

SPOTŘEBA ANTIMIKROBIK VE VETERINÁRNÍ MEDICÍNĚ

DETAILNÍ KOMENTOVANÉ SROVNÁNÍ

SPOTŘEB ANTIMIKROBIK

V ČESKÉ REPUBLICĚ

SPOTŘEBA ANTIMIKROBIK VE VETERINÁRNÍ MEDICÍNĚ V ČR:

DETAILNÍ KOMENTOVANÉ SROVNÁNÍ SPOTŘEB ANTIMIKROBIK 2010 - 2017

Lucie Pokludová

Lenka Koutecká

Dalibor Dorn

Jana Wojtylová

Jiří Bureš

Doporučená citace:

ÚSKVBL (2019) Spotřeba antimikrobik ve veterinární medicíně v ČR: Detailní komentované srovnání spotřeb antimikrobik 2010-2017, p.1 - 39, www.uskkvbl.cz

Úvod

Sledování spotřeb veterinárních léčivých přípravků má v České republice dlouhodobou tradici. Počátky budování systému umožňujícího dlouhodobě a stabilně monitorovat prodeje veterinárních léčivých přípravků se datují od roku 2000, kdy ÚSKVBL začal ve spolupráci s dotčenými subjekty shromažďovat potřebná data. Lze konstatovat, že systém je stabilně a robustně nastaven od roku 2003.

V souvislosti s aktuálností řešení problematiky rezistence k antimikrobikům narůstá zejména v poslední dekádě tlak nejen na sledování prodeje veterinárních antimikrobik, ale, což dokládá nový právní předpis - Nařízení (EU) 6/2019 o VLP), také tlak na sledování přesného používání koncovými uživateli. U potravin produkujících zvířat se má jednat o sledování dat o používání léčivých přípravků obsahujících antimikrobika na úrovni hospodářství. Také u zvířat v zájmovém chovu výše uvedená evropská legislativní norma ukládá do budoucna (2030) sledování přesného používání antimikrobik.

Mezinárodní kontext

Evropa

V rámci veterinární oblasti existuje systém sledování prodeje antimikrobik na evropské úrovni, jehož byla ČR spoluzakladatelem a při svém předsednictví EU v roce 2009, se zasadila o položení základů pro harmonizované sledování dat o prodeji antimikrobik. V rámci programu ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobials Consumption), vedeného Evropskou lékovou agenturou <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac> se postupně zvyšoval počet států Evropy, které byly schopny poskytnout konsolidovaná data o prodeji veterinárních léčivých přípravků. ESVAC umožňuje sledovat dlouhodoběji trendy o situaci ve spotřebách antimikrobik v oblasti Evropského hospodářského prostoru (data poskytují členské státy EU, Norsko a Švýcarsko).

Prozatím poslední zpráva s daty za rok 2016: „Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016“; Trends from 2010 to 2016 - Eighth ESVAC report¹, je dostupná zde: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf

Česká republika, prostřednictvím zástupce ÚSKVBL, se aktivně účastní činnosti systému od prvopočátků, včetně poskytování validních dat za ČR, která lze předávat díky dlouhodobě stabilnímu a dobře nastavenému systému sledování prodeje. Zástupce ČR se rovněž účastnil řady aktivit a pilotních projektů organizovaných v rámci ESVAC s cílem, jak metodického rozvoje, tak sledování směřování celého evropského systému v oblasti surveillance spotřeb antimikrobik. Jak již bylo zmíněno výše, v návaznosti na nové nařízení o VLP bude povinný sběr údajů o používání od koncových uživatelů léčivých přípravků s antimikrobiky. V této souvislosti by bylo vhodné uvést, že ČR chce jít cestou, která bude nákladově efektivní a nebude pouhým sběrem dat a naplněním požadavků EU pro centrální databáze, ale bude navazovat např. i na systémy faremního managementu, sledování zdraví zvířat, či zajištění dodržování ochranných lhůt. Cílem takového

systemu by rovněž mělo být, aby umožnil smysluplné nastavení faremních a národních opatření ke zvýšení racionalizace používání antimikrobik a aby ve spojení s dalšími opatřeními pomohl minimalizovat rizika spojená s používáním antimikrobik. V tomto duchu je rovněž koncipován, Usnesením Vlády ČR ze dne 28. ledna 2019 č. 75² schválený, nový Akční plán Národního antibiotického programu České republiky na období 2019 - 2022³ spolu s definovanými realizačními opatřeními⁴, která také pokrývají budoucí nastavení systémů sledování prodeje a spotřeb antimikrobik v humánní a veterinární oblasti.

