence kolibacilózy a salmonelózy“; *E.coli* infekce. Cílová kategorie selata a selata v období odstavu.

**MK v kombinaci kolistin + amoxicilin (25,4%):** indikace „léčba infekcí *E.coli* a *S. suis* infekcí“, případně prevence obou těchto onemocnění. Cílová kategorie selata při odstavu.

* **MK v kombinaci kolistin + amoxicilin + ZnO (25,4%):** indikace „léčba infekcí *E.coli* a *S. suis* infekcí“, případně prevence obou těchto onemocnění. Cílová kategorie selata při odstavu.
* **MK v kombinaci kolistin + doxycyklin + ZnO (1,6%):** indikace léčba střevních a respiračních onemocnění, cílová kategorie selata v odstavu.
* **MK v kombinaci kolistin + tiamulin + ZnO (1,6 %):** indikace,léčba enzootické pneumonie prasat, kategorie výkrmu nad 65 kg – až do konce výkrmu

Celková doba podávání takových VLP je nejčastěji 7-8 dnů, ale vyskytují se zejména u VLP kombinovaných s amoxicilinem i délky podávání až 14 dnů (nutno podotknout, že se zde jedná o off label podání jednoho z premixů, které je v ČR považováno za protiprávní, u všech VLP obsahujících kolistin byla totiž rozhodnutím přezkumu EK stanovena maximální délka podávání na 7 dnů a tak byla upravena i SPC relevantních VLP).

Indikace v současnosti schválených perorálně podávaných VLP s kolistinem se neliší napříč lékovými formami (oficiálně jsou registrovány VLP s indikací léčba a metafylaxe střevních infekcí vyvolaných neinvazívními *E.coli* citlivými ke kolistinu). Dle řízení přezkumu měly být vymazány všechny obecné indikace, indikace pro jakékoliv jiné patogeny, preventivní a růstově stimulační podání (EK, 2015). Je však otázkou, zda u lékové formy premix v reálné praxi nepřevládá spíše preventivní (profylaktické) podání nad metafylaktickým či léčebným (což je *de facto* v rozporu s právními předpisy ČR, neboť premixy v ČR nesmějí být podávány v režimu *off label*).

Pokud bychom udělali podrobnou analýzu reálného použití napříč státy EU, jsou k dispozici data ( v tisku: údaje k indikacím u prasat: Šperling D., Burch D. in Pokludová L. a u kura: Pokludová L.), která ukazují na následující nejčastější indikace u dvou cílových druhů, kde je kolistin nejčastěji podáván – prasata a kur. Rovněž lze okomentovat použití antimikrobik a výběr antimikrobik, která mohou být místo kolistinu alternativně využita:

* Klinicky se manifestující **salmonelové** infekce prasat (eventuálně u kura), i když lze použít i kolistin (avšak jen při lokalizaci infekce ve střevě), při generalizovaných infekcích jsou nejčastěji léky volby i systémově dostupná antimikrobika s odpovídající farmakokinetikou po perorálním podání jako aminoglykosidy – následně případně fixní kombinace amoxicillinu/kyseliny klavulanové (registrováno pouze pro prasata) a fluorochinolony;
* Především neonatální infekce selat a infekce odstávčat u prasat, u kura infekce brojlerů jednodenních či brojlerů v prvním týdnu života, či na počátku období snášky u nosnic – původcem těchto infekcí jsou ***E.coli*** (zejména ETEC u prasat a APEC u drůbeže),zejména jedná-li se o infekce lokalizované v oblasti střeva lze využít kolistin, nicméně s ohledem na skutečnost, že např. u kura řada infekcí *E.coli* původně vstupuje do organizmu aerogenně či se jedná o systémové patologie - až septické stavy, jsou u kura podávány především fluorochinolony, fixní kombinace sulfonamid/trimethoprim, amoxicilin či doxycyklin (byly ale rovněž zaznamenány *ad hoc* připravované kombinace VLP obsahujících fluorochinolony a kolistin, či kolistin a amoxicilin (dříve byly tyto kombinace registrovány i v rámci jednoho VLP jako fixní, toto však bylo rozhodnutím EK zrušeno) – používá se především u rezistentních izolátů *E.coli.*

U infekcí *E.coli* u prasat jsou k léčběvětšinou používány perorálně podávané aminoglykosidy (neomycin, apramycin, paromomycin), aminocyklitoly (spectinomycin) či fluorochinolony. Kolistin v ČR je používán v omezeném rozsahu (pokud je používán a přistoupili bychom s presumpcí, že maximálně v rozsahu rozhodnutí o registraci tak spíše metafylakticky).

# 

### Risk management opatření ve vztahu k používání kolistinu

Na základě hrozby rizika šíření rezistence ke kolistinu byl v  roce 2019 Výborem pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) vypracován dokument s ohledem na riziko spojené s rozvojem rezistence po jejich použití, která zahrnuje i návrh opatření k řízení rizika a to zatříděním antimikrobik do stanovených kategorií. Kolistin je zde nově zařazen společně s fluorochinolony a cefalosporiny 3. a 4. generace do kategorie B („Restrict“), u nichž je doporučeno je používat je pouze v případech, kdy neexistuje varianta léčby jinými antibiotiky (z nižších kategorií C a D) a terapie by měla být podložena výsledky stanovení citlivosti. (EMA/CVMP/CHMP, 2017).

Přestože je úroveň rezistence ke kolistinu v České republice zatím relativně nízká a rovněž spotřeby jsou pod hranicí EU definovaného cíle (1mg/PCU), bude nezbytné zavést opatření k tomu, aby se zabránilo dalšímu rozvoji a šíření rezistence a postupně aby docházelo ke snižování prevalence rezistence ve veterinární medicíně a to zejména z důvodů zachování této molekuly a její účinnosti pro humánní medicínu. Níže v podkapitolách jsou uvedeny potřebné kroky.

#### Návrh opatření ve vztahu k registracím VLP obsahujícím kolistin

Ve vztahu k registraci VLP a s ohledem na úpravy v rámci Souhrnů informací o přípravku (SPC) a adekvátně všech textů (PI, obaly) předmětných veterinárních léčivých přípravků:

* zavést v podmínkách registrace všech VLP s kolistinem opatření k řízení jejich rizika a to zavedením režimu **indikačního omezení** pro tyto přípravky
* v souvislosti s nastavením režimu indikační omezení, úprava SPC, PI a obalů takto:

a) Vložení textu „přípravek s indikačním omezením“ pod název VLP (SPC, PI, obaly příslušné velikosti (je nutno upřesnit čas na implementaci (standardně je to 180 dnů) – nebo zvážit scénář povinnosti zavedení s novou šarží)

b) Bod 4.2. - Indikace - úprava indikací – odstranění veškerých indikací k preventivnímu použití (řízení přezkumu toto ošetřilo pouze pro perorálně podávané VLP)

c) Bod 4.5. - Zvláštní opatření pro použití:

* + Zavedení omezení, která jasně vymezí situace, za kterých lze tyto VLP použít. Znění například - použití pouze:
    - v případě potvrzené diagnózy a původce
    - na základě výsledků stanovení citlivosti
    - v případě, že pro danou léčbu není k dispozici jiný vhodný LP s nižším rizikem rezistence a s prokázanou citlivostí cílového patogena
    - v chovu, kde je sledován a dokumentován výskyt rezistence ke kolistinu
    - v souladu s antibiotickou politikou ČR
    - při přesném dodržení dávkování – dávka, frekvence a délka podávání uvedenými v SPC konkrétního VLP
    - Za předpokladu dodržení podmínek pro správné podávání – dokumentovaná čistota rozvodů a kontrola příjmu léčiva zvířaty během léčby (velmi podstatné, neboť baktericidní účinek kolistinu je závislý na jeho koncentraci). *Pozn. technická obtížnost zajištění příjmu přesné dávky jednotlivými zvířaty v rámci stáda/hejna, či obecně větší skupiny zvířat.*
  + Upozornění na rizika použití mimo podmínky registrace (na zvážení, zda rozšířit standardní věty, které jsou vkládány do všech VLP obsahujících antimikrobika)
  + Upozornění, že použití VLP s kolistinem nesmějí nahrazovat správnou zoohygienickou praxi a chyby v chovu a že VLP s kolistinem lze použít pouze v chovu se zavedenými preventivními opatřeními, která minimalizují riziko šíření původců onemocnění
  + Upozornění, že v případě nedostatečné účinnosti a potřeby se odchýlit od podmínek registrace je bezpodmínečně nutné podat farmakovigilanční hlášení– (do textu umístit odkaz na elektronický on line dostupný formulář)
  + Hodnocení klinické účinnosti po použití kolistinu v chovu a zdůvodnění potřeby jeho použití v chovu
  + upozornění v bodě 4.5. i) obsahující kromě standardních frází varování odsouhlasených referalem ještě např. text „Za validní standard pro testování citlivosti ke kolistinu je považována (mikro) diluční metoda stanovení minimálních inhibičních koncentrací.“

d) Bod 5.1. aktualizovat text o doplnění

* + - Pro perorálně podávané je indikace limitována pouze na neiunvazivní *E.coli,* u které lze předpokládat výskyt rezistence, případně detekce genů mcr, proto ač lze uvádět předpokládanou citlivost, na základě regionálních dat ne starších 5 let je rovněž potřeba klást důraz na fakt, že je vždy, když je to možné, potřeba citlivost potvrdit).
    - Pro ostatní VLP obsahující kolistin uvést (v souladu se specifikací spektra bakterií uvedených v bodě 4. 2 indikace) předpokládanou citlivost, na základě regionálních dat ne starších 5 let (kterou je však vždy, když je to možné, potvrdit).
    - Uvést platné (a preferovaně mezinárodně standardizované) klinické hraniční hodnoty pro citlivost/rezistenci a cílové patogeny uvedené v indikaci pro dané cílové druhy zvířat a orgánové soustavy (ideálně dle standardů CLSI-vet, či alespoň EUCAST)
    - Spektrum bakterií s přirozenou rezistencí
    - Doposud identifikované mechanizmy rezistence (chromozomální a plazmidové)
    - Upozornění ke ko-selekci (zmínění role Inc plazmidů) zejména při používání fluorovaných chinolonů, ale i aminopenicilinů či aminoglykosidů.

#### Návrh opatření ve vztahu k používání VLP s kolistinem v terénní praxi

Jako vhodné se jeví rovněž do právních předpisů (v současnosti je indikační omezení vymezeno ve vyhlášce 344/2008) uvést základní parametry potřebné dodržet pro respektování režimu indikačního omezení tak jak tomu bylo doposud a navíc je na zvážení odkaz na varování, která jsou vždy standardně umísťována v bodě 4.5 SPC u všech VLP s indikačním omezení a vyhláškou exaktně definovat, že u těchto VLP budou sankcionovány hrubé chyby v předepisování a používání.

S ohledem na zjištěné používání kombinací VLP (konkrétně premixů) obsahujících antimikrobika z různých farmakologických skupin (viz preskripční sonda uvedená výše) zpřísnit podmínky pro používání kombinací, zejména pro léčiva s indikačním omezením.

Ke zvážení jsou níže uvedeny návrhy možných opatření, která by mohla být nastavena ve vztahu k používání VLP obsahujících kolistin (především těch se systémovými účinky (injekční, perorální; případně intramamárních VLP, pokud budou v ČR do budoucna registrovány)

Mělo by se zamezit

* neodůvodněnému použití (použití pouze pro registrované indikace a při detekci citlivého původce v rámci metafylaxe/léčby předmětného onemocnění),

Mělo by se zdůraznit, že

* kolistin je považován za antibiotikum poslední volby
* budou uskutečňovány státními dozorovými orgány kontroly správného podávání
* budou kontrolovány záznamy o použití a dokumentování monitorování klinického účinku

V rámci aktivit spojených s Národním akčním plánem by měly pověřené laboratoře zajistit monitorování citlivosti u zoonotických, indikátorových bakterií a cílových patogenů (testování na *mcr* geny v případě snížené citlivosti / rezistence)

Chovatel ve spolupráci s veterinárním lékařem by měli navrhnout a realizovat

* opatření k minimalizaci použití
* vést záznamy o použití
* vést záznamy a hodnocení nestandardních situací a oznamovat tyto situace formou farmakovigilančních hlášení

#### Návrh opatření ve vztahu k testování citlivosti cílových patogenů ke kolistinu

Bylo by vhodné maximálně sjednotit laboratorní metodiky při testování citlivosti/rezistence vůči kolistinu a interpretací u těchto stanovení. Tento úkol by měla s ohledem na izoláty z klinicky nemocných zvířat zaštítit zřejmě laboratoř SVÚ Jihlava plnící roli Antibiotického centra pro veterinární klinickou praxi. Lze důvodně předpokládat, že NRL pro AMR testující citlivost u komensálních, indikátorových a zoonotických bakterií používá již standardní destičky pro testování MIC (včetně kolistinu) a také RL EU odsouhlasení interpretační kritéria.

Bylo by vhodné postupně zavést povinné testování MIC (v prvních fázích by mohlo být součástí nadstandardů /intervenčních opatření).

#### Návrh antimikrobik, která je možno podat v případě nutnosti, jako „alternativu“ ke kolistinu

V případě, že je již nezbytností podat antimikrobika a to zejména z důvodu léčby (či odůvodněné metafylaxe), pro indikace, které jsou pokryty kolistinem, je potřeba zvážit řadu faktorů, z nichž nejdůležitější jsou:

* **cílový bakteriální patogen** (ideálně se znalostí profilu citlivosti k antimikrobikům a trendů v rozvoji rezistence)
* **cílová indikace**, včetně lokalizace infekce
* **cílový druh zvířat**
* další faktory (kontraindikace, potenciální nežádoucí účinky, možnosti podání, dostupné

VLP v odpovídající lékové formě apod.)

Při zvážení výše uvedeného, lze na gramnegativní patogeny s odpovídající citlivostí použít aminopeniciliny, fixní kombinaci trimethoprim-sulfonamid(y), tetracykliny, případně aminoglykosidy. Je však nutno sledovat míru používání a případně rozvoj rezistence (zvýšení podílu rezistentních izolátů) u těchto antimikrobik.

Jako léky tzv. poslední volby by mohly být, v závažných a velmi kritických případech, při zvážení režimu nastaveného pro indikační omezení (v rámci ČR) a v širším kontextu jejich kategorizace navržené CVMP s ohledem na kritický význam z pohledu humánní medicíny, stejně jako potenciálu selektovat rezistence - cefalosporiny vyšších generací případně fluorochionolony. Je však velmi zásadní si uvědomit silný potenciál těchto látek selektovat širokospektré beta-laktamázy (ESBL, AmpC v případě cefalosporinů 3.a 4. generace), stejně jako rychlý nástup rezistence a možnost plazmidového přenosu rezistence (PMQR) v případě chinolonů a fluorochnolonů.

#### Návrh opatření k minimalizaci výskytu onemocnění, jež vedou k podání kolistinu

Další možností by mohlo být navržení doporučení - kaskády opatření, která mohou přispět k minimalizaci potřeby podání u všech 3 hlavních cílových druhů/kategorií, kde používání kolistinu nejčastěji přichází v úvahu. S ohledem na skutečnost, že v ČR je kolistin nejvíce podáván u selat jsou níže podrobněji rozpracována a sumarizována doporučení pro selata v období odstavu.

##### **Opatření v chovech prasat – zejména zamezení potřeby podat kolistin u selat v období odstavu**

Tabulka 9 se podrobně zabývá opatřeními různého charakteru, která by mohla významně přispět nejen ke snížení potřeby podat kolistin, ale obecně jakákoliv antimikrobika v chovech prasat. Vybraná opatření (jako například zbudování zdravotních kotců v rámci chovu, nebo vakcinační plány na míru jednotlivým chovům), by se rovněž mohla stát intervenčními opatřeními, na které by zemědělci se specializací na chovy prasat mohli žádat o dotační podporu (v rámci titulů Společné Zemědělské Politiky je již v jednání). Je potřebné zdůraznit, že řada opatření vyžaduje finanční zdroje a rovněž i zdroje lidské (čím dále více nastupující problém se zajištěním kvalifikovaného a motivovaného personálu pro každodenní péči o zvířata). Ačkoliv některé zprávy (např. Bergevoet et al., 2019) při prvotním náhledu budí dojem, že je možné zastavit podávání antimikrobik bez zvýšení finančních nákladů, není tomu tak. Jak logické úvahy, tak dostupná data (včetně hlubšího prostudování výše citované zprávy komentující chovy prasnic a drůbeže) ukazují, že reaktivní podání antimikrobik je jednou z nejlevnějších, avšak z pohledu rizik spojených s AMR, ale i zátěže pro životní prostředí nejrizikovějších variant.

V současné době se velká pozornost upírá směrem k tzv. alternativním prostředkům, které by mohly posloužit zejména v oblasti prevence či maximálně metafylaxe jako jistá forma pomocných nástrojů ve smyslu snížení potřeby podat antimikrobika. Problematické ovšem u naprosté většiny z těchto alternativních nástrojů je průkaz/ověření jejich skutečné účinnosti. Dle práce Ioannou et al., 2018, je potřebné i pro VLP reprezentující tzv. „ATA“ (tedy tzv. alternativy k antimikrobikům) zajistit soulad s obecně akceptovanými standardy pro kvalitu, bezpečnost a účinnost, které jsou uznávány a používány při registraci všech veterinárních léčivých přípravků. Protože řada těchto přípravků je založena na nových technologiích, je nutno nastavit i nové regulatorní pokyny pro jejich posouzení a testování a nastavit spolupráci firem, které žádosti o registraci/schválení takových VLP či doplňků do krmiv budou předkládat k posouzení Evropské lékové agentuře (VLP) či Evropské agentuře pro bezpečnost potravin EFSA (doplňky do krmiv). Proto Evropská léková agentura a její odborníci pracují v současnosti na pozičním dokumentu. Tabulka 10 podává shrnutí vybraných alternativních postupů/prostředků či již nyní schválených VLP.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Opatření** | **Výhody** | **Limitující faktory** |
| Kontrola prostředí chovu a zvýšení „biosecurity“ | * Velmi efektivní * Vybraná opatření lze zavést okamžitě * Významně snižuje výskyt PWD * Omezuje použití antibiotik v chovu * Udržitelný přístup | * Zvýšené náklady (zejména v případě např. nutných stavebních úprav velmi nákladné) * Zvýšení nákladů na provozní pomůcky/prostředky a trénink technického personálu * V ČR spíše příležitostně – kolísání teplot v průběhu roku (extrémní teplo/ velké mrazy) * Schopnost chovatelů akceptovat změny v řízení chovu, dostupnost kvalitního personálu * Nezbytná finanční podpora |
| Vyšší míra (individualizace) péče | * Včasné odhalení problémů u odstávčat * Možnost izolace | * Personální náročnost (zkušený a motivovaný personál) * Zvýšené náklady („zdravotní kotce“ k izolaci skupinek s menší vitalitou/onemocněním) |
| Výživa (balance živin, minerálů, ZnO, omezení sójových bobů, probiotika, prebiotika, symbiotika) | * Snížení výskytu a zmírnění závažnosti průběhu PWD a edémové choroby | * Při nepodávání ATM stimulujících látek – zpomalení růstu * Zákaz ZnO v rámci EU od roku 2022 |
| * Snížení výskytu histologických změn na střevních kryptách a klcích | * Potřeba skutečně kvalitních studií (včetně terénních) prokazujících efekt jednotlivých složek výživy a uvedených vybraných aditiv (některé studie si odporují) |
| Kvalita napájecí vody | * Zajištění příjmu kvalitní vody | * Znečištěný napájecí systém (pozor zejména na biofilm), v budoucnu možný problém |
| Komunikační poradenské možnosti pro chovatele prasat | * Zlepšení managementu chovu * Chovatelé jsou více zapojeni do problematiky antimikrobní rezistence * Zvýšené povědomí a odpovědnost | * Nutné kontinuální vzdělávání konzultantů a rozsáhlá práce v terénu * Chovatelé mají většinou obavu z výskytu chorob, zvýšení úhynů či omezení přírůstků a ze zvýšených finančních nákladů * Je zapotřebí finanční bonus |
| Laboratorní potvrzení diagnózy PWD | Omezení podávání antibiotik v případě virových průjmů | Významné náklady (nejen finance, ale i logistika – omezením může být i dostupnost svozu vzorků a laboratoře) |
| Správný výběr antimikrobika | Není dostatek dostatečně rychlých diagnostických technik |
| Politická opatření  (motivační/restrikční) | Omezení prodeje a používání antibiotik v chovech (legislativa) | Nastavení vhodné legislativy - dlouhotrvající proces  Jsou zapotřebí sankce |
| Omezení „samoléčení“/ off label podání | Jsou zapotřebí finanční bonusy |
| Imunoprofylaxe: živé atenuované a živé vakcíny avirulentních *E.coli* | * Specifická ochrana proti ETEC F4 nebo F18 * Snadné podávání (v pitné vodě) * Omezení spotřeby ATM v době po odstavu * Podáváno prasnicím | * Zásah do laktogenní imunity * Absence zkřížené ochrany mezi kmeny F18ab * Omezená dostupnost v některých zemích * Finančně i technicky nákladnější ve srovnání s ATM terapií |
| Imunoprofylaxe: subjednotkové vakcíny (purifikované F4 fimbrie) | * Silný perorální imunogen * Vyvolání specifické mukosální imunitní odpovědi * Významné omezení vylučování ETEC: F4 trusem | * Navržený imunizační postup vyžaduje velké množství F4 * Antigen je degradován pH v žaludku a trávicími enzymy * Obvykle je vyžadováno mukosální adjuvans (např. choleratoxin) * Finančně i technicky nákladnější ve srovnání s ATM terapií |
| Šlechtění odolných prasat | * Velmi efektivní přístup * Významně redukuje celkovou spotřebu ATM v chovu a tím => * Omezuje selekční tlak - AMR | * Nákladný a dlouhodobý proces * Chybí techniky pro selekci ve větším měřítku * Rozvoj dalších navazujících aktivit (nelze pouze spoléhat na šlechtění, ale musí se přizpůsobit i technologie/vakcinace/výživa chovů) |