Svět

Ve světovém měřítku bylo zahájeno sledování údajů o prodeji veterinárních antimikrobik v rámci projektu vedeného OIE (OIE annual data collection on the use of antimicrobial agents in animals), jenž si klade za cíl shromáždit a analyzovat data o spotřebách antimikrobik (včetně spotřeb antimikrobních látek používaných jako stimulanty růstu - což se prozatím stále děje v řadě zemí mimo EU). Na webu OIE jsou k dispozici zprávy již ze tří fází projektu.

První fáze - zpráva publikována 2016 (s daty 2014)⁵:

http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Survey_on_monitoring_anti_microbial_agents_Dec2016.pdf

Druhá fáze - zpráva publikována 2017 (s daty 2015)⁶:

http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_2.pdf

Třetí fáze - zpráva publikována 2018 (s daty 2016)⁷:

http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_3.pdf

Česká republika poskytuje do projektu data shodná s těmi publikovanými v rámci projektu ESVAC.

System sběru dat v ČR

Údaje o spotřebách předložené v této zprávě byly vypočteny z dat o objemech prodeje veterinárních léčivých přípravků (dále VLP) obsahujících antimikrobika od distributorů (resp. z výkazů jejich jednotlivých distribučních skladů) a o objemech zamíchaných medikovaných premixů výrobců medikovaných krmiv, kteří jsou schváleni v souladu se zákonem o léčivech v platném znění.

V roce 2016 do systému poskytlo data, která jsou využita k vyčíslení spotřeb:

celkem 135 subjektů (84 distributorů a 51 výrobců medikovaných krmiv)

V roce 2017 do systému poskytlo data, která jsou využita k vyčíslení spotřeb:

celkem 133 subjektů (95 distributorů a 38 výrobců medikovaných krmiv)

Jsou získávány údaje o prodeji jednotlivých balení všech VLP (která jsou identifikována pomocí kódů balení). V případě premixů jsou kompletována data o kvantitě konkrétního VLP (zde medikovaného premixu) zamíchaného do medikovaného krmiva určeného pro hospodářská zvířata. System sběru dat je stabilizovaný a jeho výhodou je, že se dostává na úroveň blízkou koncovému spotřebiteli. Nevýhodou zůstává skutečnost, že bez získání dalších údajů nelze přesně stratifikovat prodej VLP na jednotlivé druhy zvířat, kterým byla léčiva finálně podána (ve spolupráci s koncovými uživateli lze pouze získat kvalifikované odhady takové stratifikace).

V rámci pilotního projektu ESVAC a díky spolupráci kolegů z praxe se v roce 2016 podařilo sestavit bližší kvalifikované odhady - stratifikace na vybrané skupiny cílových druhů potravin produkujících zvířat. Níže ve zprávě uvedena dvě grafická vyjádření pro rámcovou představu, jak lze stratifikovat celkové spotřeby na vybrané skupiny cílových druhů potravinových zvířat a dále grafické vyjádření stratifikací spotřeb jednotlivých farmakologických skupin antimikrobik **dle kvalifikovaných odhadů spotřeb u majoritních druhů potravin produkujících zvířat: skot - prasata - drůbež**. Důrazně upozorňujeme, že u těchto dat je nutno brát v potaz limitaci kvalifikovaného odhadu a jistou míru nepřesnosti.

Sledování spotřeb (prodejů) - změny systému používaného v ČR v čase

V ČR je zaveden systém sledování prodejů VLP od roku 2000. Nicméně od roku 2003 byl vytvořen standardizovaný a ustálený systém, na základě kterého byly získané záznamy analyzovány a vybraná data (zejména spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin) publikována. S ohledem na specifickou lékovou formu, způsob podání a získávání dat o finálních spotřebách byla mimo celkových objemů antimikrobik zvláštní pozornost věnována i datům pro medikované premixy. Údaje o spotřebě antimikrobik, předkládané v této zprávě, zachovávají v základních principech systém sledování prodejů a navazují na předchozí léta tak, aby bylo možno validně hodnotit trendy. Nad rámec dříve reportovaných dat jsou uvedena data o stratifikaci prodejů (data 2016) na cílové druhy zvířat.

S ohledem na zavedení systému sledování v rámci mezinárodního programu ESVAC jsou v této publikaci uveřejněna data o spotřebách antimikrobik a okomentovány trendy za léta 2010 - 2017 v poněkud detailnějším rozkladu. Rovněž je vhodné zdůraznit potřebu se detailně věnovat antimikrobikům s indikačním omezením (fluorochinolony, cefalosporiny 3. a 4. generace, aminoglykosidy vyšších generací a ansamyciny) a těm, která jsou považována za kriticky významná (život zachraňující) z pohledu humánní medicíny (kolistin). Na tomto místě je vhodné upozornit, že tyto látky budou i předmětem bližšího sledování nejen jejich prodejů, ale do budoucna především sledován jejich používání detailnější optikou se zacílením na minimalizaci jejich podání (v návaznosti na cíle Akčního plánu NAP).