**Tab. 11: Výhody a omezení hlavních alternativních postupů ve výživě prasat (kontrola výskytu PWD) (modifikováno z Rhouma et al., 2017)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postup** | **Výhody** | **Limitující faktory** |
| Oxid zinečnatý | * Inhibice adheze bakterií na sliznici střeva * Stimulace růstu * Udržení integrity sliznice střeva * Modulace exprese cytokinů (Roselli et. al. 2003) | * Kontaminace půdy těžkými kovy * Bakteriální rezistence (přímo na ZnO) * Ko-rezistence (ko-selekce rezistence k dalším antimikrobikům – prokázáno u ESBL a MRSA kmenů) |
| Organické kyseliny (mravenčí, fumarová, citronová, askorbová)  (Obecně okyselování napájecí vody) | * Pokles pH v žaludku, stimulace pankreatických proteolytických enzymů, stimulace produkce pepsinu (Kornegay and Ravindran, 1993) * Zvýšení přírůstků, zlepšení hygienických parametrů, snížení kontaminace plísněmi apod. (Grahofer et al., 2017) * Omezení PWD * Velmi důležité v období odstavu, kdy je zvýšený příjem vody | * Přesný mechanismus účinku dosud není znám * Různá antimikrobiální aktivita u různých kyselin |
| Prebiotika, probiotika, symbiotika | * Zvýšení odolnosti střeva vůči ataku infekčním agens * Zvýšení přírůstků * Omezení adheze ETEC: F4 na sliznici ilea * Pokles průjmovosti | * Existují studie zpochybňující účinek (nicméně je nutno zvažovat zejména probiotika nové generace – postavená i na druzích bakterií, která dříve unikala pozornosti (nemožnost kultivace *in vitro*), nové molekulárně biologické metody přípravy) * Nedostatek informací o možném synergismu mezi pre- a probiotiky |
| Sušená krevní plasma | * Zvýšení přírůstků * Omezení výskytu a závažnosti průjmů * Omezení výskytu známek střevního zánětu * Zvýšení odolnosti střeva vůči ataku infekčním agens | * Vysoké náklady * Vyžaduje přísnou kontrolu během výrobního procesu * Potencionální zdroj patogenů |
| Antimikrobiální peptidy (AMPs) | * Zvýšení přírůstků * Pokles průjmovosti * Omezení výskytu známek střevního zánětu * Posílení imunitních funkcí * Směs AMPs může zmírňovat selekční tlak na rezistenci | * Farmakokinetika *in vivo* není známá * Bakteriální rezistence * Potřeba ideálně GLP/GCP studií k prokázání dávky, doby/frekvence podávání, načasování podávání, nežádoucích účinků apod. |
| Protilátky z vaječného žloutku | * Zvýšení přírůstků * Pokles průjmovosti * Udržení integrity sliznice střeva | * Vyšší náklady * Protilátky jsou někdy nespecifické vůči ETEC kmenům v chovech |
| Fytoaditiva  (např. *Allium sativum*) | * Sada vlastností: antibakteriální, antidiarrheální, anti-inflammatorní a imunomodulační | * Nákladnější než antimikrobika, nenahrazují plně účinnost antimikrobik |
| Bakteriofágy | * Omezení adheze E.coli na sliznice * Udržení integrity sliznice střeva * Pokles průjmovosti | * Úzké spektrum účinku * Rozvoj bakteriální rezistence (při nevhodném výběru fágů/použití) * Je nutná kombinace fágů |
| Imunostimulancia a imunomudulátory | * Přímo stimulují imunitní odezvu (fagocyty, neutrofily, komplement event.. zvyšují např. aktivitu lysozymu). | * Cena * U řady není dostatečně ověřena klinická účinnost |
| Vakcíny a adjuvans vakcín (jako velmi důležitá komponenta redukující počet dávek a nutnou frekvenci podání) | * Zásadní preventivní nástroj   (dále specificky viz Tab 12) | * Finančně i technicky nákladnější ve srovnání s ATM terapií * (dále specificky viz výše tab 12) |

###### **Opatření v chovech drůbeže**

Obdobně jako v chovech prasat jsou určitá opatření využitelná i v chovech drůbeže. Jedním ze zásadních opatření je zlepšení v oblasti biologické bezpečnosti – vnější i vnitřní. V rámci chovů brojlerů kura domácího (kde jsou antimikrobika nejvíce podávána), je však esenciální kvalita jednodenních kuřat. Na této se podílí i kvalita rodičovských a prarodičovských hejn, a proto opatření (např. vakcinace) musejí být i v rámci těchto chovných jednotek.

Systém snášky a líhnutí drůbeže z násadových vajec (nepoužívání nebo minimální používání pro líhnutí vejce snesená na zem a nikoliv do čistých snáškových hnízd), dezinfekce vajec, transport do líhní a vlastní proces líhnutí, transport jednodenních kuřat a jejich naskladnění, jsou kritické pro odchov zdravých jedinců s minimální potřebou podat antimikrobika. Zásadní je rovněž neslučovat jednodenní kuřata z různých chovů.

Dalším zásadním krokem jsou opatření hygienická. Jednodenní brojlery je nutno naskladnit do prostor, která byla důkladně mechanicky očištěna (nejlépe vysokotlaké čističe s horkou vodou), vysušena, vydezinfikována (např. fumigací/aerosolem), znovu vysušena a odpovídajícím způsobem vytemperována bezprostředně před návozem brojlerů.

Po naskladnění je nutno nastavit vhodně režimy světla, tepla, vlhkosti a dobře zregulovat systémy odvětrávání a přisávání vzduchu, aby nedošlo k dosažení vyšších hladin oxidu uhličitého či amoniaku. Zajištění kvalitní napájecí vody (nutnost čistého systému zásobování vodou, čisté misky a kapače) a krmné směsi (před zakrmením v krmítcích použít například podložky na podlahu) je velmi důležité. Krmná směs musí být výživově vybalancovaná a rovněž je vhodné zabezpečit nepřítomnost mykotoxinů (ovlivňují i účinnost vakcinací). Také stelivo odpovídající kvality je podstatné z pohledu snížení prašnosti a infekčního tlaku. Lze rovněž podat fytoaditiva (k dispozici jsou různé přípravky prevenující výskyt salmonel, či obecně gramnegativních patogenů, klostridií a kokcidií). Vhodná mohou být také probiotika či prebiotika. Lze využít okyselení napájecí vody.

I v těchto chovech lze využít technologií smart farmingu (od sledování klimatických parametrů a jejich automatické úpravy, až po sledování teplotního komfortu či vokalizace hejna, které mohou indikovat stavy problematické ze zdravotního hlediska).

Kvalitní ošetřovatelská péče (včetně odstraňování uhynulých jedinců a brakace jedinců s omezenou vitalitou) je rovněž velmi zásadní.

Velký důraz je nutno klást na pohodu zvířat, u brojlerů kura domácího, nejen na výše uvedené parametry environmentálního komfortu a dostatku kvalitní napájecí vody a krmiva, ale zejména na hustotu zaskladnění výkrmových hal. Rovněž intenzita, repspektive rychlost výkrmu je parametrem, který může ovlivnit pohodu a ve výsledku i nemocnost zvířat. Ačkoliv jsou současná plemena hybridů vyšlechtěna na rychlé přírůstky hmotnosti, ukazuje se, že delší doba výkrmu znamená většinou i menší riziko oběhového selhání, ale i nemocnosti (proto již některé chovy vykrmují více než 40 dnů a využívají k tomu krmných směsí a technologií specificky vybalancovaných pro delší výkrmové období).

Obdobně jako i u ostatních druhů, je i u drůbeže vakcinace (ať již hromadně vyráběnými VLP či autogenními vakcínami) používaným nástrojem prevence. Kromě bakteriálních infekcí, je důležitá i vakcinace proti kokcidióze (tak aby nemusela být nadužívána antikokcidika, včetně ionoforových) a rovněž vakcinace proti virovým onemocnění (kde jako u ostatních species zvířat platí, že sekundárně virovému onemocnění může nastoupit bakteriálním patogenem komplikovaná infekce).

Z pohledu používání antimikrobik (včetně kolistinu) jsou nejkritičtější první hodiny a dny po naskladnění. Chovatele k podání antimikrobika mnohdy motivuje nevyrovnanost jednodenních kuřat, či informace o stresujícím transportu (dlouhotrvající přeprava, nedostatečně klimatizované transportní vozy), nebo naskladnění kuřat z více zdrojů. Ač se jeví podání kolistinu ne zcela odůvodněné (pro jeho nevstřebání se z trávicího traktu), přesto byl v některých členských státech EU hojně využíván.

V současnosti, ač to není vhodné řešení, některé chovy přistupují k používání zejména ionoforových antikokcidik v rozsahu, který není vhodný a spíše asociuje použití růstově stimulační, než preventivně – léčebné (ASOA, 2017). Tento způsob by neměl nahradit používání tzv. medicínsky významných antimikrobik (viz členění antimikrobik dle zprávy FDA (2017) na tzv. „ medically important“ a „not-medically important – kam jsou zařazena např. ionoforová antikokcidika“.[[3]](#footnote-3)

V Nizozemí (Bergevoet et al., 2019) byla vydána publikace, která vyhodnotila opatření v chovech drůbeže (uvedena procenta chovatelů, kteří individuální opatření uskutečňují). Zpráva deklaruje, že tato opatření vedla ke snížení podání antimikrobik. Opatření vyjmenovaná v předmětné zprávě v principech a hlavních bodech korelují s výše uvedenými opatřeními již zavedenými nebo postupně zaváděnými v chovech drůbeže v ČR.

I přes všechna výše uvedená opatření, mohou nastat situace, kdy je nutno v rámci hejna podat antimikrobika. I přes skutečnost, že používání fluorochinolonů není z pohledu rizikovosti této skupiny léčivých látek vhodnou volbou, jsou tato antimikrobika v chovech brojlerů kura v ČR často používána (viz údaje vyplývající ze sledování spotřeb antimikrobik a stratifikace (ÚSKVBL, 2019). Na infekce vyvolané *E.coli*, nebo gramnegativními bakteriemi by opět měly být používány VLP s antimikrobními látkami, které jsou zařazeny do kategorií s menšími celkovými riziky (viz CVMP klasifikace). Dříve poměrně užívaným bylo rovněž používání kombinací kolistin a enrofloxacin případně kolistin a amoxicilin. V humánní medicíně jsou používány pro život ohrožující infekce (kauzativní agens *Acinetobacter baumannii* či *Pseudomonas aeruginosa*) např. kombinace kolistinu a vybraného zástupce karbapenemů. I přes skutečnost, že některé práce uvádějí (Montero et al., 2019) tyto kombinace jako vhodné (zmírnění rychlosti nástupu AMR), v oblasti registrací byly VLP s takovými fixními kombinacemi zakázány pro nedostatečný průkaz jejich účinnosti a odůvodnění kombinací.

###### **Opatření v chovech skotu – zejména zamezení potřeby podat kolistin u telat**

###### **v období přechodu na nemléčné krmivo**

V případě podání kolistinu je u telat popsáno relativně široké používání –a to zejména v zemích, kde jsou velkochovy telat zaměřených na produkci masa – např. Francie, Belgie, Nizozemí. Data z Francie (Jarrige et al., 2017) indikovala, že nejvíce používány jsou tetracykliny (CTC), dále pak polymyxiny (kolistin) a dále makrolidy. Antimikrobika jsou u telat podávána v řadě případů preventivě či metafylakticky od časných stádií několik dnů po narození až po období přechodu z mléčné výživy na pevné krmivo (jako prevence průjmových onemocnění). Velká část podání je však alokována na léčbu respiračních infekcí (Pardon et al., 2012).

Podle analýz provedených EFSA (2012) jsou hlavní problémy v nadužívání antimikrobik v intenzivních chovech telat (speciální teletníky), kde nastupují zejména problémy a onemocnění respiračního aparátu, které jsou úzce spojeny se stresem z nadměrného počtu kusů ustájených na neadekvátně velké ploše, dalším velmi rizikovým faktorem, je že do těchto velkokapacitních teletníků jsou zvířata svážena z několika chovů (mnohdy dokonce z otevřených aukcí) a že nemusejí být hmotnostně vyvážená, což vede k dalšímu stresu. Zásadním nedostatkem je také, že ve většině případů nedochází k včasné diagnostice onemocnění a časnému zahájení léčby/metafylaxi. Problematický je rovněž rychlý přechod na krmné směsi s vysokým obsahem živin, ale nedostatkem vlákniny podporující zažívání a funkčnost předžaludků.

Významně snížit a zracionalizovat podání antimikrobik lze v chovech, kde jsou dodržená opatření biologické bezpečnosti (např. zvířata přivážená z jiného chovu jsou zařazena do karanténní haly), kde je dbáno na nákup zvířat ve srovnatelných hmotnostních a kategoriích, jsou garantovány zdravotní indikátory rodičovských chovů, je provedena vakcinace. Také v chovech, kde zvířata jsou po naskladnění umístěna v prostorách odpovídající čistoty, plochy a klimatických podmínek (teplota, vlhkost, proudění vzduchu) i tam, kde je sledována i hierarchizace stáda, oslabení jedinci vyřazeni do zdravotních kotců či při průkazu nedostatečné vitality i brakováni, kde jsou díky tomuto sledování (i např. moderními prostředky smart farmingu) zjištěny časné příznaky onemocnění lze provést cílené léčení individuální či v odůvodněných případech metafylaktické a tak snížit podání antimikrobik na nezbytnou míru.

Výše uvedená opatření, spolu se zavedením alternativních nástrojů z oblasti probiotik, prebiotik, symbiotik, fytoaditiv (s protimikrobním účinkem a účinkem i např. na kokcidie), na míru sestavené vakcinační programy, včetně těch na virová onemocnění, či používání autogenních vakcín sestavených dle výskytu patogenů/sérotypů přímo v daném chovu či chovu s epidemiologickou návazností (rodičovské stádo) lze minimalizovat podání de facto všech tří frekventně podávaných skupin antimikrobik (tetracyklinů, makrolidů, ale i kolistinu).

### Závěrečné shrnutí – kolistin

Je potěšitelnou skutečností, že Česká republika, v oblasti veterinární medicíny patří k zemím s nízkou spotřebou VLP obsahujících kolistin a že je zde stále sestupný trend používání tohoto antimikrobika s kritickým významem pro humánní medicínu. I přes tuto skutečnost, jsou navrhována opatření, která by mohla ještě zvýšit racionalizaci a obezřetnost při podání VLP s kolistinem a zapůsobit i na další minimalizaci podání nejen kolistinu, ale také dalších antimikrobik. Je vhodné zdůraznit, že by měl být zachován systém sledování spotřeb antimikrobik (na úrovni prodejů), vybudován systém sledování používání antimikrobik (na úrovni farem) a to nikoliv pouze z důvodu, že to ukládá nová evropská legislativa (nařízení EP a Rady o veterinárních léčivých přípravcích (EU) 2019/6), ale především s ohledem na získání přehledu o situaci v rámci chovu, regionu či republiky. Taková data mohou být využívána přímo chovateli a veterinárními lékaři a spolu s daty o výskytu rezistence (ať již konkrétní data pocházející z vyšetření vzorků pro daný chov či data z národního monitoringu rezistencí u cílových patogenů zvířat) k volbě správného léčiva/antimikrobika, k uvědomění si míry spotřeby na vlastní farmě/ v rámci ČR, či k posouzení které bakterie a která onemocnění nejvíce zatěžují daný chov/ČR a jaká je nejen aktuální situace v rezistenci, ale jaké jsou i vývojové trendy.

Chov hospodářských zvířat a použití antibiotik by se měl posunout od reaktivního přístupu (použití antimikrobika až v okamžiku klinického onemocnění zvířat, nebo v okamžiku, kdy je zjevné že propuká onemocnění, či – ten nejhorší scénář tedy maskování špatné zoohygieny a nepohody zvířat) do proaktivního přístupu, tedy chovat a pečovat o zvířata za dodržení řady opatření, která přispějí ke zvýšení zdraví a pohodě zvířat a napomohou snížit nemocnost a následně tedy i potřebu použít antimikrobikum.

**Literatura**

AbuOun M, Stubberfield EJ, Duggett NA, Kirchner M, Dormer L, Nunez-Garcia J, Randall LP, Lemma F, Crook DW, Teale C, Smith RP, Anjum MF (2017) mcr-1 and mcr-2 variant genes identified in Moraxella species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. J Antimicrob Chemother. 72(10):2745-2749

Ahmed SS, Alp E, Hopman J, Voss A (2016) Global epidemiology on colistin resistant Acinetobacter baumannii.J Infect Dis Ther 4(4):287

Alliance to Save Our Antibiotics (ASOA) (2017) Real farming solutions to antibiotic misuse [http://www.saveourantibiotics.org/media/1777/asoa-report-real-farming-solutions-to-antibiotic-misues-what-farmers-and-supermarkets-must-do.pdf Navštíveno 20 září 2020](http://www.saveourantibiotics.org/media/1777/asoa-report-real-farming-solutions-to-antibiotic-misues-what-farmers-and-supermarkets-must-do.pdf%20Navštíveno%2020%20září%202020)

AMEG (2019) Categorisation of antibiotics in the European Union: Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017) <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf>

[Bergen PJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bergen%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18227094), [Li J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18227094), [Nation RL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nation%20RL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18227094), [Turnidge JD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Turnidge%20JD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18227094), [Coulthard K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coulthard%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18227094), [Milne RW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Milne%20RW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18227094) (2008) Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with Pseudomonas aeruginosain anin vitro pharmacodynamic model. [J Antimicrob Chemother.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Comparison+of+once-%2C+twice-+and+thrice-daily+dosing+of+colistin+on+antibacterial+effect+and+emergence+of+resistance%3A+studies+with+Pseudomonas+aeruginosa+in+an+in+vitro+pharmacodynamic+model) 61(3):636-642

Bergevoet R, van Asseldonk M, Bondt N, van Horne P, Hoste R, de Lauwere C, Puister-Jansen L (2019) Wageningen Economic Research, Policy paper, Economics of antibiotic use, 2019-026 <https://edepot.wur.nl/475403> Navštíveno 20.září 2020

Borowiak M, Fischer J, Hammerl JA, Hendriksen RS, 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. J Antimicrob Chemother. 72(12):3317-3324

Carattoli A, Villa L, Feudi C, Curcio L, Orsini S, Luppi A, Pezzotti G, Magistrali CF (2017) Novel plasmid-mediated colistin resistance mcr-4 gene in Salmonella and Escherichia coli, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. Euro Surveill. 22(31):30589

Carroll LM, Gaballa A, Guldimann C, Sullivan G, Henderson LO, 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)

[Catchpole CR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Catchpole%20CR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9069549), [Andrews JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andrews%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9069549), [Brenwald N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brenwald%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9069549), [Wise R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wise%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9069549) (1997) A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. J Antimicrob Chemother, 39: 255-260

Clinical and Laboratory Standards Institute **(**CLSI) (2016) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA

Dalmolin TV, de Lima-Morales D, Barth AL (2018) Plasmid-mediated colistin resistance: What do we know?. J Infectiology. 1(2): 16-22

Davis SD, Iannetta A, Wedgwood RJ (1971) Activity of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*: Inhibition by calcium. J Infect Dis. 124(6):610-612

[Deris ZZ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deris%20ZZ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24169795), [Akter J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Akter%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24169795), [Sivanesan S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sivanesan%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24169795), [Roberts KD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roberts%20KD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24169795), [Thompson PE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thompson%20PE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24169795), [Nation RL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nation%20RL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24169795), [Li J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24169795), [Velkov T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Velkov%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24169795) (2014) A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity. The Journal of Antibiotics 67: 147–151

Dreau D, Lalles JP, Philouze-Rome V, Toullec R, Salmon H (1994) Local and sys-temic immune responses to soybean protein ingestion in early-weaned pigs. J Anim Sci.72:2090–2098

EK (2010), Přílohy ROZHODNUTÍ KOMISE, ze dne 10.6.2010, o registracích veterinárních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „kolistinsulfát“, v rámci článku 35 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010061076842/anx_76842_cs.pdf> ; navštíveno 20. září 2020

EK (2015), Přílohy Prováděcího rozhodnutí Komise, ze dne 16.3.2015, týkající se registrací všech veterinárních léčivých přípravků obsahujících kolistin k perorálnímu podání, v rámci článku 35 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150316130649/anx_130649_cs.pdf> Navštíveno 20. září 2020

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2017) Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals-Categorisation of antimicrobials EMA/CVMP/CHMP/612898/2017 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answer-request-european-commission-updating-scientific-advice-impact-public-health-animal-health-use_en.pdf> Navštíveno 20. září 2020

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) (2016) Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal healt - EMA/CVMP/CHMP/231573/2016 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/updated-advice-use-colistin-products-animals-within-european-union-development-resistance-possible_en-0.pdf> ; navštíveno 20. září 2020

European Medicines Agency (EMA), European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) (2016) Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. (EMA/61769/2016) <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sixth-esvac-report-sales-veterinary-antimicrobial-agents-29-european-countries-2014_en.pdf> Navštíveno 20. září 2020

European Medicines Agency (EMA), European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) (2017) Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. (EMA/184855/2017) <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/seventh-esvac-report-sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2015_en.pdf> Navštíveno 20. září 2020

European Medicines Agency (EMA), European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) (2018) Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016. (EMA/275982/2018) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac\_en.pdf Navštíveno 20. září 2020](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf%20Navštíveno%2020.%20září%202020)

EMA (2020) European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2020. ‘Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018’. (EMA/24309/2020) [sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report\_en.pdf (europa.eu)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf)