Spotřeby antimikrobik, které byly uveřejňovány na národní úrovni do roku 2010 zahrnovaly všechny VLP s obsahem účinných látek antimikrobní povahy (tedy i otologika, oftalmologika, dermatologika a přípravky pro lokální použití) a to na rozdíl od systému ESVAC, který tyto skupiny do svých přehledů nezahrnuje. 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. Navíc převážná většina těchto VLP (s výjimkou sprejů pro topické podání) je spotřebována u zvířat v zájmovém chovu. Proto se domníváme, že fakt, že nadále nejsou tato data zahrnuta na národní úrovni do celkových publikovaných přehledů, nesnižuje zásadním způsobem porovnatelnost v rámci sledování dlouhodobých trendů celkových spotřeb. Data o spotřebách VLP ze skupin otologik, oftalmologik, dermatologik a VLP pro lokální použití, která nejsou v tomto přehledu zveřejněna a nejsou obsažena ani ve zprávách ESVAC, jsou i nadále sbírána a v případě odborné potřeby mohou být i hlouběji analyzována. Nejedná se tedy o posun ke ztrátě informací.

Navíc v rámci pravidel pro sběr dat o prodejkách, která jsou v současnosti definována ze strany odborné zúžené skupiny národních expertů pracujících spolu s EMA na definování expertních doporučení pro EK (k tvorbě delegovaného aktu) bylo odsouhlaseno, že všechny členské státy počínaje platností nařízení o VLP budou hlásit i do systému ESVAC prodeje pro tuto skupinu přípravků (otologika, oftalmologika, dermatologika, topické VLP). ČR je tedy na tento typ hlášení připravena.

Rovněž je při této příležitosti vhodné sdělit, že jsou ústavu k dispozici data o prodejkách všech VLP registrovaných v ČR (tedy jak farmaceutik, tak biologik či imunologik) a je možné je v případě potřeby podrobit odborné analýze. Taková analýza bude v nejbližších letech velmi potřebná i ve vztahu k rozsahu používání antimikrobik. Bude zcela jistě narůstat tlak na vyšší míru preventivních opatření k minimalizaci onemocnění zvířat, mezi něž patří i vakcinace. Proto budou sledovány i trendy ve spotřebách vakcín a to i s ohledem na vyhodnocování trendů v dostupnosti komerčně vyráběných vakcín na trhu ČR. Zároveň je a bude podrobně sledováno i používání veterinárních autogenních vakcín.

S ohledem na otázky rezistence patogenních agens je také vhodné uvést, že ÚSKVBL dlouhodobě sbírá a disponuje v rámci skupiny farmaceutik daty o spotřebách antimikrobik (kde naprostou většinu tvoří VLP podávané za účelem léčby bakteriálních onemocnění), ale má k dispozici a je schopen v případě potřeby zhodnotit i látky antiparazitární a to i s ohledem na narůstající potřebu řešit rezistenci různých typů parazitů u hospodářských zvířat i zvířat chovaných v zájmovém chovu.

Při srovnávání trendů v čase je potřebné také vzít v úvahu, že v dřívějším systému sledování spotřeb byla u mnohých substancí uplatňována mírně odlišná pravidla pro vyjadřování množství léčivých látek (přepočty solí, esterů, koeficienty převodů mezinárodních jednotek na mg a další specifické záležitosti), která ve výsledku v jistém, byť limitovaném, rozsahu ovlivňují celková čísla vycházející ze statistik. Na tento fakt upozorňujeme, protože přímé porovnání s daty publikovanými na národní úrovni co do vývojových trendů v předchozích letech (do roku 2009) bude vykazovat určité rozdíly, v řádu do jednotek procent, nikoliv v důsledku snížení či zvýšení spotřeb antimikrobik, ale v důsledku výše uvedených faktorů. Od roku 2013 navíc, v rámci harmonizace přístupu ke sběru dat a validace vstupních údajů pro systém ESVAC, jsou výsledné objemy v každém balení přepočteny tak, aby korespondovaly s údaji o síle přípravku uvedené na balení (a to i přesto, že ČR se snažila prosadit myšlenku, že by měla být data reportována v přepočtu na „bázi“ léčivé látky tak, aby bylo možno validně srovnávat mezi různými solemi a estery, dále meziročně, anebo při přejmenování VLP, kde bude nově vyjádřena síla jiným způsobem než v předchozím období).

Jako další fakt je rovněž nutno okomentovat, že ESVAC interaktivní databáze uvádí pro jednotlivé členské státy data, kde bylo (i zpětně) provedeno zkorelování např. přepočtů mg z mezinárodních jednotek, dle posledních mezinárodně platných v současnosti opublikovaných standardů, tak aby byly srovnatelné meziroční trendy., což může pro vybrané státy způsobit jisté diskrepance mezi daty, která lze stáhnout z on-line databáze a mezi již vydanými tištěnými zprávami ESVAC.

Komentář k interpretaci dat

V rámci komplexního chápání statistik o prodejkách VLP a spotřebách antimikrobik je nutno zdůraznit, že tato data je potřeba interpretovat obezřetně a využít je spíše jako východisko pro další hlubší analýzy, kde jeden z podstatných faktorů je zohlednění vývoje **populací zvířat** (tedy těch hospodářských i společenských zvířat, která mohou být potenciálně ošetřena antimikrobiky).

Data za ČR, která jsou hlášena do projektu ESVAC, jsou dále zpracována (odečtení spotřeb lékových forem tablet, která je spotřebována nepotravinovými zvířaty) a následně korigována na populaci/biomasu hospodářských zvířat (tzv. PCU = Population Correction Unit). Pro kvantifikaci biomasy/počtu hospodářských zvířat 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, 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 VLP i HLP).

Ve zlomku $\text{mg (numerátor) / PCU(denominátor)}$, kterým jsou vyjadřovány a srovnávány např. trendy či spotřeby mezi jednotlivými státy, hrají tedy obě hodnoty zásadní roli, proto je nutné pečlivě sledovat oba systémy tak, aby byla dodržena validita a kontinuita dat.

Stran srovnávání dat je potřebné **vždy zvažovat účel a výstupy** takových srovnání. Pokud se soustředíme na farmakologické skupiny antimikrobik a místo, jaké zauímají v celkových objemech spotřeb, je vhodné hodnotit spotřeby z pohledu hmotnostních objemů, kdy jsou tato data přínosná zejména z pohledu možné celkové zátěže pro životní prostředí, která se v současnosti stále více dostává do popředí zájmu. Je nutno vzít v úvahu, že část či většina léčivé látky (u různých látek se poměry liší), která byla podána zvířeti, podléhá metabolizaci a že následně jsou vyloučeny buď mikrobiologicky stále aktivní metabolity, nebo částečně i původní látka, či metabolity inaktivní. Riziko zátěže pro životní prostředí je nutno zvažovat i s ohledem např. na možnosti biodegradability, či naopak akumulace v prostředí (a to v různých jeho složkách - zejména v půdě (zde velmi záleží na typu půdy a jejich fyzikálně/chemických charakteristikách) a v povrchových vodách). Navíc rovněž část prodaných balení může zůstat nespotebována a být následně „neškodně likvidována“. Při zvažování zátěže pro životní prostředí z důvodu použití veterinárních léčivých přípravků (včetně antimikrobik) je však potřeba zohlednit i další vstupy do životního prostředí (antimikrobika a biocidy - humánní medicína; látky antimikrobní, pesticidní, herbicidní či biocidní povahy vstupující do prostředí ať již prostřednictvím zemědělských technologií, ale i dalších oblastí výroby a služeb; „antiinfektivum“ oxid zinku - nutno zohlednit např. jiné složky zemědělské produkce, ale i průmyslové výroby).

Musíme rovněž důrazně připomenout, že je vhodné se vyhnout jednoduchým srovnáním, neboť jednotlivá antimikrobika mají různá dávkovací schémata (tj. proměnné množství mg léčivé látky/kg živé hmotnosti potenciálně léčených zvířat), a tak se z údajů o celkových spotřebách nedá jednoduchou aritmetikou přesně vyjádřit frekvence podání, či expozice zvířat určitým druhům látek a je obtížné vyčíslit, která antimikrobika jsou tzv. **nejčastěji** podávána. Pokud je pro další odborné úvahy potřeba takových analýz, je preferováno uskutečnit konzultaci s ÚSKVBL, který díky přístupu ke zdrojovým datům je schopen odborně posoudit, jaké validní analýzy lze z dostupných dat provést.