Falagas ME, Kasiakou SK (2005) Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. [Clin Infect Dis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825037) 40(9):1333-1341

Guyonnet J, Manco B, Baduel L, Kaltsatos V, Aliabadi MH, Lees P (2010) Determination of a dosage regimen of colistin by pharmacokinetic/pharmacodynamicintegration and modeling for treatment of G.I.T. disease in pigs. Res. Vet. Sci. 88:307-314

Hu YJ, Cowling BJ (2020) Reducing antibiotic use in livestock, China, Bulletin of the World Health Organization, https://www.who.int/bulletin/volumes/98/5/19-243501/en/ Navšíveno 24.10.2020

Ioannou F, Burnsteel C, Mackay DKJ, Gay CG, Regulatory pathways to enable the licencing of alternatives to antibiotics, Biologicals. 2018 May;53:72-75

Jarrige N, Cazeau G, Morignat E, Chanteperdrix M, Gay E. (2017). Quantitative and qualitative analysis of antimicrobial usage in white veal calves in France. Prev. Vet. Med. 144, 158–166

Lipový B, Řihová H, Hanslianová M, Gregorová N, K aloudová Y, Mager R, Suchánek I, Brychta P (2010) Kolistin v léčbě multirezistent-ních kmenů Pseudomonas aeruginosa u těžce popálených pacientů. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 59(4): 183–188

[Liu YY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20YY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Wang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Walsh TR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Walsh%20TR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Yi LX](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yi%20LX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Zhang R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Spencer J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Spencer%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Doi Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Doi%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Tian G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tian%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Dong B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dong%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Huang X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Yu LF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20LF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Gu D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gu%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Ren H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ren%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Chen X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Lv L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lv%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [He D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=He%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Zhou H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Liang Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liang%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Liu JH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172), [Shen J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26603172) (2016) Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanismMCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis.16 (2):161-168

[Miguela-Villoldo P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miguela-Villoldo%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30660816), [Hernández M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hern%C3%A1ndez%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30660816), [Moreno MA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moreno%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30660816), [Rodríguez-Lázaro D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodr%C3%ADguez-L%C3%A1zaro%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30660816), Quesada A, [Domínguez L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dom%C3%ADnguez%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30660816), [Ugarte-Ruiz M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ugarte-Ruiz%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30660816) (2019) National colistin sales versus colistin resistance in Spanish pig production. [Res Vet Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30660816) 123:141-143

Montero MM, Ochoa SD, López-Causapé C, VanScoy B, [Luque](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Luque+S&cauthor_id=31154007) S, [Sorlí](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sorl%C3%AD+L&cauthor_id=31154007), [Campillo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Campillo+N&cauthor_id=31154007) N, [Padilla](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Padilla+E&cauthor_id=31154007) E, [Prim](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Prim+N&cauthor_id=31154007) N, [Segura](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Segura+C&cauthor_id=31154007) C, [Pomar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pomar+V&cauthor_id=31154007) V, [Rivera](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rivera+A&cauthor_id=31154007) A, [Grau](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Grau+S&cauthor_id=31154007) S,  [Ambrose](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ambrose+PG&cauthor_id=31154007) PG, [Oliver](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Oliver+A&cauthor_id=31154007) A, Horcajad JP (2019) Colistin plus meropenem combination is synergistic in vitro against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, including high-risk clones. Journal of Global Antimicrobial Resistance 18:37-44

Newton BA (1956) The properties and mode of action of the polymyxins. Bacteriol Rev.20:14–27

OIE (2015) Report of the meeting of the OIE ad Hoc group on priorisation of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in animals, <http://www.oie.int//fileadmin/SST/adhocreports/Diseases%20for%20which%20Vaccines%20could%20reduce%20Antimicrobial%20Use/AN/AHG_AMUR_Vaccines_Apr2015.pdf> Navštíveno 20. září 2020

OIE (2018),World Organisation for Animal Health: OIE Annual report on the use of antimicrobial agents intended for use in animals. 3rd report. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\_scientific\_expertise/docs/pdf/AMR/Annual\_Report\_AMR\_3.pdf Navštíveno 20 září 2020](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_3.pdf%20Navštíveno%2020%20září%202020)

OIE (2018), World Organisation for Animal Health: OIE List of antimicrobial agents of veterinary importance. https://www.oie.int/doc/ged/D9840.PDF Accessed 4 June 2020

Olaitan AO, Morand S, Rolain JM (2014) Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. FrontMicrobiol.5:643

Pardon, B., Catry, B., Dewulf, J., Persoons, D., Hostens, M., De Bleecker, K., et al. (2012). Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. J. Antimicrob. Chemother. 67, 1027–1038

Poirel L, Jayol A, Nordmann P (2017) Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. [Clin Microbiol Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275006) 30(2):557-596

[Rebelo AR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rebelo%20AR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Bortolaia V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bortolaia%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Kjeldgaard JS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kjeldgaard%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Pedersen SK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pedersen%20SK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Leekitcharoenphon P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Leekitcharoenphon%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Hansen IM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hansen%20IM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Guerra B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guerra%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Malorny B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malorny%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Borowiak M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Borowiak%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Hammerl JA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hammerl%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Battisti A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Battisti%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Franco A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Franco%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Alba P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alba%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Perrin-Guyomard A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perrin-Guyomard%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Granier SA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Granier%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [De Frutos Escobar C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De%20Frutos%20Escobar%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Malhotra-Kumar S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malhotra-Kumar%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Villa L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Villa%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Carattoli A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carattoli%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754), [Hendriksen RS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hendriksen%20RS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29439754) (2018) Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, mcr-1, mcr-2, mcr-3, mcr-4 and mcr-5 for surveillance purposes. [Euro Surveill.](https://www.eurosurveillance.org/content/ecdc) 23(6)

Rhouma M, Fairbrother JM, Beaudry F, Letellie A (2017) Post weaning diarrhea in pigs: risk factors and non-colistin-based control strategies. Acta Vet Scand 59:31

[Skov RL](https://www.eurosurveillance.org/search?value1=Robert+L.+Skov&option1=author&noRedirect=true), [Monnet DL](https://www.eurosurveillance.org/search?value1=Dominique+L.+Monnet&option1=author&noRedirect=true) (2016) Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. [Euro Surveill.](https://www.eurosurveillance.org/content/ecdc) 21(9):3015

[Sorlózano-Puerto A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sorl%C3%B3zano-Puerto%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29620788), [Carrillo-Ávila JA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carrillo-%C3%81vila%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29620788), [Gutiérrez-Soto M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guti%C3%A9rrez-Soto%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29620788), [Navarro-Marí JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Navarro-Mar%C3%AD%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29620788), [Gutiérrez-Fernández J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guti%C3%A9rrez-Fern%C3%A1ndez%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29620788) (2018) Susceptibility of clinical isolates of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli to colistin. [New Microbiol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620788) 41(3):235-237

Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE (1977) Polymyxin and related peptide antibiotics. Annu Rev Biochem. 46: 723-726

Šperling D., Burch D., Pokludová L. a u kura: Pokludová L Antimicrobials in Livestock, Vol II v tisku: údaje k indikacím u prasat.

ÚSKVBL (2019) Spotřeba antimikrobik ve veterinární medicíně v ČR: Detailní komentované srovnání spotřeb antimikrobik 2010-2017, p.1 - 39, [www.uskvbl.cz](http://www.uskvbl.cz), Navštíveno 20. září 2020

[Wang X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Wang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Zhou Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Li J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Yin W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yin%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Wang S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Zhang S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Shen J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Shen Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891), [Wang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29970891) (2018) Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, mcr-8, in NDM-producing Klebsiella pneumoniae. [Emerg Microbes Infect.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Emergence+of+a+novel+mobile+colistin+resistance+gene%2C+mcr-8%2C+in+NDM-producing+Klebsiella+pneumoniae.) 7(1):122

Wang, C., Feng, Y., Liu, L., Wei, L., Kang, M., Zong Z. (2020). [Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32116151/) *Emerg. Microbes Infect*. 9:508-516

.

WHO (2019), World Health Organisation: WHO list of critically important antimicrobials 6th revision http://who.int/foodsafety/cia/en Accessed 4 June 2020

Xavier BB, Lammens C, Ruhal 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. Euro Surveill. 21(27)

Yang YQ, Li YX, Lei CW, Zhang AY, Wang HN (2018) Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-7.1 in Klebsiella pneumoniae. J Antimicrob Chemother.73(7):1791-1795

Yin W, Li H, Shen Y, Liu Z, Wang S, Shen Z, Zhang R, Walsh TR, Shen J, Wang Y. Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. mBio. 8(3)

# Koncepce zlepšování zdraví a dobrých životních podmínek zvířat při snižování používání antimikrobik

V návaznosti na Cíl 3 FÚ: **Zachování či zlepšování zdraví a dobrých životních podmínek zvířat při snižování používání antimikrobik**

## Možnosti využívání neantimikrobních veterinárních léčivých přípravků

### Vakcíny

Dosedlová V. 1, Fluksová J. 1, Malanová Z. 1, Smítalová R.1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Vakcinace sehrává důležitou roli v oblasti zdraví lidí a zvířat, pohody zvířat a produkce bezpečných potravin. Konzumace živočišných produktů původem z vakcinovaných zvířat produkujících potraviny nepředstavuje riziko pro spotřebitele. U hospodářských zvířat profylaktická vakcinace proti endemickým nákazám snižuje produkční ztráty, působí preventivně s ohledem na sekundární infekce a zlepšuje životní podmínky zvířat. K dispozici je pestrá paleta typů vakcín (např. modifikace živých vakcín – atenuované a inaktivované, rekombinantní vektorové, podjednotkové vakcíny a další) a různé cesty a způsoby podání cílovým zvířatům. K řešení nepříznivé zdravotní situace se stále poměrně široce využívají **veterinární autogenní vakcíny.** Toto je způsobeno nedostupností registrované vakcíny anebo např. proměnlivou účinností současných vakcín proti vysoce variabilním kmenům.

Vakcinace má zásadní dopad na prevenci infekčních onemocnění. Z farmakoekonomického pohledu jde o jedno z **nákladově nejefektivnějších opatření** v boji proti antimikrobiální rezistenci. Snižuje potřebu používat antimikrobiální látky v chovech zvířat.

U bakteriálních vakcín jsou výsledky v oblasti omezení použití antimikrobiálních látek přímé, redukcí bakteriálního patogenu. V případě virových vakcín je pozitivní vliv na spotřebu antimikrobik reprezentován prevencí imunosupresivního efektu mnoha virů a předcházením sekundárních bakteriálních infekcí.

Tato koncepce uvádí přehled vakcín pro majoritní cílové druhy potraviny produkujících zvířat. V předložené zprávě jsou uvedeny vakcíny důležité z hlediska potenciálního dopadu na rozvoj takových infekčních onemocnění, u kterých je vzhledem k **primárnímu původci** potřeba podat antimikrobika. Jsou dále identifikovány vakcíny, kde je s dotčenou virovou infekcí asociováno **sekundární bakteriální onemocnění** finálně vyžadující podání antimikrobik.

#### Hromadně vyráběné vakcíny proti onemocněním drůbeže

Na trhu s drůbeží je množství vakcín a je všeobecně známo, že mají pozitivní dopad na redukci používání antimikrobik. Problém je v některých případech s jejich implementací do praxe. Je zásadní sestavovat **vakcinační plány** a **individualizovat je** na míru potřebám daného chovu/farmy. Postupy je nutné správně uplatňovat a získané výsledky sdílet mezi provozovateli a veterinárními lékaři. K řešení nepříznivé zdravotní situace se stále poměrně široce využívají **veterinární autogenní vakcíny.** Toto je způsobeno nedostupností registrované vakcíny anebo např. proměnlivou účinností současných vakcín proti vysoce variabilním kmenům (např. *E. coli*). Kuřata jsou vysoce vnímavá k bakteriálním a virovým infekcím během prvních 10 až 14 dní života, kdy rozvíjejí svoji adaptivní imunitu, trávící funkce a termoregulační systémy. Až 70 procent kuřat uhynulých v raném věku jeví známky infekce *E. coli.* V tomto vulnerabilním období se objevují virové infekce přispívající k rozvoji RSS (*runting and stunting syndrome)* neboli malabsorbčního syndromu drůbeže.Syndrom je charakterizován mj. depresí růstu a špatnou ekonomickou výkonností chovu.

**Bakteriální infekce:**

Podle *AHG on Prioritisation of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in animals/April 2015* byly definovány dva bakteriální patogeny, u kterých by zlepšení současné vakcinace vedlo k signifikantnímu snížení spotřeby antibiotik. Jedná se o ***Escherichia coli*** a ***Clostridium perfringens.***

Navzdory dostupnosti vakcín přetrvává vysoká spotřeba antibiotik u brojlerů, plemenných slepic a nosnic v léčbě systémových onemocnění vyvolaných ***E. coli*,** která rozvíjí rezistenci k antimikrobiálním látkám. Obvykle se nachází jako sekundární kontaminanta u viróz nebo mykoplazmóz, může ale být i primární příčinou onemocnění (nedostatky v hygieně při produkci násadových vajec, líhnutí a odchovu podporují vznik infekcí). Nedostatky u současných vakcín jsou v oblasti stupně pokrytí kmenů a v problematice usnadnění podání. Optimální je vývoj vakcíny s plně křížovou ochranou, komfortním podáváním (např. ve formě aerosolu) s minimální zátěží zvířat nežádoucími účinky. Dalším cílem je výroba vakcín navozujících ochrannou imunitu u velmi mladých ptáků, také z důvodu přítomné maternální imunity.

Přetrvává vysoká míra podávání antibiotik pro nekrotizující enteritidy způsobené ***C. perfringens* typ A.** Trvání pasivní imunity navozené toxoidními vakcínami je krátkodobé. Zejména u brojlerů zůstává potřeba vakcíny k dosažení aktivní imunity. Predispozičními faktory jsou dietní závady, stresy, špatná zoohygiena, přeskladňování, kokcidióza a imunosuprese (IBDV, CAV).

Zavedením mandatorních kontrolních programů tlumení **salmonelových nákaz** došlo k poklesu jejich prevalence u drůbeže v členských státech. Další opatření ke kontrole infekce jsou ale nadále ze zoonotického hlediska potřebné. Onemocnění má velký hospodářský význam (ekonomické ztráty, náklady na prevenci, kontrolu a eradikaci) i zdravotní význam (drůbež je rezervoárem salmonel v přírodě, bacilonosiči, drůbeží produkty jsou zdrojem infekce pro hospodářská zvířata i člověka). Infekce salmonelami jsou celosvětově rozšířené.

**Parazitární infekce:**

Kokcidióza je závažné onemocnění střevního traktu ptáků. K akutnímu výskytu dochází u mladé drůbeže, u dospělé je typický chronický, často subklinický průběh. K léčbě se používají sulfonamidy, preventivně se v krmných směsích podávají antikokcidika, které je nutno rotovat, vzhledem k nebezpečí vzniku rezistence. Provádí se vakcinace chovných zvířat. Kokcidiové vakcíny přinesly očekávanou redukci gastrointestinálních potíží v chovech drůbeže. Prostor ke zlepšení spočívá ve zdokonalení křížové ochrany současných vakcín proti **kokcidiovým infekcím** **(*Eimeria).*** Cílem je snížení výskytu sekundárních bakteriálních infekcí a nutnosti podávání antimikrobik. Registrovány jsou monovalentní živé vakcíny pro aktivní imunizaci.

**Virové infekce drůbeže se vztahem k rozvoji sekundárních bakteriálních infekcí:**

S některými respiračními a enterickými virovými infekcemi drůbeže jsou asociovány sekundární bakteriální onemocnění spojená s podáváním antimikrobiálních látek. V praxi se používají zejména živé vakcíny, inaktivované vakcíny se aplikují zejména u ptáků před začátkem snášky. Vědecký pokrok v oblasti biotechnologií přinesl vektorové vakcíny.

Za problematické jsou považovány zejména **infekční bronchitida (IBV)** a **infekční burzitida (IBDV)** u kura domácího. Obě nákazy jsou jmenované v reportu *AHG on Prioritisation of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in animals/April 2015.*

Infekční bronchitida je vysoce nakažlivé onemocnění respiračního a urogenitálního systému všech věkových kategorií kura domácího. Průběh nemoci často komplikují jiné respirační infekce (mykoplazmata*, E. coli*, adenoviry aj.). Vakcíny proti IBV signifikantně v chovech pomohly zredukovat výskyt respiračních potíží. Prostor pro zkvalitnění vakcinace proti **IBV** se nachází v oblasti pokrytí kmenů. Komplikací je vysoká míra mutací viru. Registrovány jsou kombinované inaktivované vakcíny pro aktivní imunizaci, kombinované inaktivované vakcíny pro aktivní i pasivní imunizaci, živé kombinované vakcíny pro aktivní imunizaci.

Infekční burzitida je rozšířená v intenzivních chovech a má značný ekonomický význam (ztráty úhynem, imunosuprese). Virus se vyznačuje vysokou kontagiozitou a infekce mívají rekurentní průběh. Charakteristická je odolnost viru proti dezinfekčním prostředkům. Vliv mateřských protilátek na účinnost vakcinace a krátké terapeutické okno k intervenci ve smyslu účinné vakcinace proti **IBDV** jsou klíčovými oblastmi zájmu současné vakcinologie. Registrovány jsou monovalentní/kombinované inaktivované vakcíny pro aktivní imunizaci, kombinované inaktivované vakcíny pro aktivní i pasivní imunizaci, monovalentní/kombinované živé vakcíny pro aktivní imunizaci

Dalším významným infekčním onemocněním s velkým hospodářským významem je **Markova choroba (MDV).** Výskyt je ubikvitární. Virus má prokázaný onkogenní potenciál. Kritickou charakteristikou této infekce je suprese imunitního systému, která vede ke zvýšené náchylnosti k ostatním patogenům, např. k primárním a sekundárním kokcidiózám. Registrovány jsou monovalentní/kombinované živé vakcíny pro aktivní imunizaci.

V neposlední řadě je potřeba zaměřit se na vakcinaci u **syndromu otoku hlavy** (respirační infekce) vyvolaného **Metapneumovirem.** Onemocnění probíhá akutně a v hejnu se infekce rychle šíří. Registrovány jsou monovalentní/kombinované inaktivované vakcíny pro aktivní imunizaci, monovalentní živé vakcíny pro aktivní imunizaci.

**3.1.1.2 Hromadně vyráběné vakcíny proti onemocněním prasat**

Využívání vakcín v chovech prasat významně přispívá k zabránění šíření infekčních onemocnění. Efektivní vakcinační program je základem pro snížení rizika přenosu patogenů a přispívá k následnému snížení použití antibiotik.

**Bakteriální infekce:**

Podle *AHG on Prioritisation of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in animals/April 2015* bylo u prasat definováno osm bakteriálních patogenů, u kterých je vysoká spotřeba používaných antibiotik.

Mezi nejčastější indikaci pro použití antibiotik u prasat patří respirační onemocnění a průjmy u odstávčat. Z tohoto hlediska jsou zde uvedeni nejzávažnější původci respiračních syndromů: *Streptococcus suis, Glaeserella (dříve Haemophilus) parasuis, Pasteurella multocida* (pneumonie)*, Mycoplasma hyopneumoniae, Actinobacillus pleuropneumoniae* a střevních onemocnění: *Escherichia coli, Lawsonia intracellularis, Brachyspira* spp*.* - zejména *B. hyodysenteriae, B. pilosicoli.*

Pro systémová a respirační onemocnění jsou k dispozici registrované vakcíny s výjimkou pneumonií způsobených *Pasteurella multocida (P. multocida*), i když pro atrofickou rhinitidu existují účinné inaktivované kombinované vakcíny. U bakteriálních infekcí *Streptococcus suis (S. suis*) by bylo užitečné mít vakcínu na ochranu proti infekcím různými kmeny *S. suis*. Významné se jeví kmeny 1, 2 a 14.

Proti infekcím *Mycoplasma hyopneumoniae* či *Actinobacillus pleuropneumoniae* existuje velké množství registrovaných inaktivovaných monovalentních i kombinovaných vakcín.

U střevních onemocnění byly identifikovány tři klíčové bakteriální patogeny, *E. coli, Lawsonia intracellularis (L. intracellularis) a Brachyspira hyodysenteriae (B. hyodysenteriae)*, které souvisejí s vysokým nebo středně vysokým užíváním antibiotik.

*E. coli* je častou příčinou průjmů zejména u odstavčat. Existují účinné vakcíny, které poskytují pasivní imunitu novorozeným selatům, ale u odstavčat je komplikací interference mateřských protilátek a relativně krátké okno pro vyvolání imunity.

Navzdory dostupnosti účinné vakcíny proti *L. intracellularis* existují další omezení, která mohou zabránit širšímu používání. Mezi ně patří potřeba okna bez použití antibiotik pro vakcinaci (jedná se o živou oslabenou vakcínu) a to, že v důsledku rostoucí infekce *Brachyspira* bude antibiotické pokrytí obou patogenů pragmatičtější. Vývoj vakcíny proti infekci brachyspirou může dále podporovat používání vakcíny proti *L*. *intracellularis*.

U dysenterie spojené s *B. hyodysenteriae* bylo zjištěno, že i další *Brachyspira* spp. se mohou také podílet na etiologii onemocnění (např. *B. pilosicoli*). Ačkoli v současné době není používání antibiotik v rámci ČR tak vysoké jako u některých jiných bakteriálních původců střevních onemocnění prasat, jedná se problém, který může opět vyvstat. V rámci chovů v ČR bylo omezní minimalizováno rozsáhlými investicemi do repopulace chovů, která má jistou „časově omezenou“ trvanlivost. Dle komunikace s kolegy ze sektoru prasat a z laboratoří, je v současnosti spíše ojedinělý výskyt B. pilosicoli, či jiných species. Problematika brachyspir je v některých zemích Evropy velmi komplikovaná v důsledku rezistence na antibiotika z různých farmakologických skupin povolená pro použití u prasat.