Současný systém sledování neumožňuje **zcela přesnou** stratifikaci spotřeb podle cílových druhů zvířat a to zejména s ohledem na skutečnost, že řada přípravků je registrována pro více cílových druhů současně a bylo by velmi náročné přesnou spotřebu na úrovni celé ČR dosledovat. Data o celkových prodejkách tedy nemají výpovědní hodnotu ve smyslu, jak **jsou druhy či kategorie zvířat** chovaných na území ČR v daném časovém období **exponovány léčebným zásahům** veterinárními léčivými přípravky s obsahem antibiotik, chemoterapeutik a antiparazitik. Jak však bylo uvedeno výše, určitá míra kvalifikovaných odhadů pro účely stratifikace je možná a to i díky skutečnosti, že vybrané VLP jsou registrovány pro jeden druh zvířat (a tyto mnohdy tvoří majoritu spotřeb dané skupiny), u VLP typu premixů lze upřesnit finální spotřebu i species/produkční kategorii zvířat dle „předpisu pro medikované krmivo“ vystaveného veterinárním lékařem, v případě spolupráce se subjekty pokrývajícími značnou část produkce ČR jsme rovněž na základě „reprezentativního vzorku“ schopni kombinací výše uvedených zdrojů ve výsledku poměrně dobře extrapolovat tato data na celkové prodeje a učinit tak kvalifikovaných odhad alespoň pro majoritní druhy potravin produkujících zvířat.

Komentář k veřejné dostupnosti vybraných dat

Ze vstupních detailních dat, která má Ústav k dispozici, můžeme generovat kvalifikované odhady, které nám umožní určitou specifikaci dat např. s ohledem na cílové druhy zvířat. V rámci mantinelů daných ochranou vstupních dat jsme rovněž schopni, v případě potřeby inspekčního oddělení či externích subjektů (MZe, SVS, Univerzitní pracoviště), uskutečnit podrobnější analýzy nasbíraných dat - neboť data jsou archivována a lze je dále odborně analyzovat.

Ústav publikuje data o spotřebách antimikrobních látek a antiparazitik kumulovaně a množství léčivých látek souhrnně tak, aby byly respektovány chráněné zájmy účastníků regulace.

Data jsou vždy publikována v souladu s pravidly ESVAC⁸ a níže uvedenými národními pravidly. Ústav respektuje omezení, která pro poskytování dat stanoví zákon č. 106/1999 Sb., v platném znění. To se týká například omezení pro poskytování informací, které mají povahu obchodního tajemství (viz § 9 zákona 106/1999 Sb. a příslušná ustanovení nového občanského zákoníku). V případě potřeby analýz rozsáhlejšího, či odborně specifického charakteru jsou jednotlivé žádosti s ohledem na výše uvedené pečlivě individuálně posouzeny a tyto nadstandardní služby zpoplatněny.

Při uvolňování dat pro potřeby externích subjektů (nejčastěji vědecko-výzkumných pracovišť) uplatňujeme pravidla nerozkrývání detailních dat o jednotlivých VLP.

Třetím stranám můžeme poskytnout vždy pouze kumulovaná data, kdy nerozkrýváme prodeje jednotlivých VLP a balení. Data, která by umožnila prodeje jednotlivých VLP odvodit, jsou neveřejná a neposkytujeme je. Abychom mohli poskytnout detailnější data k jednotlivým léčivým látkám a/nebo lékovým formám, musí být splněna minimálně podmínka, že v rámci jednotlivé léčivé látky/farmakologické skupiny/lékové formy musejí být v daném reportovaném období registrovány alespoň 3 VLP různých držitelů registrace a že z těchto dat nelze odvodit prodej individuálních VLP (např. v jiných lékových formách, pro kterou není informace vyžádána), což nelze u všech léčivých látek vždy splnit.

Kumulace v rámci farmakologické skupiny znamená, že standardně reportujeme data např. pro skupinu tetracykliny (tedy souhrnně data získaná z VLP obsahujících tetracyklin, chlortetracyklin, oxytetracyklin a doxycyklin). Při splnění výše uvedených podmínek však můžeme poskytnout i komentáře k jednotlivým látkám (viz níže).

Neposkytujeme data, která by mohla sloužit k marketingovým nebo komerčním záměrům (prodeje jednotlivých VLP, nebo data, ze kterých by se prodeje jednotlivých VLP daly odvodit), ale v těch případech, kdy to pravidla umožňují, se snažíme poskytnout data např. s ohledem a sledování rezistence k antimikrobikům nebo zátěže pro životní prostředí.