Další vakcíny, které mají pozitivní dopad na snížení potřeby používání antimikrobiálních látek, jsou  
následující:  
- monovalentní inaktivované vakcíny proti *E. coli* (pro aktivní imunizaci proti edémové chorobě);

- živé a inaktivované vakcíny proti *Erysipelothrix rhusiopathiae* (pro aktivní imunizaci proti července);

- inaktivované vakcíny proti *C. perfringens* (A i C) pro prasnice ke kontrole enteritidy u selat

- inaktivované vakcíny proti *leptospiróze*;

- inaktivované vakcíny proti *salmonelóze (*existuje živá vakcína proti *S. Typhimurium* a inaktivovaná vakcína proti *S. Typhimurium, S. Derby a S. Infantis).*

Společným rysem respiračních a enterických infekcí u prasat je, že i přes dostupnost schválených vakcín se antibiotika stále často používají k léčbě různých patogenů. To naznačuje, že výzkum, který se zabývá současným omezeným používáním vakcín a potřebou vylepšené diagnostiky, může výrazně snížit spotřebu a používání antibiotik u prasat.

Zobrazit více

Zobrazit méně

**Virové infekce prasat se vztahem k rozvoji sekundárních bakteriálních infekcí:**

Podle *AHG on Prioritisation of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in animals/April 2015* byla u prasat definována dvě respirační virová onemocnění, která mohou významným způsobem destabilizovat zdraví ve stádě a stájovou imunitu a výrazným způsobem přispět k rozvoji sekundárních bakteriálních infekcí a vést k následnému zvýšenému použití antibiotik. Jedná se o **prasečí reprodukční a respirační syndrom** (PRRS) a **prasečí chřipku** (SI).

Další onemocnění způsobené **cirkovirem typu 2** je multisystémové onemocnění, klinicky charakterizované zejména chřadnutím, respiračními poruchami, průjmem, příležitostně i žloutenkou. Toto onemocnění způsobuje u prasat imunosupresi a jsou důkazy, že deplece lymfocytů přispívá k uplatnění sekundární bakteriální infekce. Stejně i **rotavirové infekce** mohou přispět k rozvoji dalších enterálních bakteriálních infekcí, pro něž je opět vyžadována antimikrobiální léčba.

Pro všechna tato onemocnění jsou k dispozici komerční vakcíny. Jejich účinnost přímo souvisí s vlastnostmi daného virového původce.

Vakcíny proti **prasečí influenze** jsou inaktivované a obsahují kombinace kmenů klasické prasečí chřipky, k dispozici je i monovalentní vakcína proti pandemickému kmeni chřipky. V rámci chřipkových kmenů není křížová ochrana, dostupné vakcíny tak nejsou účinné proti jiným kmenům chřipky, také je uváděna omezená účinnost u selat a možnost rozvoje respiračního onemocnění po vakcinaci. Vývoj nových vakcín proti prasečí influenze je tedy prioritní.

Dalším onemocněním, které je významnou součástí komplexu respiračního onemocnění prasat, je **prasečí reprodukční a respirační syndrom.** Registrovány jsou živé i inaktivované vakcíny, původce onemocnění virus prasečího reprodukčního a respiračního syndromu je však značně proměnlivý, je zde vysoká míra mutace, a účinnost v rámci křížové ochrany je omezená. Vývoj nových vakcín je tedy také prioritou.

Dalšími vakcínami, které mají pozitivní vliv na snížení spotřeby antimikrobiálních látek, jsou vakcíny proti **cirkoviru typu 2.** Jedná se o inaktivované vakcíny, určené zejména pro vakcinaci prasat (selat) pro výkrm, možná je i vakcinace prasnic a prasniček za účelem pasivní imunizace selat. Pro výkrmová prasata jsou registrovány i vakcíny v kombinaci s *Mycoplasma hyopneumonie*, která je významným respiračním patogenem u prasat.

Vakcíny proti **rotavirovým infekcím** jsou registrované v malém počtu a jejich používání také není rozšířené, aniž by byly známy pro toto důvody. Přesto jsou rotavirové infekce považovány za významnou příčinu empirického užívání antibiotik v reakci na průjem. Vývoj nových vakcín je podporován.

**3.1.1.3 Hromadně vyráběné vakcíny proti onemocněním skotu**

Jak již je několikrát uvedeno výše, veterinární vakcíny hrají důležitou roli pro zdraví zvířat, cílem jejich použití je prevence nebo snížení infekčních onemocnění a tím podpora jejich optimálního zdraví. Nepřímo jsou tak jedním z nástrojů, které mohou vést ke snížení potřeby používání antimikrobiálních látek u zvířat. Koncept „prevence je lepší než léčba“ zůstává jedním z nejdůležitějších nástrojů pro omezení používání antimikrobiálních látek.

Pro skot je na trhu v ČR k dispozici široká škála vakcín, které zahrnují monovalentní a kombinované, živé nebo inaktivované, vakcíny proti virovým, bakteriálním, plísňovým nebo parazitárním onemocněním. Cílovou kategorií pro použití vakcín jsou nejčastěji telata, která mohou být zvláště citlivá, zejména pokud se jedná o respirační, či enterální onemocnění.

U skotu můžeme definovat několik důležitých terapeutických oblastí s nejvyšším používáním antimikrobních VLP a tedy oblastí, kdy by použití hromadně vyráběné vakcíny nabylo většího významu s cílem snížit spotřebu antimikrobik. Celková národní spotřeba antimikrobik u skotu je silně ovlivněna typem chovného systému.

U mléčného skotu je nejčastější indikací pro antimikrobiální použití snížení výskytu **klinické a subklinické mastitidy**. I když je vliv aplikace antibiotik uvnitř mléčné žlázy na vývoj AMR menší než u parenterální léčby, je vzhledem k velmi časté léčbě antimikrobiky i pro tuto oblast sledován vývoj vakcín, jejichž použití by alespoň částečně mohlo snížit spotřebu AM. Na trhu v ČR je k dispozici jen velmi málo inaktivovaných bakteriálních vakcín k redukci výskytu mastitid. Použití těchto vakcín není navíc příliš široké (i když má mírně stoupající tendenci (viz bod 1.2. Hodnocení vývoje používání veterinárních léčivých přípravků) a dnešní běžnou praxí je spíše mastitidy léčit, protože účinnost vakcín není v chovu až tak výrazná, a to vzhledem k výskytu mnoha patogenů ve stádě, které se mohou společně podílet na vzniku mastitidy (zejména *Streptococcus uberis, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Mycoplasma bovis* aj.). Toto je také jedna z překážek spojená s vývojem vakcín proti mastitidě skotu. Z pohledu imunity stáda, vývoj vakcíny proti jednotlivým patogenům nevyloučí potřebu kontroly dalších patogenů často se vyskytujících u infikovaných krav. Vývoj polyvalentních vakcín s běžnými patogeny mastitidy, by tento problém řešil a má proto vysokou prioritu, vyžaduje však značné investice do výzkumu a vývoje takových vakcín, které by byly schopny pokrýt při jednorázovém podání širší spektrum možných patogenů.

Další terapeutickou oblastí s vysokým použitím antimikrobik jsou **virová onemocnění skotu**. Z pohledu snižování spotřeb antimikrobik jsou důležitá zejména ta virová onemocnění skotu, která mohou vést k rozvoji sekundárních bakteriálních infekcí. Telata jsou hlavními antimikrobiálními spotřebiteli všech systémů produkce skotu. Nejčastějším důvodem pro použití antimikrobik je **respirační onemocnění skotu (BRD),** zvláště u stád mléčného skotu, smíšených stád krav s telaty a telat na výkrm. BRD je multifaktoriální onemocnění, mezi hlavní patogeny zde patří: *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni, Mycoplasma bovis*, z virových patogenů pak zejména virus bovinní virové diarey (BVDV), bovinní respirační syncytiální virus (BRSV), virus bovinní parainfluenzy 3 (PI3) a bovinní koronavirus.

Registrovány jsou v poměrně široké míře kombinované inaktivované virové vakcíny pro aktivní imunizaci, kombinované i monovalentní živé virové vakcíny pro aktivní imunizaci, v menší míře také kombinované i monovalentní inaktivované bakteriální vakcíny pro aktivní imunizaci. Většina vakcín je určena (kromě použití u dospělého skotu) zejména pro použití u telat. Mnoho vakcín je kombinovaných a obsahují zároveň jak virovou, tak i bakteriální složku a slouží tak k aktivní imunizaci skotu proti širšímu spektru patogenů. Samotná vakcinace však nemá v případě respiračních onemocnění tak příznivý efekt, pokud nejsou v chovu zajištěna dostatečná hygienická opatření, která mají naprosto zásadní význam pro účinnost vakcinace.

**Průjmová onemocnění** virového či bakteriálního původu jsou další důležitou, ať už přímou, či nepřímou příčinou (v případě virového onemocnění) častého použití antimikrobik. Průjmová onemocnění telat jsou v současnosti jedním z nejčastějších problémů, se kterými se potýkají chovatelé mléčného i masného skotu. Stejně jako u respiračních onemocnění, je pro efektivní použití vakcín nutné zajištění a dodržení optimálních hygienických podmínek pro novorozená telata a také zajištění příjmu kolostra (v případě pasivní imunizace viz níže). Mezi hlavní původce průjmových onemocnění patří: bovinní koronavirus, bovinní rotavirus, *Escherichia coli, Clostridium perfringens, Pasteurella multocida,* dále pak *Fusobacterium necrophorum, Salmonella enterica, Eimeria spp.*

Registrovány jsou kombinované inaktivované virové a bakteriální vakcíny pro aktivní a také pasivní imunizaci telat. V případě pasivní imunizace telat hraje nepostradatelnou roli dostatečný příjem kolostra. Vakcíny často obsahují jak virovou složku, tak i bakteriální složku a slouží tak k aktivní imunizaci proti širšímu spektru patogenů vyvolávajících průjmová onemocnění.

Na rozdíl od vakcín ke snížení výskytu mastitid jsou vakcíny proti respiračním a enterálním infekcím skotu používány ve větší míře (dle evidovaného počtu prodaných dávek). Přesto však registrované vakcíny, které jsou k dispozici na trhu v ČR/EU, nejsou někdy schopny pokrýt poměrně často se vyskytující polyfaktoriální respirační nebo enterální onemocnění. V této oblasti pak nastupuje použití veterinárních autogenních vakcín (VAV), kdy se často jedná právě o polyvalentní vakcíny proti širší škále patogenů izolovaných v konkrétním daném chovu, kde bude pak autogenní vakcína použita.

S ohledem na potřebu snižování spotřeby antimikrobních látek jsou na trhu v ČR i další registrované vakcíny pro skot. Jedná se o vakcíny, z pohledu jejich složení, ojedinělé, avšak jejich použití je poměrně vysoké a proto stojí za zmínku. Jsou to tyto vakcíny:

- inaktivovaná bakteriální vakcína proti ***leptospiróze***

- toxoidová vakcína proti **klostridiovým infekcím**

- inaktivovaná bakteriální vakcína proti **Q horečce** (původce *Coxiella burnetii)*

- inaktivovaná bakteriální vakcína proti **infekční keratokonjunktivitidě skotu** (původce *Moraxella bovis*)

Podle *AHG on Prioritisation of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in cattle, sheep, and goats/May 2018* byl u skotu definován seznam primárních (především bakteriálních) patogenů pro různé terapeutické oblasti, kdy by vývoj vakcíny proti těmto patogenům mohl významně přispět ke snížení spotřeby antimikrobik. Kromě zmíněných vakcín proti mastitidám (původci: *Streptococcus uberis, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus,* coagulase negative *Staphylococci*), má s ohledem na vysokou míru spotřeby antimikrobik vysokou prioritu vývoj vakcín proti původcům respiračních onemocnění jako je: *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Hisptophilus somni* (pro tyto je stále málo registrovaných vakcín), *Mycoplasma mycoides, Mycoplasma bovis* (dosud nejsou vakcíny na trhu, ani registrovány). Z enterálních onemocnění, kdy by vývoj vakcíny mohl významně přispět ke snížení spotřeby antimikrobik, chybí na trhu vakcíny zejména proti *Fusobacterium necrophorum, Salmonella enterica*, hlístovým střevním parazitům, *Cryptosporidium parvum, Eimeria spp., a Mycobacterium avium susp. paratuberculosis*)

Další významné patogeny, proti kterým má vývoj vakcíny vysokou prioritu a žádné vakcíny nejsou dosud registrovány:

* *Mycoplasma bovis* vyvolávající respirační onemocnění skotu
* *Trueperella pyogenes, Fusobacterium spp., E. coli* vyvolávající reprodukční onemocnění (metritidy)
* *Fusobacterium necrophorum* pro léčbu digitálních dermatitid způsobujících kulhání skotu a
* *např. Anaplasma marginale, Ehrlichia ruminantium, trypanosoma, Babesia spp.,Theileria parva, annulata* u onemocnění přenášených hmyzem

**3.1.1.4 Veterinární autogenní vakcíny proti onemocněním skotu, prasat a drůbeže**

Chumchalová J.1, Pokludová L.1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

Podle běžné používané definice jsou všechny veterinární autogenní vakcíny (VAV) vyrobeny z inaktivovaných bakteriálních nebo virových kmenů, které byly izolovány ze stejného stáda/hejna (obecněji chovu), ve kterém má být vakcína použita. Podle běžné definice jsou všechny AV vyrobeny z inaktivovaných bakteriálních nebo virových kmenů, které byly izolovány ze stejného hejna, ve kterém má být vakcína použita.

By common definition, all AVs are made from inactivated bacterial or viral strains that have been isolated from the same flock in which the vaccine is to be used.

to společné definice, všechny AVS jsou vyrobeny z inaktivovaných bakteriálních nebo virových kmenů, které byly izolovány z téhož hejna, ve kterém je vakcína, které mají být použity.

To a common definition, all AVS are made from inactivated bacterial or viral strains that have been isolated from the same flock in which the vaccine is to be used.

Úplné výsledky se nepodařilo načíst

Zkusit znovu

Opakování…

Opakování…

Použití VAV je povoleno pouze v případě, že není k dispozici žádná registrovaná vakcína, nebo je tato pro dané podmínky neúčinná nebo nepokrývá současnéspektrum kmenů - patogenů v hejnu/stádě. Použití AV je povoleno pouze v případě, že není k dispozici žádná licencovaná vakcína, nebo je neúčinná nebo nepokrývá současné kmeny patogenů v hejnu.

The use of AV is only permitted if no licensed vaccine is available, or is ineffective or does not cover current strains of pathogens in the flock.

Použití AVS je povoleno pouze tehdy, pokud není k dispozici žádná vakcína proti, nebo je v tomto pořadí neúčinná nebo nepokrývá současné patogenních kmenů v hejnu.

The use of AVS is only permitted if no vaccine is available against, or is ineffective in that order or does not cover, the current pathogenic strains in the flock.

Úplné výsledky se nepodařilo načíst

Zkusit znovu

Opakování…

Opakování…

Definice chovu se lišily a proto Definice hejna se liší a může zahrnovat integrované koncepce výrobních řetězců na různých místech;

The definition of a flock varies and may include integrated production chain concepts in different locations;

Definice hejna liší a mohou zahrnovat integrované koncepty výrobních řetězců na různých místech;

Flock definitions vary and may include integrated production chain concepts in different locations;

Úplné výsledky se nepodařilo načíst

Zkusit znovu

Opakování…

Opakování…

k řešení tohoto problému byla nedávno navržena koncepce epidemiologického spojení (CMDV -Koordinační skupinou pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy). Pro výrobu VAV jsou využívány vybrané bakteriální nebo virové kmeny, které jsou následně zpracovány a obvykle kombinovány s vhodným adjuvans. V kombinované vakcíně může být použito několik species bakterií (či virů) a v polyvalentní vakcíně mohou být také kombinovány různé sérotypy. Možnost je také kombinace inaktivovaných virů a bakterií. Bakteriální VAV je možno používat ve všech zemích evropského hospodářského prostoru (EEA), zatímco virové AV nejsou v některých člensých státech prozatím povoleny (včetně Francie, Dánska a Španělska).

Pro úspěšnou výrobu a použití VAV je kritická izolace kmenů vakcín. Proto je nutný pečlivý odběr vzorků, včetně rozhodnutí, ze kterého zvířete/zvířat vzorky odebrat, jaký (např. sekční) materiál zvolit, aby vzorky byly reprezentativní a jaké kultivační podmínky a kmeny se mají použít po výsledcích typizace sero-, toxo- nebo virulence. Používá se několik metod, jako je PCR, MALDI-TOF aglutinace nebo sekvenování DNA. Vzhledem k zásadnímu významu volby kmene pro produkci adekvátní VAV je klíčovou úzká spolupráce mezi diagnostickou laboratoří a výrobou vakcín. Každá výroba je vyráběna individuálně na zakázku a četné adjuvans, virové a bakteriální izoláty, včetně sérotypů, toxinů a druhů, existuje totiž nespočet kombinací. To podtrhuje význam zkušeností jako základu při výrobě vysoce kvalitních VAV. Za diagnostiku,správnost odběru, objednávání a za podání VAV nese odpovědnost veterinární lékař. Pro VAV se často používá celá řada, zejména bakteriálních složek, jsou však vyráběny i vakcíny obsahující složky virové – viz Tabulka 1.

**Tabulka 1: Příklady bakterií a virů, proti kterým jsou designovány VAV**

(Hoelzer *et al.,* 2018b, amended)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| PRASATA |  |  |  |
| Respirační | *Actinobacillus pleuropneumoniae*  *Histophilus somni*  *Manheimia haemolytica*  *Mycoplasma hyorhinis*  *Pasteurella multocida*  *Staphylococcus pk-negative*  *Staphylococcus hyicus*  *Staphylococcus aureus*  *Streptococcus dysgalactiae*  *Streptococcus equisimilis*  *Streptococcus hyosynoviae*  *Streptococcus suis*  *Trueperella pyogenes* | Gatrointestinální  Ostatní | *Rotavirus*  *Porcine rotavirus A*  *Corona virus*  *Clostridium difficile*  *Clostridium novyi*  *Clostridium perfringens*  *Clostridium perfringens A*  *Clostridium perfringens D*  *Escherichia coli*  *Haemophilus parasuis*  *Streptococcus suis* |
| SKOT |  |  |  |
| Respirační  Mastitis | *Histophilus somni*  *Clostridium perfringens*  *Moraxella catarhalis*  *Manheimia haemolytica*  *Pasteurella multocida*  *Trueperella pyogenes*  *Klebsiella pneumoniae*  *Staphylococcus aureus*  *Streptococcus uberis* | Gastrointestinální  Keratoconjunktivitis | *Clostridium perfringens*  *Clostridium perfringens A*  *Clostridium perfringens D*  *Clostridium perfringens B*  *Escherichia coli*  *Moraxella bovoculi* |
| DRŮBEŽ |  |  |  |
| Bakteriální | *Avibacterium*  *Bordetella avium*  *Bordetella bronchiseptica*  *Clostridium perfringens*  *Enterococcus cecorum*  *Enterococcus faecalis*  *Enterococcus spp.*  *Escherichia coli*  *Gallibacterium anatis*  *Mycoplasma* spp.  *Ornithobacterium rhinotracheale Pasteurella multocida*  *Reimerella anatipestifer*  *Staphylococcus aureus* | Virové | *Adenovirus*  *Infectious bronchitis virus*  *Reovirus*  *Rotavirus* |

**Literatura**:

EMA CVMP, EFSA BIOHAZ Panel. EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). EFSA Journal 2017, 15 (1): 4666. doi: 0.2903/j.efsa.2017.4666. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4666>

Federation of veterinarians of Europe. Antimicrobial use in food-producing animals. 2016. 1-91 s. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annex-replies-efsa/ema-questions-use-antimicrobials-food-producing-animals-eu-possible-measures-reduce-antimicrobial_en.pdf>

Hoelzer, K., Bielke, L., Blake, D.P. et al. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 2: new approaches and potential solutions. Vet Res 49, 70 (2018). https://doi.org/10.1186/s13567-018-0561-7

OIE World organisation for animal health. Report of the meeting of the OIE *ad hoc* Group on prioritisation of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in animals. 2015. 1-14 s. <https://www.oie.int/fileadmin/SST/adhocreports/Diseases%20for%20which%20Vaccines%20could%20reduce%20Antimicrobial%20Use/AN/AHG_AMUR_Vaccines_Apr2015.pdf>

OIE World organisation for animal health. Report of the meeting of the OIE *ad hoc* Group on prioritisation of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in cattle, sheep, and goats. Paris, 7-9 May 2018. <https://www.oie.int/fileadmin/SST/adhocreports/Diseases%20for%20which%20Vaccines%20could%20reduce%20Antimicrobial%20Use/AN/AHG_AMUR_Vaccines_ruminants_May2018.pdf>

Jurajda, V. Kompendium chorob drůbeže a ptactva. NOVIKO, a.s. Brno. 2001. 236 s.

Swayne, David E. Diseases of Poultry. 13th. Edition. 1394 s. DOI: 10.1002/9781119421481

Zimmerman, Jeffrey J. Diseases of Swine, 10th Edition, 983 s, ISBN: 9780813822679

Segalés, J., Kekarainen, T. Porcine circovirus 2 immunology and viral evolution, Porcine Health Manag. 2015; 1: 17., Published online,DOI: 10.1186/s40813-015-0012-z

## Návrh opatření – včetně národních dotačních titulů

Bureš J.1, Pokludová L.1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

V obecnější rovině lze shrnout, že ke snížení množství podávaných antimikrobik lze přispět řadou opatření. Jako příklady lze uvést:

# Kontrola prostředí v chovu zvířat s ohledem na biologickou bezpečnost (biosecurity)

a zlepšení podmínek pro chov zvířat, omezení stresu, změny technik v řízení chovu.

Tato opatření vyžadují často významné investice do chovu (včetně stavebních úprav ustájení, zásahy do ventilace, vytápění, řízení světelného režimu, dodávky kvalitní pitné vody, dezinfekčních rohoží či van, vybudování hygienických smyček apod.), což je finančně nákladné.

1. Kontrola výživy zvířat od časných stádií vývoje.

Příklad odchov selat selat. Zajištění dostatečného příjmu mleziva (což může být extrémně obtížné, ne-li nemožné v chovech s vysokou porodností selat na prasnici) a nedostatečným personálním zabezpečením. Zabránění nedostatečnému příjmu mléka. Příprava na odstav, pre-startovací a startovací krmné směsi o vhodném složení a vybalancování jak živin, tak aditivních látek zaměřených na zlepšení stavu střevní mikroflóry zvířat - používání doplňkových látek v krmivu (jako např. organické kyseliny, probiotika, dehydratovaná prasečí plazma apod.). Některé složky v krmivu prasat (sojové boby nebo moučka) mohou přispívat k onemocnění PWD (Dreau et al., 1994; Rhouma et al., 2017).

1. Získávání zvířat z prověřených a kvalitních zdrojů. Genetika, plemenitba, případně SPF chovy. Zajištění rodičovských a prarodičovských hejn v ČR a produkce vajec/ jednodenních kuřat vysoké kvality pro tuzemské výkrmové a nosné chovy kura domácího.
2. Uplatňování imunoprofylaxe a vhodně nastavených vakcinačních schémat připravených na míru rodičovského materiálu (imunizace prasnic s dopadem na imunitu selat) a vhodná imunizace selat ve vhodném období – existují vakcíny proti vybraným serotypům *E.coli*, *Salmonella* spp. Ale rovněž imunizace proti virovým nákazám, na které může jako sekundární komplikace nasedat bakteriální infekce. Seznamy a komentáře k vakcínám, které mohou napomoci snížení používání antimikrobik u skotu, drůbeže a prasat vypracovala Světová organizace pro zdraví zvířat OIE (OIE, 2015; OIE, 2018). Existuje rovněž možnost přípravy autogenních vakcín, které odpovídají přesnému profilu patogenů vyskytujících se v daném chovu (zejména pokud je uzavřený chov, včetně prasnic a následně od porodu až po odstav, předvýkrm a výkrm). V rámci ČR existují pracoviště vhodně diagnosticky vybavená a schopná testovat serotypy a patotypy a rovněž pracoviště schopna vyrobit autogenní vakcíny.
3. Uplatňování imunoprofylaxe a vhodně nastavených vakcinačních schémat připravených na míru rodičovského materiálu (imunizace (pra)rodičovských hejn s dopadem na imunitu rodičů či výkrmových brojlerů či produkčních nosnic) a vhodná imunizace brojlerů na výkrm/nosnic ve vhodném období.
4. Šlechtění plemen zvířat, která jsou více odolná vůči onemocnění. Zároveň ale i vysoce odborný odhad, kde již vysoká produkce překračuje biologické hranice a vede následně k vyšší potřebě podávat VLP, včetně antimikrobik. Zvážení, zda vysoce produkčně vyšlechtěné prasnice, které rodí velmi početné vrhy selat, které nejsou schopny napojit dostatečně mlezivem, není tím pravým důvodem nedostatečné imunizace a předání protilátek. Zvážení zda rychle rostoucí brojleři kura nejsou na hranici biologických možností.
5. Zlepšení diagnostických postupů pro jednotlivá gastrointestinální onemocnění, systémy včasné diagnostiky, včetně možnosti zapojení smart farming technologií chovu prasat, skotu, drůbeže či i nových technologií aplikace VLP (včetně vakcinací).
6. Kontinuální vzdělávání v oblasti používání veterinárních léčivých přípravků (včetně imunologik (nejen vakcín), NSAID, neantimikrobních VLP a VP (IMM zátky, enzymy, bakteriofágy, fytoaditiva, vitamíny, prebiotika a probiotika). Institut pravidelného doškolování v oblasti používání a obezřetného zacházení s antimikrobiky. Pro veterinární lékaře je zásadní v případě antimikrobik správná diagnostická rozvaha, úzká spolupráce s laboratoří a vhodně zvolená léčivá látka a léková forma - forma podání (a tedy i VLP). Při nastavené léčebného režimu, je nejen potřebné se v maximální možné míře řídit pokyny uvedenými v souhrnu informací o přípravcích (SPC), ale také sledovat aktuální vývoj v oblasti antimikrobik pro prevenci, metafylaxi a léčbu onemocnění zvířat. Informace v SPC nemůže postihnout všechny scénáře, ke kterým v praxi může dojít, a proto je potřebné zvolit správně výši dávky, frekvenci podání, celkovou délku podání (vybrané VLP mají totiž např. dle závažnosti onemocnění možnost podat dávky v určitém rozmezí a rovněž délka podání je dána rozmezím). Klíčová je rovněž dobrá komunikace s chovatelem/zootechnickým personálem s přesnými pokyny pro nejvhodnější podání léčiva (ať již v krmivu, či v napájecí vodě), zajištění příjmu VLP rovnoměrně zvířaty v chovu, která léčbu potřebují.

8. Vzdělávání v oblasti preventivní medicíny a používání alternativních nástrojů vedoucích ke zlepšení pohody zvířat, imunitního stavu, snížení incidence onemocnění – veterinární lékaři ve spolupráci s chovateli.

9. Kontinuální vzdělávání ve všech oblastech chovu a jeho technologiích – především chovatelé (ve spolupráci s veterinárními lékaři).

Některá z uvedených opatření s sebou nutně přinášejí vyšší ekonomické náklady, ale z dlouhodobého pohledu jsou zcela jistě nezbytná pro omezení spotřeby antibiotik v chovech zvířat a přinejmenším zastavení trendu v nárůstu antimikrobiální rezistence. Z důvodu velmi pravděpodobné vyšší nákladnosti intenzívních chovů prasat je nutno rovněž nastavit ekonomickou rozvahu a zavést účinné praktiky marketingu a propagace masa a poživatelných komodit, které budou vyprodukovány za vyšších standardů péče a sníženého, nebo nulového používání antimikrobik.

### Konkrétní návrhy dotačních titulů zaměřených na snížení používání antimikrobik

#### 3.2.1.1 Prasata

## Titul: Zvýšení obranyschopnosti v chovu prasat pomocí vakcinace prasnic, prasniček, selat a prasat ve výkrmu (uplatněná intervence)

**Specifický cíl:**  Specifický cíl I Zlepšovat reakci zemědělství EU na společenskou poptávku po potravinách a zdraví, včetně bezpečných, výživných a udržitelných potravin, jakož i dobrých životních podmínek zvířat.

**Popis intervence:** Cílem navržené intervence je minimalizovat používání antimikrobik v chovu prasat prostřednictvím zvyšování imunity jedinců (prasnic, prasniček, selat a výkrmových prasat) na základě podávání vakcín.

**Zdůvodnění intervence:**

Intervence navazuje na jeden z cílů Strategie resortu Ministerstva zemědělství - „Zajištění potravinového zabezpečení při podstatném zlepšení dopadů zemědělství na přírodní zdroje“ a na cíle Akčního plánu Národního antibiotického programu (AP NAP) na období 2019-2022. Užití antimikrobik u hospodářských zvířat je zejména v důsledku zvyšující se úrovně rezistence patogenů v humánní oblasti v centru pozornosti zdravotnických organizací i společnosti.

Intervence reaguje na potřebu omezit užívání antimikrobik v chovech prasat, a tím snižovat rizika pro zdraví veřejnosti od zvířat a z nich pocházejících produktů. Jedna z nejvyšších spotřeb antimikrobik v chovech hospodářských zvířat je vykazována v chovech prasat, kdy ke snížení jejich spotřeby je třeba systémově řešit zdravotní stav populace. Jednou z možností, jak omezit množství antimikrobik v chovech, je aktivní budování imunity proti stanoveným bakteriálním a virovým původcům onemocnění zvířat pomocí vakcín. Hlavní účinek vakcín spočívá v prevenci vzniku samotného onemocnění. Účinek opatření se maximalizuje odborně zdůvodněným použitím vakcín zapracovaným do imunizačního programu příslušného chovu. Ideální je (pokud jsou k dispozici) použít vakcíny registrované (komerční), v odůvodněných případech dále stájově specifické (autogenní) vakcíny.

Omezené používání antimikrobik v chovech se pozitivně projeví snížením selekčního tlaku a snížením prevalence rezistentních patogenů a genů rezistence u zvířat a v jejich prostředí.

**Území:** území ČR s výjimkou hlavního města Prahy

**Příjemce:** zemědělský podnikatel, chovatel prasat

**Členění:** titul Vakcinace prasnic,

titul Vakcinace prasniček,

titul Vakcinace selat a předvýkrmu,

titul Vakcinace prasat ve výkrmu

**Závazek a doplňkové podmínky:** Závazek (podmínky společné pro všechny tituly):

Žadatel

* vakcinuje vybranými druhy vakcín proti původcům
  1. infekčních onemocnění trávicího traktu prasat, vyvolaných zejména *Escherichia.coli, Clostridium perfringens, Lawsonia intracellularis*, rotaviry;
  2. infekčních onemocnění dýchacího traktu prasat, vyvolaných zejména *Actinobacillus pleuropneumoniae*, , *Mycoplasma hyopneumoniae, Mycoplasma hyorhinis, Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida*, viry chřipky prasat;
  3. ostatních infekčních onemocnění prasat (např. systémové infekce, infekce pohybového aparátu aj.), vyvolaných zejména *Escherichia coli* typu STEC, *Streptococcus suis, Streptococcus porcinus, Staphylococcus hyicus, Haemophilus parasuis*, *Leptospira* spp., *Mycoplasma hyosynoviae, Erysipelothrix rhusiopathiae, Trueperella pyogenes*, infekce prasečím cirkovirem typu 2, parvovirová infekce.
* nabývá léčivé přípravky a zachází s nimi v souladu s požadavky stanovenými právními předpisy a vede záznamy o každé provedené vakcinaci a antimikrobiální léčbě a uchovává je po dobu nejméně 5 roků
* chová veškerá hospodářská zvířata tak, aby nedocházelo k jejich týrání, propagaci týrání a usmrcování nepovoleným způsobem,
* eviduje prasata v ústřední evidenci zvířat
* dle imunizačního programu pro daný chov vypracovaného ve spolupráci s ošetřujícím veterinárním lékařem na základě průkazu přítomnosti původců v příslušném chovu nebo epidemiologické jednotce stanoví seznam patogenů, proti kterým bude možné prasata vakcinovat; součástí imunizačního programu jsou navazující opatření v oblasti zoohygieny a biologické bezpečnosti v chovu,
* ve spolupráci s ošetřujícím veterinárním lékařem pravidelně – nejméně 1 x / rok – imunizační program vyhodnotí, včetně hodnocení vývoje spotřeby antimikrobik v chovu, a na základě výsledků a aktuální situace v chovu imunizační program aktualizuje

**Titul: Zajištění dostatečného příjmu mleziva novorozenými selaty (neschválena)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fond** | PRV |
| **Typ intervence** | Intervence v oblasti rozvoje venkova |
| **Intervence** | Závazky v oblasti životního prostřední míry a klimatu a další závazky hospodaření |
| **Operace** | Zdraví zvířat – redukce používání antimikrobik |
| **Titul** | **Zajištění dostatečného příjmu mleziva novorozenými selaty a kontrola jeho kvality.** |
| **Regionální vymezení** | Území celé ČR, mimo hlavního města Prahy |
| **Odpovídající Specifické cíle a pokud relevantní sektorové cíle** | Primární cíl: Specifický cíl I – Zlepšovat reakci zemědělství EU na společenskou poptávku po potravinách a zdraví, včetně bezpečných výživných a udržitelných potravin, jakož i dobrých životních podmínek zvířat  Vedlejší efekt: Specifický cíl B – Zlepšovat tržní orientaci a zvyšovat konkurenceschopnost |
| **Výsledkový ukazatel(e)** | R 36 Omezování míry používání antibiotik podíl VDJ dotčených podporovanými opatřeními k omezování používání antibiotik (prevence/snižování) |
| **Dopadový indikátor** | I 26 Specifický cíl – omezování míry používání antimikrobik v zemědělství: prodej / použití u zvířat určených k produkci potravin |
| **Způsobilí příjemci** | Příjemcem podpory je zemědělský podnikatel blíže specifikovaný v nařízení vlády o podmínkách provádění opatření DŽPZ, který provozuje zemědělskou činnost vlastním jménem a na vlastní zodpovědnost. |

***Popis titulu***

O zdraví novorozených selat a o jejich další užitkovosti rozhodují do značné míry první hodiny po porodu. Kromě faktorů prostředí (např. teplota, vlhkost, proudění vzduchu, zranění) potom jednu z klíčových rolí sehrává dostatečný příjem kvalitního mleziva. Kromě nezbytných živin (přísun energie a dalších nezbytných živin) poskytuje mlezivo selatům řadu biologicky aktivních látek, které jednak poskytují novorozeným selatům pasivní imunitu (protilátky v mlezivu) a dále se podílí na řízení dalšího rozvoje či maturace například imunitního, trávicího, nervového nebo endokrinního systému novorozených selat. Dostatečný a vhodně načasovaný příjem kvalitního mleziva tak vede nejen k/ke (relativně) krátkodobým pozitivním účinkům na zdraví a užitkovost novorozených selat, ale vede i k dlouhodobým efektům, které se pozitivně projevují na zdraví a výkonnosti selat v dalších fázích vývoje, například v období odstavu.

Prevence řady infekčních onemocnění selat se provádí prostřednictvím vakcinace matek (prasničky, prasnice). **Příjem mleziva novorozenými selaty je základním předpokladem úspěšnosti vakcinačního programu.** Kromě objemu přijatého mleziva je dále důležité, aby mlezivo mělo co nejvyšší kvalitu. V tomto ohledu je vysoce důležité načasování jeho příjmu selaty. Tyto otázky nabývají na významu s rostoucím počtem selat ve vrhu. Kvalita mleziva se u prasnic rychle snižuje poté, kdy první selata začnou mlezivo sát. Aby se zajistilo, že co největší počet novorozených selat přijme co nejkvalitnější mlezivo v dostatečném množství, je třeba příjem mleziva aktivně řídit. Řízení příjmu mleziva zahrnuje například řízený přístup selat ke strukům s cílem zajištění dostupnosti struků pro všechny selata ve vrhu, řízení času sání, pomoc slabším selatům ve vrhu či využívání systému kojných prasnic po příjmu mleziva od vlastní matky.

V průběhu porodu by proto měl být kontrolován stav mléčné žlázy (vyloučení mastitidy) a v případě potřeby je třeba bezodkladně zahájit vhodnou léčbu matky. Dále je nutné kontrolovat spouštění mléka matkou, formou masáže mléčné žlázy stimulovat spouštění mleziva a v případě poruch spouštění mleziva zajistit ošetření matky vhodnými prostředky. Důležitým faktorem, který zásadním způsobem ovlivňuje dopady příjmu mleziva na zdraví a výkonnost selat je stáří selat, ve kterém selata mlezivo přijímají. Již po několika hodinách po porodu se výrazně snižuje schopnost selat využívat biologicky aktivní látky, které jsou v mlezivu obsaženy a příjem mleziva by tak měl proběhnout během prvních šesti hodin života selat.

Dalším důležitým faktorem je přístup selat ke strukům. První sání mleziva selaty je třeba vhodně časovat a to s ohledem na očekávaný počet selat ve vrhu a průběh porodu. Poté, kdy se selata poprvé napijí mleziva, mají být označena a přemístěna do prostoru vyhrazeného pro novorozená selata. Oddělené napájení zvýší dostupnost struků a zvýší příjem kolostra selaty. V případě potřeby je vhodné využít systému kojných prasnic a to - v odůvodněných případech – pro příjem mleziva a zejména dále pro další příjem mateřského mléka, přičemž je třeba zohlednit počet, stáří a hmotnost selat. V rámci řízení příjmu mleziva novorozenými selaty je potom v případě slabších selat nezbytné, aby ošetřovatel zajistil pomoc s vyhledáním vhodného struku, přiložené selete a pomoc v průběhu sání. V některých případech je nutné k zajištění příjmu mleziva slabšími selaty jejich odebrání od matky a zajistit jeho umělé podání.

Nezbytnou součástí opatření je dále zavedení a realizace systému kontroly příjmu mleziva novorozenými selaty, který je výsledkem spolupráce chovatele a ošetřujícího veterinárního lékaře. Systém kontroly lze provádět různými formami (např. vážení selat, pitva uhynulých novorozených selat, hodnocení obsahu imunoglubulinů (např. poměr imunokritu apod.), přičemž pro konkrétní podmínky chovu by měla být na základě odborného zdůvodnění (spolupráce chovatele a ošetřujícího veterinárního lékaře) stanovena nejhodnější metoda a stanovena kritéria pro hodnocení stavu. Další důležitou součástí systému kontroly je vedení podrobných záznamů o činnostech, které jsou prováděny pro každý případ porodu k zajištění dostatečného příjmu mleziva novorozenými selaty. Konečně, záznamy a výsledky jsou pravidelně hodnoceny a na základě jejich hodnocení jsou přijímána a realizována preventivní a nápravná opatření.

**Cíl:**

Hlavním cílem, kterého má být opatřením dosaženo, je minimalizace potřeby používání léčiv (antimikrobik) u selat zlepšením poporodní péče.

Prostředek k dosažení cíle:

* Zajistit zvýšenou poporodní péči o selata dostatečný příjem mleziva pro každého jedince

a tím podpořit jeho imunitu.

* Zavést systém hodnocení (kontroly) příjmu mleziva
* Zajistit hodnocení výsledků a opatření ke zlepšování zdraví selat

***Způsobilé náklady***

Zvýšené pracovní náklady na péči / Administrativní náklady

* Jmenování odpovědných pracovníků u chovatele a jejich školení
* Kontrola stavu mléčné žlázy
* Stimulace spouštění mleziva (masírování mléčné žlázy)
* Řízení přijmu mleziva selaty v době porodu – přikládání / oddělování selat, časování příjmu mleziva selaty, označování napitých selat, rozdělování mezi kojné prasnice (v případě potřeby)
* Příjem kolostra slabými selaty – asistence s vyhledáním struku, přikládání, pomoc během sání, odsáván mleziva pro umělé podání, umělé podání slabým selatům;
* Kontrola příjmu nleziva selaty podle metody stanovené v chovu chovatelem (interval, záznamy)
* Pořizování a uchovávání (vedení) záznamů
* Hodnocení systému s písemným zápisem (výsledky, záznamy) – společně s veterinárním lékařem nejméně 1x za měsíc
* Návrh preventivních / nápravných opatření – společně s veterinárním lékařem nejméně 1x za měsíc

Náklady na veterinární péči:

* Vypracování písemného postupu pro zajištění příjmu mleziva pro daný chov a způsob kontroly jeho příjmu
* Kontrola příjmu nleziva selaty podle metody stanovené v chovu veterinárním lékařem (interval, záznamy) – jednalo by se o kontrolní mechanismus, který je nezávislý na chovateli a který má garantovat, že opatření je prováděno a že je prováděno správně a vede k účinkům.
* Hodnocení systému (výsledky, záznamy) – společně s chovatelem
* Návrh preventivních / nápravných opatření – společně s chovatelem

***Podmínky způsobilosti***

* Žadatel chová minimální počet xxx
* Žadatel chová xxx v technologii xxx
* Žadatel jmenuje odpovědné pracovníky
* Žadatel má dispozici písemný postup pro zajištění příjmu mleziva pro daný chov a způsob kontroly jeho příjmu
* Žadatel vede a uchovává záznamy po dobu nejméně X roků v tomto rozsahu
  + Individuální záznamy o činnostech pro jednotlivé prasnice
  + Výsledky kontrol příjmu mleziva (rpváděné chovatelem a veterinárním lékařem)
  + Výsledky pravidelných hodnocení
  + Návrhy preventivních / nápravných opatření a jeich plnění (výsledky hodnocení)
* Žadatel má uzavřenou písemnou smlouvu s ošetřujícím veterinárním lékařem
* Lze ještě doplnit: hlášení o používání léčiv na hospodářství (elektronické zasílání dat)

**Titul: Selekční boxy v předvýkrmu prasat jako nástroj pro individuální péči o slabá nebo nemocná**

**Selata (neschválena)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fond** | PRV |
| **Typ intervence** | Intervence v oblasti rozvoje venkova |
| **Intervence** | Závazky v oblasti životního prostřední míry a klimatu a další závazky hospodaření |
| **Operace** | Omezení používání antimikrobik |
| **Titul** | **Selekční boxy v předvýkrmu a ve výkrmu prasat jako nástroj pro individuální péči o slabá nebo nemocná selata** |
| **Regionální vymezení** | Území celé ČR, mimo hlavního města Praha |
| **Odpovídající Specifické cíle a pokud relevantní sektorové cíle** | Primární cíl: Specifický cíl I – Zlepšovat reakci zemědělství EU na společenskou poptávku po potravinách a zdraví, včetně bezpečných výživných a udržitelných potravin, jakož i dobrých životních podmínek zvířat  Vedlejší efekt: Specifický cíl B – Zlepšovat tržní orientaci a zvyšovat konkurenceschopnost (Nastavené intervence se v případě promítnutí do značek kvality můžou projevit zvýšením konkurenceschopnosti) |
| **Výsledkový ukazatel(e)** | R 36 Omezování míry používání antibiotik podíl VDJ dotčených podporovanými opatřeními k omezování používání antibiotik (prevence/snižování) |
| **Dopadový indikátor** | I 26 Specifický cíl – omezování míry používání antimikrobik v zemědělství: prodej / použití u zvířat určených k produkci potravin |
| **Způsobilí příjemci** | Příjemcem podpory je zemědělský podnikatel blíže specifikovaný v nařízení vlády o podmínkách provádění opatření DŽPZ, který provozuje zemědělskou činnost vlastním jménem a na vlastní zodpovědnost. |

***Popis titulu***

V populaci selat se vždy vyskytuje určité procento jedinců (v závislosti na podmínkách chovu, definování kritérií a dalších faktorech např. v intervalu od 0,25 do 3%), kteří vykazují poruchy zdravotního stavu anebo nižší životaschopnost a hůře se díky tomu prosazují v soutěži o přístup ke krmivu, jsou náchylnější k nepříznivým účinkům stresových faktorů či vnímavější k rozvoji infekčních (bakteriálních, virových, parazitárních) onemocnění. Tito jedinci mohou potom představovat zdroj původců infekčních či parazitárních onemocnění pro další zvířata ve skupině a přispívat tak k rozvoji a šíření infekcí v chovu, mohou být ve skupinách zdrojem neklidu a zvýšené úrovně stresu a mohou zhoršovat vyrovnanost skupin a, což se může projevit v ekonomických parametrech chovu. V podmínkách intenzivního chovu prasat doposud převládá přístup, kdy tato oslabená selata jsou ponechávána ve skupině s ostatními, silnějšími, jedinci a léčba je v případě výskytu infekčních onemocnění prováděna skupinově.