Získané výsledky

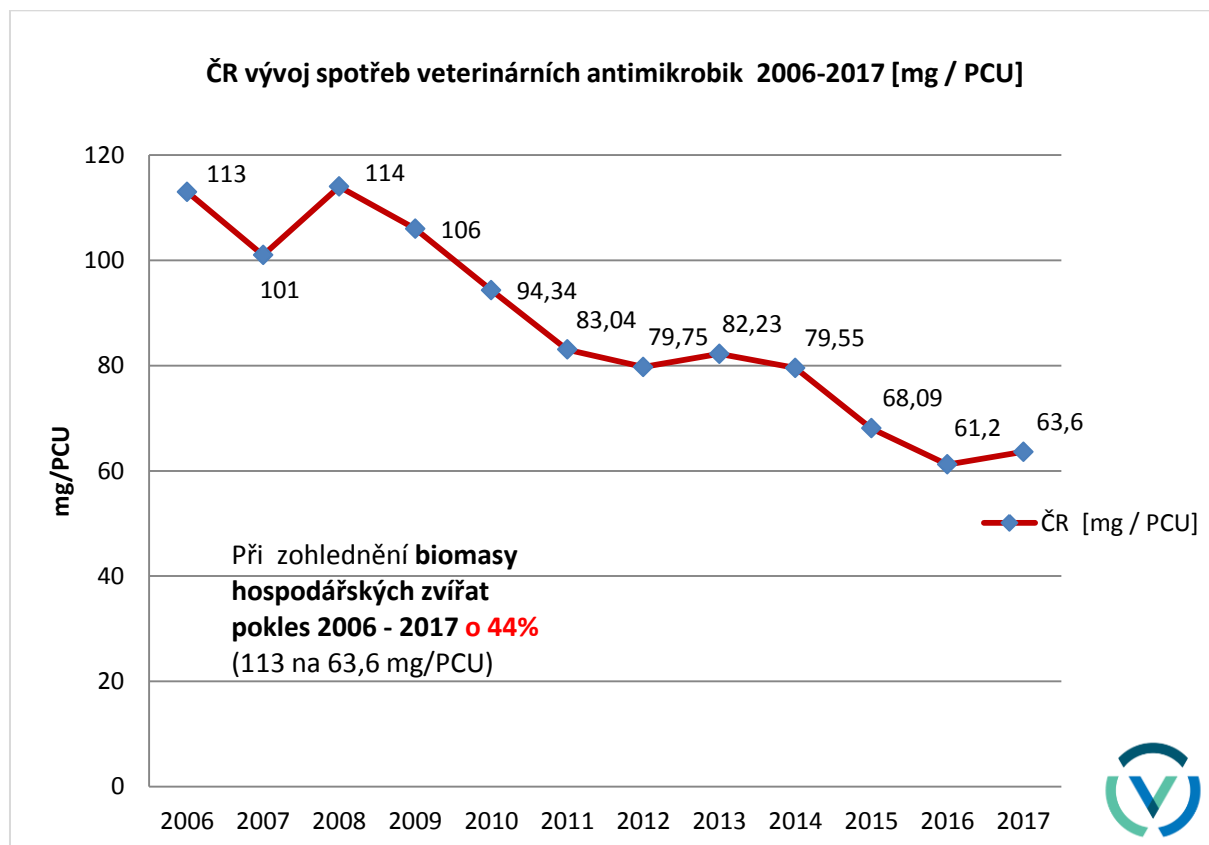
Konkrétní údaje jsou uváděny v přehledných tabulkách (1 - 8) a grafech (1 - 13). Dlouhodobé trendy, které jsou patrné v rámci sledování spotřeb v hmotnostním měřítku i v měřítku ve vztahu k populacím chovaných hospodářských zvířat v rámci ČR, jsou jednoznačně číselně a graficky vyjádřeny v Tabulce 1 a Grafu 1 a vztahují se k nim následující komentáře:

Zpráva je primárně zaměřena na detailní srovnání dat za sledované období let 2010 - 2017, níže uvedené tabulka a graf jsou bilancí vývoje spotřeb VLP obsahujících antimikrobika za léta **2006 - 2017**. Z důvodu, že data za poslední dekádu 2006 - 2016 již byla publikována ve zprávách ESVAC (i v porovnání s dalšími státy) a že toto desetileté období bylo hodnoceno i při nastavení Akčního plánu národního antibiotického programu uvádíme, že **v dekádě 2006 - 2016 došlo ke snížení spotřeb antimikrobik o 55,6% (z 99,9 t na 44,3 t) a při zohlednění biomasy hospodářských zvířat byl pokles v daném období o 46 % (113 to 61,2 mg/PCU).**

Následný graf uvádí vývoj dlouhodobě od roku 2006 až do roku 2017, v tomto období došlo ke snížení **v tunách 2006 - 2017: 55 %** (z 99,9t na 45,1 t) a při zohlednění **biomasy hospodářských zvířat pokles 2006 - 2017 o 44 %** (113 to 63,6 mg/PCU).

Graf 1:

Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2010 - 2017: korekce na populace hospodářských zvířat (mg/PCU).



Tabulka 1:

Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2006 - 2017: korekce na populace hospodářských zvířat [mg/PCU], hmotnostní objemy [tuny].