Zavedení systému selekčních boxů spočívá v opatření, kdy v rámci stáje je určitá část ustájovacího prostoru vyhrazena pro péči o tato oslabená, málo životná selata nebo pro selata nemocná, která vyžadují léčbu antimikrobními léčivy, kterou není možné na individuální bázi zajistit v původní skupině prasat. Tato zvířata jsou v těchto selekčních boxech pravidelně a se zvýšenou intenzitou sledována, je jim poskytována individuální ošetřovatelská a zdravotní péče a mají zajištěn lepší přístup ke krmivu a k napájecí vodě.

**Cíl:**

Hlavním cílem, kterého má být opatřením dosaženo je minimalizace potřeby skupinového používání antimikrobních léčiv u selat v předvýkrmu.

**Prostředek k dosažení cíle:**

* Zavedení selkčních boxů a zajištění individuální péče o oslabená, málo životná nebo nemocná selata vytvořením takových podmínek, za kterých selata mohou úspěšně překonat kritické období a být úspěšně odchována.
* Vyšší úroveň a individuální přístup k zajištění ošetřovatelské a zdravotní péče snižuje riziko vzniku infekčních onemocnění nejen u těchto individuálně ošetřovaných selat ale i riziko jejich vzniku a šíření v celém zástavu.

***Způsobilé náklady*** (předběžný návrh)

Ztráty způsobené /Náklady spojené s organizačními opatřeními v chovu / Administrativní náklady

* Vyčlenění boxů a jejich údržba
* Sanitace boxů
* jmenování pracovníků odpovědných za kontrolu chovu a idnentifikaci
* Školení odpovědných zaměstnanců
* Vedení záznamů o kontrole chovu a převedení zvířat do selekčních boxů (např. datum, důvod)

Náklady spojené s vyšší individuální péči o selata v selekčních boxech.

* Pravidelná kontrola zástavu a identifikace selat, která mají být převedena do selekčního boxu – 2x denně
* Individuální ošetřovatelská péče o selata v selekčním boxu
* Písemný postup pro kontrolu chovu, identifikaci zvířat k převedení do selekčního boxu, vybavení a údržba boxu a jejich sanitace, spolupráce s ošetřujícícm veterinárním lékařem)
* Náklady spojené s individuální péči a léčbou – chovatel, veterinární lékař

***Podmínky způsobilosti***

* Žadatel chová minimální počet xxx
* Žadatel má vypracovaný písemný postup pro kontrolu chovu a identifikaci zvířat k převedení do selekčního boxu
* O kontrolách a výběru zvířat do selekčního boxu jsou vedeny záznamy
* O sanitaci selekčních boxů vede záznamy
* Žadatel jmenuje odpovědné pracovníky
* Odpovědní pracovníci jsou školeni
* Žadatel vede a uchovává záznamy o používání léčivých přípravků po dobu nejméně X roků
* Žadatel má uzavřenou písemnou smlouvu s ošetřujícím veterinárním lékařem

#### Drůbež

## Titul: Zvýšení obranyschopnosti kura domácího proti patogenům pomocí vakcinace (schváleno)

**Specifický cíl:**  Specifický cíl I Zlepšovat reakci zemědělství EU na společenskou poptávku po potravinách a zdraví, včetně bezpečných, výživných a udržitelných potravin, jakož i dobrých životních podmínek zvířat.

**Popis intervence:** Cílem navržené intervence je pomocí vakcinace zvýšit imunitu jedinců a omezit tak spotřebu antimikrobik u rodičovských chovů drůbeže, ale také u nosnic a kuřat ve výkrmu, kde je přímá vazba produktu na spotřebitele.

**Zdůvodnění intervence:**

Užití antimikrobik u hospodářských zvířat je v důsledku zvyšující se úrovně rezistence patogenů v humánní oblasti v centru pozornosti zdravotnických organizací i společnosti.

Intervence reaguje na potřebu snížit užívání antimikrobik v chovech kura domácího (rodičovské páry) a tím snižovat rizika pro zdraví veřejnosti od zvířat a produktů z nich.

Intervence navazuje na jeden z cílů Strategie resortu Ministerstva zemědělství - „Zajištění potravinového zabezpečení při podstatném zlepšení dopadů zemědělství na přírodní zdroje“ a na cíle Akčního plánu Národního antibiotického programu (AP NAP) na období 2019-2022. Současné chovy drůbeže využívají tzv. otevřený obrat stáda. V jednotlivých ustájeních se pravidelně naskladňují nové turnusy odchovů, chovů případně výkrmů kuřat. Rychlé střídání turnusů zejména u výkrmu kuřat zvyšuje pravděpodobnost zavlečení patogenů. U zastavovaných jedinců jsou některé podmíněně patogenní mikroorganismy přítomny ubikvitárně a dále, časté přísuny vnímavých ptáků do odchovných nebo chovných hal se mnohde podílejí na vzniku lokálních (enzootických) infekcí vázaných na konkrétní místo. V případě rozvoje infekce je nutné chovy ošetřit antimikrobiky se všemi negativními dopady.

Odolnost jednotlivých jedinců a hejn kura domácího lze proti řadě těchto patogenů zvyšovat pomocí vakcín. Ideální je (pokud jsou k dispozici) použít vakcíny registrované (komerční). V praxi je tlumení projevů těchto nákaz spojeno s opakovanou aplikací antibiotik. Takový postup však kromě zvýšených nákladů odporuje i snaze humánní i veterinární medicíny zabránit vzniku rezistentních baktérií. Tyto situace lze v mnoha případech řešit odborně zdůvodněným použitím vakcín v rámci imunizačního programu pro příslušný chov, a to, v odůvodněných případech,včetně stájově specifických (autogenních) vakcín.

Systematicky uplatňované a odborně správně nastavené vakcinační schéma s použitím vakcín vhodných pro konkrétní podmínky chovu může významným způsobem redukovat, nebo dokonce zcela vyloučit, použití antibiotik v takových chovech.

Omezené používání antimikrobik v chovech se pozitivně projeví snížením selekčního tlaku a snížením prevalence rezistentních patogenů a genů rezistence u zvířat a v jejich prostředí.

**Území:** území ČR s výjimkou hlavního města Prahy

**Příjemce:** zemědělský podnikatel, chovatel kura domácího

**Členění:** titul Vakcinace rodičovských chovů,

titul Vakcinace nosnic,

titul Vakcinace výkrmu kuřat.

**Závazek a doplňkové podmínky:**

Závazek (podmínky společné pro všechny tituly):

Žadatel

* vakcinuje vybranými druhy vakcín proti původcům:
  1. u výkrmových kuřat proti infekcím vyvolaným zejména *Escherichia coli*, virem infekční bursitidy (pouze pro aplikaci v líhních), virem infekční bronchitidy, včetně variantních kmenů, herpesviry vyvolávajícími Markovu chorobu, kokcidiemi;
  2. u rodičovských chovů a chovů nosnic produkujících konzumní vejce
     + infekčních onemocnění trávicího aparátu kura domácího, vyvolaných zejména *Clostridium perfringens*, *Campylobacter* spp. rotaviry, adenoviry, kokcidiemi (pouze pro aplikaci v líhních);
     + infekčních onemocnění dýchacího aparátu kura domácího vyvolaných zejména *Mycoplasma* spp., *Ornitobacterium rhinotracheale, Bordetella bronchiseptica, Bordetella avium, Avibacterium* spp., pneumoviry drůbeže;
     + ostatních infekčních onemocnění kura domácího (např. systémové infekce, infekce pohybového aparátu), vyvolaných zejména *Escherichia coli, Enterococcus* spp., *Mycoplasma* spp., *Gallibacterium anatis, Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, variantními kmeny viru infekční bronchitidy;
* vede a uchovává záznamy o vakcinaci a antimikrobiální léčbě po dobu nejméně 5 roků
* chová veškerá hospodářská zvířata tak, aby nedocházelo k jejich týrání, propagaci týrání a usmrcování nepovoleným způsobem,
* eviduje kura domácího v ústřední evidenci zvířat
* dle imunizačního programu pro daný chov stanoví seznam patogenů, proti kterým bude možné kura domácího vakcinovat

**Titul: Kontrola účinnosti čistění a dezinfekce ustájovacích prostor před naskladněním turnusů kura domácího jako nástroj snižování infekčního tlaku v chovech drůbeže.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fond** | PRV |
| **Typ intervence** | Intervence v oblasti rozvoje venkova |
| **Intervence** | Závazky v oblasti životního prostřední míry a klimatu a další závazky hospodaření |
| **Operace** | Zdraví zvířat – redukce používání antimikrobik |
| **Titul** | **Kontrola účinnosti čistění a dezinfekce ustájovacích prostor před naskladněním turnusů kura domácího jako nástroj snižování infekčního tlaku v chovech drůbeže.** |
| **Regionální vymezení** | Území celé ČR, mimo hlavního města Praha |
| **Odpovídající Specifické cíle a pokud relevantní sektorové cíle** | Primární cíl: Specifický cíl I – Zlepšovat reakci zemědělství EU na společenskou poptávku po potravinách a zdraví, včetně bezpečných výživných a udržitelných potravin, jakož i dobrých životních podmínek zvířat  Vedlejší efekt: Specifický cíl B – Zlepšovat tržní orientaci a zvyšovat konkurenceschopnost |
| **Výsledkový ukazatel(e)** | R 36 Omezování míry používání antibiotik podíl VDJ dotčených podporovanými opatřeními k omezování používání antibiotik (prevence/snižování) |
| **Dopadový indikátor** | I 26 Specifický cíl – omezování míry používání antimikrobik v zemědělství: prodej / použití u zvířat určených k produkci potravin |
| **Způsobilí příjemci** | Příjemcem podpory je zemědělský podnikatel blíže specifikovaný v nařízení vlády o podmínkách provádění opatření DŽPZ, který provozuje zemědělskou činnost vlastním jménem a na vlastní zodpovědnost. |

**Popis titulu:**

Množství antimikrobních léčiv spotřebovaných v chovech kura domácího závisí na mnoha faktorech. K nejvýznamnějším patří infekční tlak, který pochází jak z chovaných zvířat, tak z jejich prostředí, který přímo ovlivňuje riziko rozvoje a šíření infekčních chorob v chovech drůbeže.

Kvalita sanitace hal před zástavem zvířat, jako jedno z opatření spadající do oblasti tzv. vnitřní biologické bezpečnosti, ovlivňuje významně kvalitu jedinců kura domácího a pomáhá snižovat potřeby použití antimikrobních léčiv (včetně např. snížení spotřeby enrofloxacinu, jako zástupce antibiotik s kritickým významem pro humánní medicínu).

V chovech kura domácího je proto žádoucí zahájit systematické vyhodnocování účinnosti prováděné očisty a následné desinfekce hal, která má tvořit nedílnou součást přípravy hal na další zástav.

Opatření spočívá v provedení stěrů na označených místech, provedení mikrobiologického vyšetření stěrů a vyhodnocení získaných výsledků a to v souladu s předepsanou metodikou MZe - jak po mechanické očistě a mytí, tak po provedení závěrečné desinfekce.

**Opatření má doplnit tvorbu a uplatňování sanitačních řádů v chovech.**

**Výsledky opatření slouží k aktualizaci sanitačních řádů a k optimalizaci sanitačních postupů na míru konkrétních chovů.**

**Cíl:**

Cílem opatření je zajistit, že turnusy kura domácího jsou zastavovány do prostředí, ve kterém je minimalizováno riziko přítomnosti původců infekčích onemocnění a které tedy je pro kura domácího zdrojem nízkého infekčního tlaku. To snižuje riziko rozvoje a šíření infekčních chorob v chovech kura domácího a v konečném důsledku vede ke snižování potřeby použitrí antimikrobik u kura domácího v České republice.

Dalším cílem opatření je zajistit, aby chovatelé a veterinární lékaři měli k dispozici robustní důkazy o stavu mikrobiální zátěže prostředí, které jim usnadní na důkazech založené hodnocení a následně řízení rizika s ohledem na rozvoj a šíření infekčních onemocnění v chovech kura domácího. Takto získané údaje lze potom využívat a porovnávat s dalšími údaji v chovu v rámci formulování opatření v oblasti zdraví a dobrých životních podmínek zvířat.

Důkazy získávané v rámci opatření mají být dále použity pro hodnocení sanitačních řádů v chovech a pokud důkazy poukazují na stav, kdy sanitční řád není schopen zajistit účinnou sanitaci prostor, mají tvořit podklad pro jeho aktualizaci.

Výsledky vyšetření slouží jako kontrola zaměstnanců anebo furem, které poskytují sanitační služby a zavedení opatření působí jako motivace k řádnému provedení práce.

Do prostor, které nesplňují stanovené požadavky by neměly být turnusy kura domácího zastavovány.

Konečně, dalším cílem opatření je zajištění dlouhodobého a systematického provádění hodnocení stavu účinnosti sdanitace a mikrobiologické zátěže prostředí chované drůbeže, včetně proškolování odpovědných zaměstnanců a zvyšování povědomí o významu hygieny chovu u všech zaměstnaců.

Prostředek k dosažení cíle:

* Sanitační řád chovu, který je předmětem pravidelné aktualizace s ohledem na reálné výsledky kontroly účinnosti čistění a dezinfekce v chovu (kontrola nastavenýchpravidel v chovu – např.metodiky, postupy, používané látky či přípravky);
* Dlouhodobá a systematická kontrola účinnosti čistění a dezinfekce ustájovacích prostor před naskladněním turnusů kura domácího (vlastní provádění prací);
* Výsledky provedených kontrol, jejich hodnocení a využití pro úpravu sanitačního řádu, přebírání (reklamaci) provedených sanitačních prací a pro další oblasti vedoucí ke zlepšení hygieny v chovech;
* Rozhodnutí o možnosti zástavu pouze v případy, kdy prostor dosahuje stanovené parametry
* Zvyšování kvalifikace pracovníků a jejich povědomí o významu hygieny;

**Způsobilé náklady:**

1. Školení a vzdělávání pracovníků
   1. metodika kontroly,
   2. vlastní provádění kontroly
2. Služby – konzultace, hodnocení výsledků, doporučení k úpravě sanitačních řádů
   1. Ošetřující veterinární lékař,
   2. DDD firmy,
   3. specializovaé konzultační firmy
3. Vlastní provedení kontroly
   1. Spotřebovaný čas
4. Náklady na materiál
   1. Odběrové soupravy
5. Náklady na laboratorní vyšetření
   1. Akreditované laboratoře stanovené MZe (SVS ?)
6. Administrativní náklady
   1. Vedení evidence o provedených kontrolách
   2. Vedení evidence o

***Podmínky způsobilosti***

* Žadatel chová minimální počet xxx
* Žadatel chová xxx v technologii xxx
* Žadatel jmenuje odpovědné pracovníky
* Žadatel má dispozici písemný sanitační řád, který je pravidelně, ve stanovených intervalech aktualizován;
* Žadatel má dispozici písemný postup pro kontrolu účinnosti čistění a dezinfekce vypracovaný ve spolupráci s ošeřujícícm veterinárním lékařem a případně další odborně způsobilou osobou v oblasti sanitace chovů
* Žadatel vede a uchovává záznamy po dobu nejméně X roků v tomto rozsahu
  + záznamy o provedených kontrolách a výsledcích těchto kontrol
  + záznamy o hodnocení výsledků a závěrech hodnocení (doporučeních / nápravných opatřeních)
  + Záznamy o provedení opatření na základě závěrů hodnocení výsledků kontrol
* Žadatel má uzavřenou písemnou smlouvu s ošetřujícím veterinárním lékařem

**3.2.1.3 Dojnice**

**Titul: Redukce používání antimikrobik v gchovech mléčného skotu pomocí výběrové používání**

**antibiotik při zaprahování dojnic**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fond** | PRV |
| **Typ intervence** | Intervence v oblasti rozvoje venkova |
| **Intervence** | Závazky v oblasti životního prostřední míry a klimatu a další závazky hospodaření |
| **Operace** | Omezení používání antimikrobik |
| **Titul** | **Redukce používání antimikrobik v gchovech mléčného skotu pomocí výběrové používání antibiotik při zaprahování dojnic** |
| **Regionální vymezení** | Území celé ČR, mimo hlavního města Praha |
| **Odpovídající Specifické cíle a pokud relevantní sektorové cíle** | Primární cíl: Specifický cíl I – Zlepšovat reakci zemědělství EU na společenskou poptávku po potravinách a zdraví, včetně bezpečných výživných a udržitelných potravin, jakož i dobrých životních podmínek zvířat  Vedlejší efekt: Specifický cíl B – Zlepšovat tržní orientaci a zvyšovat konkurenceschopnost (Nastavené intervence se v případě promítnutí do značek kvality můžou projevit zvýšením konkurenceschopnosti). |
| **Výsledkový ukazatel(e)** | R 36 Omezování míry používání antibiotik podíl VDJ dotčených podporovanými opatřeními k omezování používání antibiotik (prevence/snižování) |
| **Dopadový indikátor** | I 26 Specifický cíl – omezování míry používání antimikrobik v zemědělství: prodej / použití u zvířat určených k produkci potravin |
| **Způsobilí příjemci** | Příjemcem podpory je zemědělský podnikatel blíže specifikovaný v nařízení vlády o podmínkách provádění opatření DŽPZ, který provozuje zemědělskou činnost vlastním jménem a na vlastní zodpovědnost. |

***Popis titulu***

Onemocnění mléčné žlázy dojnic je hlavním důvodem použití antimikrobních léčiv v chovech mléčného skotu, přičemž až 68 % veškerých spotřebovaných antimikrobik v chovech mléčného skotu jde na vrub právě onemocnění mléčné žlázy. Z toho se potom většina použije ve fázi zaprahování.

Redukci použití antimikrobik v chovech dojnic lze potom dosáhnout výběrovým používáním antibiotik při zaprahování dojnic, které však lze realizovat na základě splnění řady podmínek a s ohledem na míru rizika, která je v příslušném chovu stanovena s ohledem na zdraví mléčné žlázy.

I když je dosažení stavu výhradně výběrového používání antibiotik při zaprahování dojnic cílem opatření, pro chovy s vyšší než nízkou mírou rizika musí být vytvořen prostor (poskytnuta podpora) k postupnému nahrazování plošného zaprahování dojnic pomocí antibiotik a to progresivním snižováním stupně rizika chovu a k dosažení cílového statutu chovu s nízkou mírou rizika ve kterém je následně používán výhradně systém výběrového používání antibiotik při zaprahování dojnic.

Pro úspěšné zavedení a dlouhodobé proveditelné výběrové používání antibiotik při zaprahování dojnic je tak v chovech, které tento systrém chtějí zavést nutné provést

* Zařídění chovu s ohledem na míru rizika v oblasti zdraví mléčné žlázy a to na základě analýzy rizika v chovu s ohledem na faktory, které mohou ovlivňovat zdraví mléčné žlázy, stanovit cílový stav, kterého má být v chovu v dalším období dosaženo (případně kde má být stav udržován) identifikovat faktory, které negativně ovlvňují zdraví mléčné žlázy v chovu a stanovit opatření k řízení rizika, kterými bude dosaženo stanoveného cílového stavu; tyto prvky jsou potom na základě měření stanovených ukazatelů pravidelně aktualizovány tak, aby odpovídaly aktuální situaci v chovu;
* Průběžně a v pravidelných intervalech sbírat a hodnotit data v předem stanoveném rozsahu a intervalech, která jsou využívána pro hodnocení (měření) vývoje situace v oblasti zdraví mléčné žlázy v chovu a to včetně porovnávání s klíčovými ukazateli výkonnosti v chovu (měření) a tato data využívání k dosažení stanovených cílů;
* Zajistit prevencí vzniku nových intramamárních infekcí v chovu;
* Zajistit efektivní léčbu mastitid v době laktace a v období zaprahování (odpovědné použití antimikrobik založené na důkazech) ve všech chovech;

**Definice chovu s vysokou mírou rizika:**

* Chovy s počtem somatických buněk v bazénových vzorcích ≥ 250,000 / ml nejméně v 1 pravidelné kontrole z posledních 6 pravidelných kontrol.
* Chovy s mastitidami vyvolanými S. agalactiae
* Chovy s mastitidami vyvolanými k meticilinu rezistentními kmeny S. aureus (MRSA)

**Definice chovu s vyšší mírou rizika**

* Chovy s počtem somatických buněk v bazénových vzorcích < 250,000 / ml ve všech pravidelných kontrolách z posledních 6 pravidelných kontrol a to při započtení všech testovaných dojnic v daném termínu v chovu
* Chovy s mastitidami vyvolanými

**Definice chovu s nízkou mírou rizika:**

* Chovy s počtem somatických buněk v bazénových vzorcích ≤ 140,000 / ml nejméně 4 měsíce ze 6, přičemž žádný měsíc nesmí hodnota překročit 170,000 / ml a to při započtení všech testovaných dojnic v daném termínu v chovu
* Chovy prosté

\*Pravidelná kontrola: kontrola prováděná pravidelně ve 4 týdenních intervalech podle Zásad provádění kontroly mléčné užitkovosti

**Tabulka 1: Analýza rizika - hlavní prvky, které mají být v analýze rizika zohledněny**

|  |  |
| --- | --- |
| Popis aktuálního stavu zdraví mléčné řlázy v chovech | Celkový výskyt mastitid v chovu  Typ mastitid (kontagiózní / vyvolané příležitostnými patogeny osidlujícími kůži struku / patogeny z prostředí / vyvoalné neobvyklými patogeny)  Výskyt klinických mastitid  Výskyt subklinických mastitid  Charakteristika původce / původců mastitid v chovu (např. identifikace, citlivost)  Účinnost léčby mastitid  Účinnost prevence vzniku mastitid |
| Stanovení reálně dosažitelných cílů v oblasti zdraví mléčné žlázy a v souvisejících oblastech na období následujících 12 měsíců | Cíle pro počet somatických buněk na úrovni chovu  Cíle pro jednotlivé klíčové ukazatele výkonnosti v oblasti zdraví mléčné žlázy (viz tabulka 3)  Cíle pro jednotlivé klíčové ukazatele v souvisejících oblastech (viz tabulka 2) |
| Výživa | Tělesná kondice  Energetický metabolismus / Ketóza  Metabolismus dusíkatých látek  Metabolismus minerálních látek  Zásobování vitaminem E a selenem |
| Prostředí a zoohygiena chovu | Uspořádání a vybavení ustajovacích prostor  Zoohgiena ustájení (čistota, vlhkost, stav podestýlky, stav lehacích prostor)  Stav podlah  Funkce systémů větrání / vzduchotechniky  Funkce odpadního systému  Obsazení ustajovacího prostoru  Přítomnsot škodlivých vlivů prostředí (např. tepelný stres, vliv mrazu, „stray“ napětí, přítomnnost hmyzu apod.)  Opatření, které stimuluje, že podojení zůstávají dojnice stát (krmivo, voda) |
| Stav dojírny a zařízení | Kontrukce  Údržba  Servis  Kontrola  Sanitace |
| Postupy dojení | Organizace dojení, nahánění, čekárny  Posouzení stavu vemene a struků  Stimulace mléčné žlázy ke spouštění mléka  Způsob odstřiku mléka a jeho hodnocení (určené nádoby, omezení kontaminace, způsob a kritéria hodnocení)  Toaleta vemene před dojením  Účinná aplikace čistících / desinfekčních přípravků před dojením (způsob aplikace, koncentrace, doba expozice, hodnocení účinnosti postupu)  Osušení struků před vlastním dojením (individuální, typ utěrek)  Používání rukavic u dojičů k zamezení přenosu patogenů  Způsob nasazení dojící soupravy a interval pro nasazení od přípravy vemene  Úprava polohy dojící soupravy během dojení k zamezení sklouznutí strukového násadce ze struku  Délka dojení  Způsob snímání dojící soupravy  Účinná desinfekce po dojení (způsob aplikace, koncentrace, doba expozice, typ (bariérový / bezbariérový), hodnocení účinnosti postupu)  Sanitace dojících souprav mezi dojením  Odchod dojnic z dojírny – motivace ke stání po stanovenou dobu po dojení  ***Další:*** dostatečné osvětlení dojírny k řádnému provádění všech potřebných úkonů |
| Prevence a léčba mastitid v laktaci | Charakteristika původců mastitid v chovu a jejich vlastností  Závažnost mastitid  Odběry vzorků k diagnostice původců – četnost, výběr případů způsob odběru, pomůcky pro odběr, typ vyšetření (faremní diagnostika / aklreditované laboratoře)  Interperetace výsledků laboratorních vyšetření a jejich použití v nastavení programu prevence a léčby klinických mastitid  Prevence mastitid ve fázi laktace -  Výběr a použití léčiv v případě léčby mastitid  Účinnost léčby mastitid  Definování případů, které nejsou v chovu léčeny antimikrobními přípravky  Definování případů, které nejsou léčeny žádnými léčivy, ale jsou řešeny jinak – např. trvalé zaprahnutí čtvtě, vyřazení zvířete z chovu aj.,  Označování léčených dojnic  Stanovování a zajištění dodržení ochranné lhůty  Správné zacházenmí léčiv  Regulovaný přístup k léčivům / používání léčiv pouze v souladu s rozhodnutím ošetřujícícho veterinárního lékaře  Vedení záznamů o prevenci a léčbě mastitid  Vliv souvisejících faktorů |
| Prevence a léčba mastitid v zaprahlosti | Podmínky, které mají splňovat dojnice určené k zaprahnutí – např. délka laktace, denní nádoj  Metoda zaprahnutí – jednorázové / postupné  Léčba mastitid antimikrobiními éčivy v zaprahlosti – původci, identifikace (výběr) dojnic – historie dojnice / zdraví mléčné žlázy v při zaprahování, stáří dojnice, počet postižených čtvtí při zaprahování  Výběr a použití léčiv v případě léčby mastitid  Účinnost léčby mastitid  Definování případů, které nejsou v chovu léčeny antimikrobními přípravky  Definování případů, které nejsou léčeny žádnými léčivy, ale jsou řešeny jinak – např. trvalé zaprahnutí čtvtě, vyřazení zvířete z chovu aj.,  Označování léčených dojnic  Stanovování a zajištění dodržení ochranné lhůty  Správné zacházenmí léčiv  Regulovaný přístup k léčivům / používání léčiv pouze v souladu s rozhodnutím ošetřujícícho veterinárního lékaře  Prevence vziku nových mastitid v období zaprahlosti – kontrola zdravotního stavu mléčné řlázy, desinfekce mléčné žlázy, použití bariérových přípravků, vakcinace, odstraňování srsti z mléčné žlázy a přilehlých partií (holení, opalování)  Vedení záznamů o prevenci a léčbě mastitid  Související oblasti:  Výživa a metabolismus dojnic ve fázi pozdní laktace, v období zaprahování a období přechodu (transition)  Stájové prostředí |
| Opatření v oblasti biologické bezpečnosti pro původce vyvolávající kontagiózní mastitidu | Sledování, zaznamenávání a hodnocení bazénových vzorků mléka na parametr počet somatických buněk.  Sledování, zaznamenávání a hodnocení vzorků mléka od individuálních dojnic (směsné / čtvrťové) na parametr počet somatických buněk  Opatření pro nákup zvířat z jiných chovů – zdravotní status chovu, kontrola zvířat, vyšetření zvířat před zařazením do chovu  Zdraví mléčné žlázy prvotelek |
| Jedinci s chronickými infekcemi mléčné žlázy a jedinci s nízkou pravděpodobností vyléčení infekce mléčné žlázy | Oddělování dojnic s chronicky zvýšeným počtem somatických buněk (více naž 200,000 / linerální skóre nad 4,0)  Hodnocení účinnosti léčby v laktaci u chornicky infikovanch jedinců  Hodnocení účinnosti léčby v období zaprahlosti u chonicky infikovaných jedinců  Permanentní oddělení / vyřazování dojnic s chornickými infekcemi vyvolanými S. aureus a dalšími patogeny, u kterých je nízká pravděpodobnost vyléčení (Mycoplasma, Nocardia, Pseudomonas, Trueperella pyogenes) |
| Pravidelné sledování a hodnocení zdraví mléčné žlázy | Systém pravidelného sledování počtu somatických buněk u individuálních dojnic – metoda, frekvence, výskyt dojnic s vysokým počtem SCC, sledování / hodnocení změn ve výskytu dojnic s vysokým počtem SCC  Další systémy sledování / hodnocení výskytu subklinických mastitid v chovu  Identifikace dojnic se zánětem mléčné žlázy (dojnice podezřelé, riziková období) – metoda, sensitivita použité metody, rychlost  Bakteriologická diagnostika zdraví mléčné žlázy v případech klinických mastitid – faremní kultivace, vyšetřování v akreditovaných laboratořích – frekvence, identifikace rizikových případů, typ vzorku – individuální, bazénové), metodika odběru vzorku  Bakteriologická diagnostika zdraví mléčné žlázy v případech subklinických mastitid – faremní kultivace, vyšetřování v akreditovaných laboratořích – frekvence, identifikace rizikových případů, typ vzorku – individuální, bazénové), metodika odběru vzorku  Využívání dat z kontroly užitkovosti  Pravidelné hodnocení výskytu klinických mastitid v chovu – výskyt, původci, rizikové faktory  Způsob využívání dat o zdraví mléčné žlázy chovu k nápravným / preventivím opatřením (prevece, léčba, měření) |
| Záznamy a data | Definování sbíraných a hodnocených dat  Způsob získávání  Způsob hodnocení |
| Pravidené přezkoumání analýzy rizika v chovu | Spolupráce ošetřujícícho veterinárního lékaře a chovatele – všechny prvky / fáze systému  Výčet všech relevantních prvků, které mohou v covu ovlivnit zdraví mléčné žlázy a jejich pravidelné přezkoumání  Stanovení jednoznačných a objektivně hodnotitelných kritérií pro jednotlivé hodnocené prvky systému  Hodnocení pomocí předem zpracovaných hodnotících formulářů  Zahrnutí všech relevantních stran do hodnocení systému – ošetřující vterinrání lékař, vedení chovu, zaměstnanci, případné další strany |

**Tabulka 2: Analýza rizika – vymezení klíčových období, kterým je třeba věnovat**

**zvláštní pozornost při analýze rizika**

|  |
| --- |
| Období zaprahování |
| Období stání nasucho – období involuce mléčné žlázy |
| Období stání nasucho – období stabilizovaného stavu mléčné žlázy |
| Odobí „přechodu“ – cca. 3 týdny před otelením a cca. 3 týdny po otelení |
| Období prvních 60 dnů laktace |
| Období laktace |

**Tabulka 3: Klíčové ukazatele výkonnosti v chovu – zdraví mléčné žlázy**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Indikátor | Výpočet | Ukazatel výkonnosti |
| **Mastitidy v období po otelení** | | |
| Prevalence mastitid v období při první pravidelné kontrole po otelení | Počet dojnic se směsným PSB ≥ 200,000 / ml při první pravidelné kontrole po otelení děleno počtem dojnic u kterých je v chovu prováděna první pravidelná kontrola po otelení  *Poznámka: Pokud u dojnice proběhla klinická mastitida a při první pravidelné kontrole po otelení je PSB pod hranicí 200,000 / ml, zapojí se se taková dojnice do výpočtu.* | < 5% u prvotelek  < 10 % u krav na 2. A další laktaci |
| **Klinické mastitidy** | | |
| Incidence klinických mastitid | Suma prvních případů klinické mastitidy / definované období děleno průměrným počtem dojnic v laktaci za shodné období | < 25%, tj. < 25 nových případů / 100 dojnic v laktaci za rok, nebo 2 až 3 případy/ 100 dojnic v laktaci za měsíc |
| Podíl případů, které vyžadují změnu léčby | Počet dojnic, u kterých je léčebný režim upraven nebo pozměněn (výměna léčiva, změna dávkování, prodloužené délky podávání) z důvodu nedostatečné odpovědi na léčbu děleno celkovým počtem zjištěných případů  Poznámka: čitatel i jmenovatel zlomku se vztahuje vždy ke stanovenému období | < 20% |
| Podíl případů, které se vrací (druhá nebo další léčebná kůra) | Počet dojnic, u kterých se vyskytne 2. nebo další případ mastitidy po zuplynutí více než 14 dnů po ukončené léčbě předchozího případu děleno celkovým počtem zjištěných prvních případů klinických mastitid.  *Poznámka: čitatel i jmenovatel zlomku se vztahuje vždy ke stanovenému období* | < 30% |
| Podíl případů, ve kterých je postižena více než 1 čvtrť | Počet případů s postižením 2 a více čtvrtí děleno celkovým počtem případů klinických mastitid.  *Poznámka: čitatel i jmenovatel zlomku se vztahuje vždy ke stanovenému období* | < 20% |
| Podíl dojnic s méně než 4 funkčními čtvtěmi | Počet dojnic s méně než 4 funkčními čtvtěmi děleno počtem dojnic v laktaci | < 5% |

**Další:**

Podíl vyléčených dojnic v období zaprahlosti

Nově vzniklé infekce v období zaprahlosti

Procento dojnic zaprahovaných s mastitidou

**Tabulka 4: Klíčové ukazatele výkonnosti v chovu –oblasti související se zdravím mléčné žlázy**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Období přechodu (cca. 3 týdny před otelním a 3 týdny po otelení) | Hypokalcémie < 1% |  |
| Zadržené lůžko < 7% |  |
| Metritis < 8% |  |
| Dislokace slezu < 1,5% |  |
| Ketóza < 4% |  |
| % vyřazených krav | Procento krav vyřazených do 30 dnů po otelení: < 2 % z počtu otelených |  |
| Procento krav vyřazených do 60 dnů po otelení: < 3 % z počtu otelených |  |
| Celkové procento vyřazených krav < 25 % |  |
| Onemocnění končetin | Kulhání < 2 % zvířat |  |
| Poruchy příjmu krmiva | Poruchy trávení / příjmu krmiva < 2 % zvířat v chovu / měsíc |  |

**3.2.2 Shrnutí**

Návrh opatření a možných dotačních titulů byl konzultován se zástupci sektorů prasat (MVDr. M. Žižlavský), drůbeže (MVDr. A. Návarová, MVDr. P. Stolař, MVDr. K. Kutlvašr, MVDr. M. Ondráček ) a skotu (MVDr. V. Osička, Doc. J. Kučera), srozumněni byli rovněž zástupci chovatelských svazů. Všem kolegům z praxe patří velké poděkování. Všechny předložené návrhy nebyly přijaty, nicméně jsou nastaveny další aktivity ve směru nastavení rámců možných výzkumných projektů NAZV, kde by se uplatnil ve směru přesahu do terénní praxe aplikovaný výzkum. Byly připraveny následující návrhy:

Návrh řešení problematiky **podstavových průjmů selat** vyvolaných *Escherichia coli* v podmínkách České republiky v návaznosti na zákaz používání ZnO pro uvedenou indikaci

Návrh řešení problematiky používání kriticky významných antimikrobik **v časném období chovu brojlerů kura**, zejména ve vztahu k indikaci *E.coli* v podmínkách České republiky

Návrh systému certifikace chovů **dojeného skotu** dle spotřeby antimikrobik a zdraví mléčné žlázy s dopadem na kvantitativní redukci a zvýšení kvality používání antimikrobik a tlumení rezistence k antimikrobikům při zohlednění udržitelnosti produkce mléka v podmínkách ČR.

Epidemiologická studie - rezistence k antimikrobikům ve veterinární medicíně v ČR **ve vztahu k bezpečnosti potravin** a dopadu do problematiky zdraví veřejnosti.

# Komunikace získaných informací a závěrů

V návaznosti na cíl 4 FÚ: **Komunikace získaných informací a zjištění/závěrů s odbornou veřejností prostřednictvím zveřejnění zprávy, případně formou odborných publikací (např. webový portál MZe, ÚSKVBL, časopis Veterinářství, Zvěrokruh)**

**4. 1 Evropský antibiotický den**

Byla připravena komunikace s veřejností pro portál bezpečnosti potravin MZe s problematikou rezistencí a spotřeb antimikrobik k EAAD 2020, zpráva byla předána rovněž k dispozici kolegům z humánního sektoru (CKS NAP)

**4.2 Spotřeba antimikrobik ve veterinární medicíně v ČR: Detailní komentované srovnání trendů ve spotřebách antimikrobik 2010-2018**

K opublikování na webu ÚKVBL a na portálu bezpečnosti potravin MZe jsou připraveny informace podrobně komentující celkové spotřeby veterinárních antimikrobik, trendy v celkových spotřebách, spotřeby lékových forem, spotřeby kriticky významných antimikrobik, trendy spotřeb premixů.

**4.3. Publikace Veterinářství**

Byly připraveny celkem 2 publikace, které byly odborně odoponovány a přijaty do tisku (z důvodu organizačních, COVID 19 redakce Veterinářství v letošním roce vydává jednotlivá čísla s menším rozsahem stran, původní plán publikování říjen 2020 je posunut na počátek roku 2021):

***Prevalence rezistence k antimikrobikům u vybraných původců mastitidy skotu***

Prevalence of resistance to antimicrobials in selected mastitis pathogens of dairy cattle

Prátová H.1, Pokludová L.1, Dubská M.2, Bureš J.1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

2Státní veterinární správa, Praha

**Souhrn**

Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů poskytuje unikátní data ukazující současnou epidemiologickou situaci v České republice s ohledem na rezistenci k antimikrobikům u širokého spektra bakteriálních druhů. Mezi bakteriální druhy majoritně izolované z mastitidy skotu v rámci tohoto programu (kumulativní data 2017–2019, ČR) patřily *Streptococcus uberis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Streptococcus dysgalactiae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Raoultella* spp.a *Streptococcus agalactiae.* Cílem tohoto článku bylo poskytnout interpretaci získaných výsledků minimálních inhibičních koncentrací jednotlivých bakteriálních původců mastitidy skotu. Komentovaný aktuální přehled o citlivosti a rezistenci kauzálních agens spolu s údaji o dostupných registrovaných veterinárních léčivých přípravcích může pomoci vytvořit základ pro racionální výběr vhodného léčiva pro léčbu bakteriálních infekcí mléčné žlázy.

**Summary**

National surveillance programme for antibiotic resistance in veterinary pathogens provides unique data showing current epidemiological situation in the Czech Republic regarding antibiotic resistance in a wide range of bacterial species. The major bacterial species isolated from bovine mastitis covered within the programme (cumulative data 2017–2019, CZ) included *Streptococcus uberis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Streptococcus dysgalactiae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Raoultella* spp.,and *Streptococcus agalactiae.* The objective of the paper was to interpret minimum inhibitory concentration data of individual bacterial pathogens causing bovine mastitis. Commented recent overview on susceptibility and resistance of causal agents along with information on available authorised veterinary medicinal products can help to build a basis for a rational choice of appropriate medicine for treatment of intramammary bacterial infections.

***Léčiva používaná k prevenci a terapii mastitid – přehled, trendy spotřeb a důraz na zodpovědnější přístup k antimikrobikům***

Medicinal Products Used in Mastitis Treatment and Prevention – overview, trends in consumption and imperative on more prudent use of antimicrobials

L. Pokludová1, L. Maxová 1, Z. Mašková 1, P. Novotná1, J. Chumchalová1, J. Bureš1

1Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Abstrakt

Mastitida je nejen problémem zdravotním, ale i ekonomickým. Toto onemocnění a jeho prevence jsou jedním z důvodů častého použití antimikrobik (ATM) u dojnic v laktaci i v období zaprahování. Jako preventivní nástroje jsou již dnes k dispozici i vakcíny proti jedněm z nejčastějších patogenů S. uberis, S. aureus a E. coli, dále autogenní vakcíny „na míru“ patogenům v rámci chovu a také dva nově registrované veterinární léčivé přípravky (VLP) s imunomodulačním účinkem. Tyto VLP spolu s dalšími preventivními opatřeními z oblasti zoohygieny, pohody zvířat, respektování jejich fyziologických potřeb, managementu chovu, výživy či správné a včasné diagnostiky, mohou přispět k minimalizaci potřeby podat ATM. Publikace uvádí kumulované údaje o vývoji spotřeb antimikrobních intramamárních VLP určených pro léčbu v laktaci (LC) a používaných při zaprahování (DC) převážně jako prevence vzniku nových onemocnění v následující laktaci. Data o používání ATM u dojnic, ať již ve formě intramamárních či injekčních VLP, musejí být posuzována v kontextu dalších informací, včetně použití ATM pro léčbu jiných onemocnění (např. metritis, onemocnění končetin, onemocnění telat/jalovic z důvodu dalších etiologií). Každé použití ATM ovlivňuje komensální i patogenní bakterie, jak na úrovni individuálních jedinců, tak chovu, po stránce selekčního tlaku na rozvoj a šíření rezistence k antimikrobikům. Sumarizace kompletní expozice dojnic antimikrobikům by tedy vyžadovala analýzu údajů přímo z úrovně farem, nicméně i zde předkládaná data jasně upozorňují na nadužívání určitých antimikrobik, zejména těch s indikačním omezením.

Abstract

Mastitis in an issue not only from the health but also economic perspective. This disease and its prevention are one of the reasons for use of antimicrobials (ATM) both in dairy cows at period of lactation as well as at drying off. As preventive tools are currently available vaccines against these belonging to the most common pathogens as S. uberis, S. aureus and E.coli, autogenous vaccines tailored to pathogens within herd as well as two recently authorised veterinary medicinal products (VMPs) with immunomodulatory action. These VMPs together with other preventive measures within the area of hygiene, welfare and reflecting of physiological demands of the animals, herd management, nutrition or correct and timely diagnostics can contribute to minimise the need to administer ATM. The article presents cumulative data on the development of the consumption of ATM intramammary products intended for the treatment of dairy cows in lactation (LC) and used at drying off (DC) mainly to prevent the emergence of new diseases in the following lactation. Data on use of ATM in dairy cows, both intramammary and injectable VMPs should be assessed in context of further information, not only in relation of mastitis treatment and prevention, but also treatment of other diseases (e.g. metritis, diseases of foot and diseases of calves/heifers due to other ethiologies). All these uses of ATMs influence commensal and pathogenic bacteria, both at individual and herd level, as for selective pressure for development and spread of antimicrobial resistance. Summarisation of the complete exposure of dairy cows to ATMs will need analysis of the data at farm level, but despite it, data within this article clearly warn us about the overuse of certain ATMs, especially those with “prudent use regimen”.