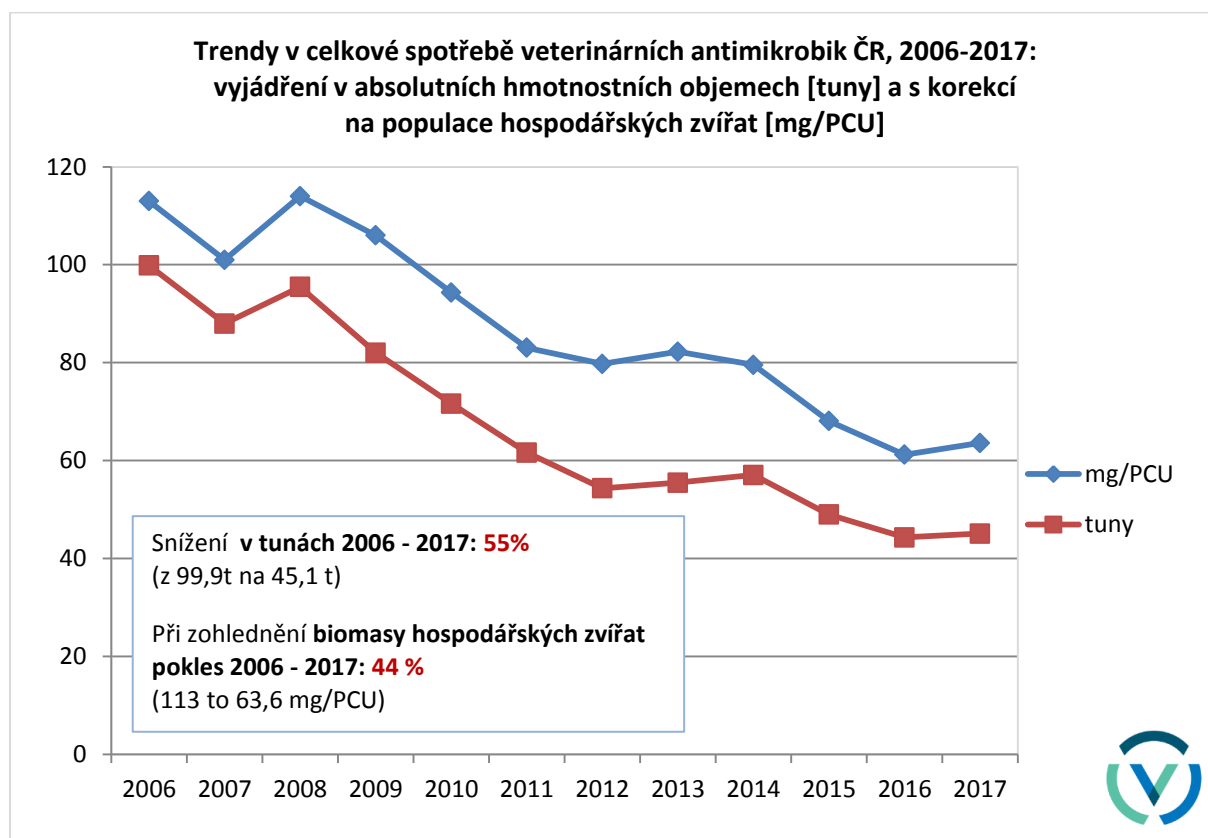
Rok Spotřeby	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
(mg/PCU)	113	101	114	106	94,34	83,04	79,75	82,23	79,55	68,09	61,2	63,6
(tuny)	99,86	87,97	95,47	82,02	71,64	61,64	54,36	55,50	57,07	48,99	44,3	45,1

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

Z Grafu 2 níže je patrné, že obě křivky, jak absolutní objemy (tuny) tak objemy již zkorigované na populace hospodářských zvířat (mg/PCU) mají téměř identický průběh. To dokládá, že pokles absolutních objemů v tunách není funkcí korelující signifikantně významně s proměnnou reprezentující denominátor, tedy stavy chovaných hospodářských zvířat.

Graf 2:

Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2006 - 2017: vyjádření v absolutních hmotnostních objemech (tuny) a s korekcí na populace hospodářských zvířat (mg/PCU)



Za období let 2006 (včetně) až 2017 (včetně) lze pozorovat klesající trend, nicméně data uvedená v dalších tabulkách (Tabulka 2 a 3) ukazují na 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.

Toto je případ rovněž let 2016 a 2017, kdy meziroční srovnání ukazuje na skutečnost, že je meziroční nárůst o 3,87% - pokud zvažujeme mg/PCU, respektive 1,78% - pokud srovnáváme spotřeby v tunách.

Zhodnotit důvod nárůstu 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 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. intramammárních 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 zasedlení 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.