**4.4 Další komunikační výstupy ve směru k odborné/zainteresované veřejnosti**

**4.4.1 Dotazník k používání veterinárních autogenních vakcín**

Pro zjištění situace, jak jsou v reálné praxi používané veterinární autogenní vakcíny a zároveň rovněž pro zjištění nejčastějších důvodů jejich používání, včetně spojitosti s používáním/účinností antimikrobik

**Dotazník pro veterináře používání autogenních vakcín**

**1. Kolik chovů (ve smyslu epidemiologické jednotky) máte na starosti?**

**2. Specifikujte o jaké chovy jde**

a) skot b) prasata c) drůbež

**3. Jak velké jsou tyto chovy (uveďte počet zvířat)?**

**4. V kolika chovech používáte autogenní vakcíny?**

**5. Důvod použití autogenní vakcíny (prosím oskórujte, 1 = nejvíce odpovídá)**

a) snížení frekvence a tím i celkového množství používaných antibiotik

b) neúčinnost používaných antibiotik

c) neúčinnost registrované vakcíny/vakcín

d) mám sestavený zdravotního vakcinačního program stáda (standardně používám registrované vakcíny v případě potřeby VAV)

e) na onemocnění vyvolané daným původcem, které se v mém chovu vyskytuje zcela chybí registrovaná vakcína

f) registrovaná vakcína existuje, ale není dostupná v ČR

**6. Kolik různých typů autogenních vakcín používáte v jednom chovu?**

**7. Kolikrát za rok (za turnus/zástav) používáte autogenní vakcínu v jednom chovu (vyplňte dle relevance)?**

… /rok

…/turnus nebo zástav a …. počet turnusů nebo zástavů za rok

**8. Vyberte tvrzení, které odpovídá efektu používání veterinárních autogenních vakcín v chovech, kde byly VAV použity (v %)**

a) onemocnění daným původcem se již v chovu vůbec nevyskytuje

b) onemocnění daným původcem se v chovu vyskytuje sporadicky

c) onemocnění daným původcem se v chovu vyskytuje stále často

d) onemocnění daným původcem se chovu stále vyskytuje (VAV neúčinkovala)

**9. Proti kterým patogenům se jeví použití VAV dle Vaší zkušenosti jako nejvíce efektivní?**

…………………………………………………………………………………………………

**10. Jaké inovace – zlepšení byste ve vztahu k VAV přívítal/a**

…………………………………………………………………………………………………

Dotazník je plánován komunikovat s jednotlivými chovatelskými svazy (zejména SCHP a ČMDÚ), neboť zde jsou plánovány i možné intervence – dotační tituly ve vztahu k vakcinacím, přičmž zejména u drůbeže lze očekávat nutnost zastoupení VAV ve vakcinačním schématu na míru danému chovu (což přináší vyšší náklady ve srovná ní s registrovanými, hromadně vyráběnými vakcínami). Na druhou stranu je nutno vzít v úvahu legislativní podmínky používání VAV, kdy preferovaně by měly být používány, kde je to možné a vhodné registrované vakcíny, případně by měl být směrován výzkum na možnosti designovat vakcíny tak, aby mohly být hromadně vyráběné a standardně posouzena kvalita, bezpečnost, účinnost i používání v chovech. Současně je rovněž potřebné podotknout, že producenti VAV mají již dnes v řadě případů „GMP-close“ postupy a že pokud je uskutečněn kvalitně odběr (po stránce všech nezbytných parametrů, které se musí zohlednit) izolátu výchozího kmene, který slouží jako základ pro výrobu VAV může být postup použití VAV designované na míru aktuální situace daného chovu velmi benefitní.

**4.4.2 Dotazník pro potravinářské podniky – používání antimikrobik a antimikrobní rezistence**

S ohledem na skutečnost, že by bylo vhodné upozornit rovněž producenty potravin a potravinářské podniky na otázky spojené s používáním antibiotik a s rizikem rezistence a také z důvodu zjištění náhledu producentů poravin na možnosti, jak danou problematiku postihnout a uchopit z pohledu nastavení opatření byl nastaven dotazník pro potravinářské podniky. Který byl komunikován prozatím v pilotní fázi s vybranými zástupci producentů potravin. Níže viz kladené otázky a struktura dotazníku:

**DOTAZNÍK PRO POTRAVINÁŘSKÉ PODNIKY: POUŽÍVÁNÍ ANTIMIKROBIK a REZISTENCE K ANTIMIKROBIKŮM**

**I – Úvodní otázky**

1. **Jak nahlížíte na problematiku používání antibiotik a antimikrobní rezistence u potravinových zvířat ve vztahu k bezpečnosti potravin?**

*Vážný problém, který je třeba řešit*

*Uměle vytvořený problém, nicméně je třeba se jím zabývat*

*Uměle vytvořený problém, kterým není třeba se zabývat*

*Jinak (uveďte jak):*

1. **Pokud je třeba se problematiku používání antibiotik a antimikrobní rezistence u potravinových zvířat ve vztahu k bezpečnosti potravin zabývat, má být řešena jako reálné riziko pro bezpečnost potravin?**

*Ano Ne Jiný názor (uveďte jak):*

**3. Pokud je třeba se problematiku používání antibiotik a antimikrobní rezistence u potravinových zvířat ve vztahu k bezpečnosti potravin zabývat, má být řešena jako možná konkurenční výhoda pro v ČR vyráběné potraviny?**

*Ano Ne Jiný názor (uveďte jak):*

**4. Pokud je třeba se problematikou používání antibiotik a antimikrobní rezistence u potravinových zvířat ve vztahu k bezpečnosti potravin zabývat, má být řešena jako problém, který přináší pouze další náklady pro výrobu potravin bez dalších příležitostí pro domácí potravinářský průmysl?**

*Ano Ne Jiný názor (uveďte jak):*

**II - AMR a bezpečnost potravin**

**II.A – Vnitrostátní opatření**

**5. Měla by se v ČR z důvodu bezpe/čnosti potravin dále snížit celková spotřeba antibiotik? Měly by být v této oblasti stanoveny konkrétní národní cíle?(viz data)**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**6. Měla by se v ČR z důvodu bezpečnosti potravin snížit spotřeba používání vybraných antimikrobik, která jsou z pohledu AMR považována za zvlášť riziková (zejména kolistin, cefalosporiny 3. a 4. generace, fluorochinolony)? Měly by být v této oblasti stanoveny konkrétní národní cíle?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**7. Měla by být v ČR z důvodu bezpečnosti potravin vypracována a realizována strategie pro tlumení vybraných typů rezistence (např. ESBL/karbapenemázy, rezistence k fluorochinolonům, rezistence ke kolistinu, methicilin rezistenní *S.aureus*)?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**8. Měla by být v ČR problematika používání antimikrobik a antimikrobní rezistence ve vztahu k bezpečnosti potravin řešena v rámci programů kvality „CZQ“?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**9. Měla by být v ČR problematika používání antimikrobik a antimikrobní rezistence ve vztahu k bezpečnosti potravin řešena formou (nového) dotačního titulu?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**II.B – Opatření na úrovni EU**

10. **Měla by být problematika používání antimikrobik a antimikrobní rezistence ve vztahu k bezpečnosti potravin řešena opatřeními na úrovni EU?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**II.C – opatření ve vztahu ke 3. Zemím**

**11. Měly by být s ohledem na problematiku používání antimikrobik a antimikrobní rezistence nastaveny stejné podmínky, které platí v EU i pro dovozy ze 3. Zemí?**

*Ano, je třeba nastavit stejně přísné podmínky*

*Ne, ve vztahu ke 3. zemím mohou být stanoveny méně přísné podmínky*

*Jiný názor:*

**III - AMR jako konkurenční výhoda**

**12. Měla by se v ČR z důvodu konkurenční výhody ČR dále snížit celková spotřeba antibiotik? Měly by být v této oblasti stanoveny konkrétní národní cíle?(viz data)**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**13. Měla by se v ČR z důvodu konkurenční výhody ČR snížit spotřeba používání vybraných antimikrobik, která jsou z pohledu AMR považována za zvlášť riziková (zejména kolistin, cefalosporiny 3. a 4. Generace, fluorochinolony)? Měly by být v této oblasti stanoveny konkrétní národní cíle?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**14. Měla by být v ČR z důvodu konkurenční výhody ČR vypracována a realizována strategie pro tlumení vybraných typů rezistence (např. ESBL / karbapenemázy, rezistence k fluorochinolonům, rezistence ke kolistinu, methicilin rezistenní *S.aureus*)?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**15. Měla by být v ČR problematika používání antimikrobik a antimikrobní rezistence jako možné konkurenční výhody ČR řešena v rámci programů kvality „CZQ“?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**16. Měla by být v ČR problematika používání antimikrobik a antimikrobní rezistence jako možné konkurenční výhody ČR řešena formou (nového) dotačního titulu?**

*Ano (pokd ano, uveďte prosím jak / jaké)*

*Ne*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**IV - AMR jako ekonomická zátěž**

**17. Představuje pro vás problematika používání antimikrobik a antimikrobní rezistence ekonomickou zátěž či hrozbu?**

*Ano, zásadní povahy (prosím uveďte hlavní oblasti):*

*Ano, ale ne zásadní povahy*

*Ne (prosím uveďte hlavní argumenty):*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**18. Považujete problematika používání antimikrobik a antimikrobní rezistence za ekonomickou příležitost?**

*Ano, zásadní povahy (prosím uveďte hlavní oblasti):*

*Ano, ale ne zásadní povahy*

*Ne (prosím uveďte hlavní argumenty)*

*Jiný názor (uveďte jak):*

**III – Závěrečné otázky**

**19. Jak hodnotíte stávající situaci s ohledem na úroveň objemu používaných antibiotik a stav antimikrobní rezistence v ČR**

*Výborná (prosím stručně zdůvodněte)*

*Dobrá (prosím stručně zdůvodněte)*

*Uspokojivá (prosím stručně zdůvodněte)*

*Neuspokojivá (prosím stručně zdůvodněte)*

**20. Jak hodnotíte s ohledem na úroveň objemu používaných antibiotik a stav antimikrobní rezistence opatření přijímaná státní správou v ČR?**

*Výborná (prosím stručně zdůvodněte)*

*Dobrá (prosím stručně zdůvodněte)*

*Uspokojivá (prosím stručně zdůvodněte)*

*Neuspokojivá (prosím stručně zdůvodněte)*

**21. Jste informován o akčním plánu k tlumení AMR na období 2019 – 2022**

*Ano Ne Nezajímá mě*

**22. Jste informován o nových právních předpisech pro veterinrání léčivé přípravky a pro medikovaná krmiva (nařízení EU 2019/4 a nařízení EU 2019/6) a o změnách podínke, které tyto předpisy přinášejí?**

*Ano Ne Nezajímá mě*

**23. Prosím, jmenujte 3 opatření, která by měla ve vztahu k problematice používání antimikrobik a antimikrobní rezistence v ČR přijata**

# Návrhy na možnosti uchopit zodpovědné a snížené používání antimikrobik jako konkurenční výhodu pro české zemědělství a potravinářství

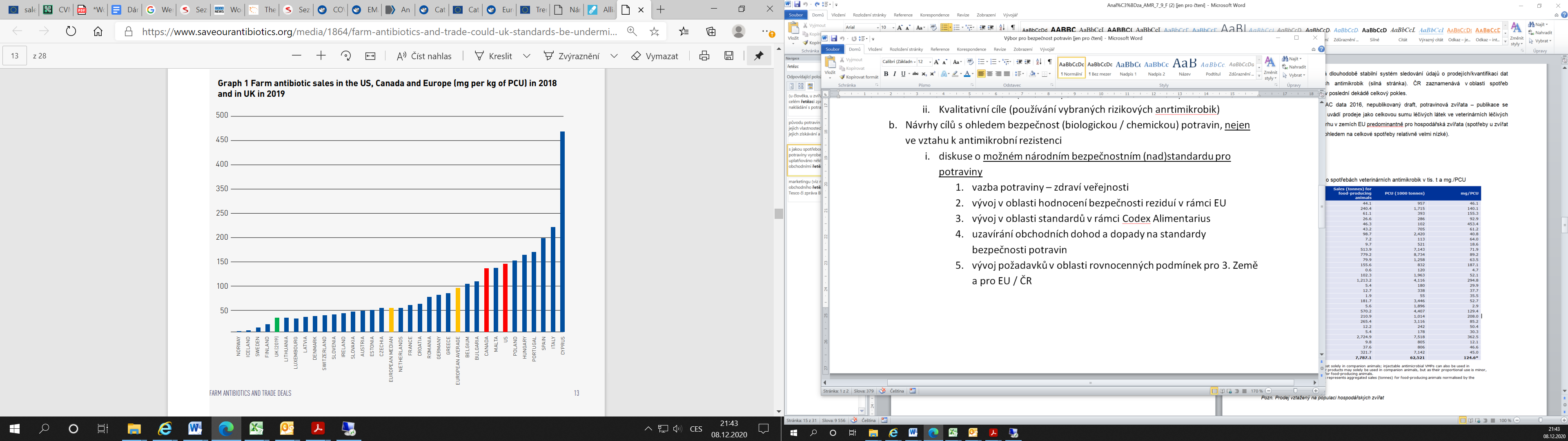
V návaznosti na cíl 5 FÚ: **Budování konkurenční výhody pro české zemědělství a potravinářství, zvyšování jejich konkurenceschopnosti, posilování soběstačnosti ČR v produkci a zpracování potravin**.

V současné hospodářsko-ekonomické situaci a nastavení podmínek pro primární prvovýrobce – zde zemědělce - je mnohdy ekonomicky velmi obtížně realizovatelný chov hospodářských zvířat určených pro produkci potravin za stávajících výkupních cen, ale i cen, za které potraviny následně nakupují spotřebitelé (zejména v rámci slevových akcí). I přes skutečnost, že trh je v současnosti v maximální míře řízen ekonomikou, však začíná, zejména na vybraných trzích EU, sílit tlak vynucený spotřebitelskou poptávkou. Nejedná se pouze o otázky spojené s welfare zvířat, která je velmi popularizována a vede např. k vyfázování klecových chovů nosnic. Objevují se již i požadavky na potraviny, kdy jsou poptávány informace jako je původ potravin (některé mimoevropské státy jsou známy používáním stimulátorů růstu antimikrobní povahy), či zda byla použita antimikrobika v době výkrmu/produkce mléka a vajec. Zajímavé je také srovnání množství používaných antimikrobik v US a Kanadě (viz Graf 1). V některých státech je zaznamenáno označování „antibiotic free“, které však bývá mnohdy zneužíváno, neboť nevypovídá nic o tom, že za života např. kura, prasete či telete nebyla vůbec použita antimikrobika, ale slouží jako promo označení, že nejsou v mase detekována rezidua antibiotik. To je však klamavá reklama, neboť v žádných produktech, které jsou uvolněny pro lidský konzum, by neměla být hladina reziduí překračující bezpečné limity. V Evropě jsou však také země, které výrazně snížily spotřebu antimikrobik pro hospodářská zvířata a komunikují tato data ve směru k veřejnosti jako přidanou, nadstandardní hodnotu jejich domácí produkce (příkladem může být tzv. „Great Britain/ish Value“ kampaň pro potraviny z chovů v UK, kde je neustále snižováno používání antimikrobik. Obdobně Dánsko má propracovanou kampaň na tuzemskou produkci). Nizozemí kampaně uskutečňuje nejen národně, ale i mezinárodně (na odborných fórech, školeních i prostřednictvím cílených proexportních marketingových akcích). Rovněž Česká republika by tedy měla pomýšlet minimálně na možnosti jak udělat kampaň pro tuzemský trh a reklamu pro domácí produkci za sníženého podávání antimikrobik.

Pro nadcházející Akční plán NAP by mohly tedy jak kvalitativní tak kvantitativní cíle diskutovány i v návaznosti na možný národní nadstandard bezpečnosti potravin s ohledem na používání antimikrobik. Mělo bý být uskutečněno kritické zhodnocení vazby potravina vs dopad na zdraví veřejnosti nejen po stránce chemické bezpečnosti (rezidua), ale i biologické bezpečnosti (AMR, zoonotické bakterie, ovlivnění mikrobiomu potravinami s podlimitními rezidui antimikrobik). S ohldedem na skutečnost, že nemocná zvířata potřebují léčbu, včetně té antimikrobiky by bylo možno definovat určitou škálu míry používání antimikrobik. V případě, že by bylo možno dosáhnout nulové spotřeby antimikrobik např. u konkrétního zástavu brojlerů na výkrm, bylo by vhodné navázat na podmínky výkupu zvířat takto vyprodukovaných jako určité úrovně „nadstandardu“ (avšak za veterinárního dozoru garantujícího, že zvířata nevykazují např. známky neléčených infekcí, aby nedocházelo k zanedbávání zdravotního a welfare hlediska). Jako zjednodušený příklad lze uvést Zlatý nadstandard (zástav zcela bez antibiotik, rodiče bez antibiotik); stříbrný nadstandard (zástav zcela bez antibiotik); bronzový nadstandard (zástav, kde nebyla použity fluorochinolony ani kolistin a antimikrobika byla použita jedenkrát, s dodržením dvojnásobku registrované OL (obdobně mají ekochovy).

Nutností je také pomýšlet na mezinárodní souvislosti a sledovat vývoj v oblasti hodnocení bezpečnosti reziduí v rámci EU, ale také v rámci Codex Alimentarius. Všude, kde je to možné uzavírat, či na EU úrovni podporovat uzavírání obchodních dohod tak, aby respektovaly EU standardy či CZ nadstandardy bezpečnosti potravin (otázka vytváření netarifních překážek). Hledat a posilovat spojenectví ve smyslu požadavků v oblasti rovnocenných podmínek pro 3. země a pro EU / ČR.

**Graf 1: Prodeje antimikorbik US, Kanada, EU/EEA (mg/PCU) v roce 2018 a UK data 2019 (ČR zde na mediánu EU/EEA a hluboko pod průměrem EU/EEA) Zdroj:** [farm-antibiotics-and-trade-could-uk-standards-be-undermined-asoa-nov-2020.pdf (saveourantibiotics.org)](https://www.saveourantibiotics.org/media/1864/farm-antibiotics-and-trade-could-uk-standards-be-undermined-asoa-nov-2020.pdf)



Ve vnitrostátní oblasti by bylo vhodné, aby došlo k iniciování jednání zúžené pracovní skupiny zaměřené na bezpečnost potravin zohledňující právě otázky používání antimikorbik a také rezistence. Mohly by být rovněž zváženy např. státní pobídky (potraviny do státních zařízení, škol, nemocnic). Již od úrovně mateřských a základních škol by péče měla být věnovat zdravé stravě, včetně edukačních programů i ve vztahu k produkci potravin s nízkou mírou používání či bez používání antimikrobik, programů, které posílí vnímání důležitosti péče o hospodářská zvířata a roli práce v zemědelské prvovýrobě.

# Závěr zprávy funkčního úkolu

Předložená zpráva sumarizuje analýzy dostupných původních dat především z oblasti spotřeb veterinárních antimikrobik (data ÚSKVBL) a surveillance rezistence (data ze dvou monitoringových programů zaměřených na AMR, souhrny dat poskytnuty pro účely zporacování do zprávy Funkčního úkolu kolegy ze SVS Praha a Jihlava, se svolením ústředního ředitele SVS). Data reprezentují převážně období 2017 – 2019 pro Českou republiku. Rovněž jsou prezentována data o dostupnosti a míře používání vybraných neantimikrobních VLP, které mohou napomoci snížit používání antimikrobik. Na těchto datech a jejich analýze jsou pak postavena východiska pro nastavení opatření, která by měla sloužit k posílení zodpovědného používání antimikrobik ve veterinární oblasti. Autoři projektu věří, že jednotlivé pasáže zprávy mohou být dále využity především členy Pracovní skupiny pro antimikrobika při MZe při směrování a nastavení dlouhodobě funkčního a udržitelného konceptu péče o zdraví a welfare zvířat. Tento koncept by měl vyústit v nízkou mírou používání, ale vysokou mírou odbornosti a racionality v předepisování a následně vlastní aplikaci VLP s antimikrobiky a současně také napomoci maximální míře využití preventivních nástrojů, včetně neantibiotických VLP v podmínkách České republiky.

1. **Antimikrobikum** jakákoli látka s přímým účinkem na mikroorganismy používaná k léčbě či prevenci infekcí nebo infekčních onemocnění, **včetně antibiotik**, **antivirotik, antimykotik a antiprotozoik**;

   **Antibiotikum** jakákoli látka s přímým účinkem na **bakterie**, která je používaná k léčbě či prevenci infekcí nebo infekčních onemocnění [↑](#footnote-ref-1)
2. Řada VLP má indikaci *E. coli* pro drůbež vyjmutu, neboť tak učinili držitelé rozhodnutí o registraci na základě doporučení Komise pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) po řízení přezkumu. Jelikož však EK k tomuto řízení nevydala pravomocné rozhodnutí, ČR na základě „Divergent opinion“ k doporučení CVMP umožnila ponechat indikaci ve výše specifikovaném případě. [↑](#footnote-ref-2)
3. FDA, 2016: “Guidance for Industry #213 states that all antimicrobial drugs and their associated classes listed in Appendix A of FDA’s Guidance for Industry #152 are considered “medically important” in human medical therapy. NMI = Not Medically Important. Refers to any antimicrobial class not listed in Appendix A of FDA’s Guidance for Industry #152“ [↑](#footnote-ref-3)