Věříme, že do budoucna požadovaná data o spotřebách antimikrobik přímo na farmách, např. ve spojení s elektronickými deníky léčby a programy managementu chovu, umožní udělat hodnotné analýzy, které by mohly napomoci proaktivnímu přístupu preventivní medicíny a zamezení opakování se kritických situací s potřebou podat antimikrobika a navyšovat používání antimikrobik.

Tabulka 2:

Meziroční srovnání trendů v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR za období 2010 - 2017 v tunách:

Spotřeby (t) srovnání mezi roky	pokles (-) nárůst (+)
2010 - 2011	13,9 % (-)
2011 - 2012	11,8 % (-)
2012 - 2013	2,1 % (+)
2013 - 2014	2,8 % (+)
2014 - 2015	14,1 % (-)
2015 - 2016	9,53 % (-)
2016 - 2017	1,78 % (+)
2010 - 2017	37,03 % (-)

Tabulka 3:

Meziroční srovnání trendů v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR za období 2010 - 2017 v sumě hmotnostních objemů léčivých látek vztažených na populaci/biomasu hospodářských zvířat (mg/PCU):

Spotřeby (mg/PCU) srovnání mezi roky	pokles (-) nárůst (+)
2010 - 2011	11,9 % (-)
2011 - 2012	3,3 % (-)
2012 - 2013	3,1 % (+)
2013 - 2014	1,7 % (+)
2014 - 2015	14,45 % (-)
2015 - 2016	10,06 % (-)
2016 - 2017	3,87 % (+)
2010 - 2017	32,57 % (-)

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 - 2017). Obsahuje tetracykliny, peniciliny a sulfonamidy (Tabulka 4). Tyto 3 skupiny se v roce 2017 podílely ze 71 % na celkových spotřebách všech antimikrobik v hmotnostních objemech a v objemech vztažených na populaci hospodářských zvířat tvořily dokonce 74% z celkových spotřebovaných antimikrobik.

Spotřeba ve skupině tetracyklinů má stálý klesající trend - naposledy signifikantní meziroční (2016 - 2017) pokles o 13% (přepočten z vyjádření v tunách), či pokles o 11,6% (přepočten 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 severovýchodních (SE, NO, FI), kde převažují spotřeby úzkospektrých penicilinů s výrazným trendem individualizace léčby (vysoký podíl injekčně podávaných antimikrobik). 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).

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 - 2017 (kg).**

Skupina antimikrobik	2010 [kg]	2011 [kg]	2012 [kg]	2013 [kg]	2014 [kg]	2015 [kg]	2016 [kg]	2017 [kg]
Tetracykliny ^a	28 206,58	28 006,53	20 018,10	19 302,82	19 999,52	16 862,10	15 014,41	13 037,05
Peniciliny ^b	17 766,90	12 166,56	12 653,13	14 132,42	13 589,16	12 691,95	11 783,68	12 544,10
Sulfonamidy ^c	10 279,18	9 728,51	8 620,64	9 308,82	9 122,54	7 436,34	7 097,49	7 534,53

^a tetracykliny (tetracyklin, chlortetracyklin, oxytetracyklin, doxycyklin)^b peniciliny celkové (citlivé i rezistentní k beta-laktamázám, s rozšířeným spektrem účinku - zde včetně amoxicilinu z VLP obsahujících kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová)^c sulfonamidy celkové (u sulfonamidů potencionovaných - zde včetně sulfonamidu z VLP obsahujících kombinace sulfonamid/trimethoprim).

V rámci skupin makrolidů, diterpenů (pleuromutilinů) a aminoglykosidů (včetně aminocyklitolu spektinomycinu) ve sledovaném období 2010 - 2017 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 VLP obsahujících spectinomycin (aminocyklitol), dále dihydrostreptomycin, streptomycin, gentamicin, kanamycin, framycetin nově i perorálně podávaná VLP apramycin a neomycin (jedná se o nové či obnovené registrace VLP s těmito látkami v rámci ČR).

Tabulka 5:**Trendy ve spotřebách diterpenů, makrolidů a aminoglykosidů, ČR, 2010 - 2017 (kg).**

Skupina antimikrobik	2010 [kg]	2011 [kg]	2012 [kg]	2013 [kg]	2014 [kg]	2015 [kg]	2016 [kg]	2017 [kg]
Diterpeny (Pleuromutiliny) ^a	4 276,80	2 806,89	3 156,92	2 737,45	3 379,77	2 745,19	2 521,29	2 969,10
Makrolidy ^b	4 007,50	2 475,29	3 855,98	2 622,17	4 108,68	2 684,20	2 381,96	2 511,05
Aminoglykosidy ^c	2 439,16	2 325,52	1 745,45	2 430,50	1 651,58	1 829,62	1 395,17	1 852,85

^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 spektinomycin)

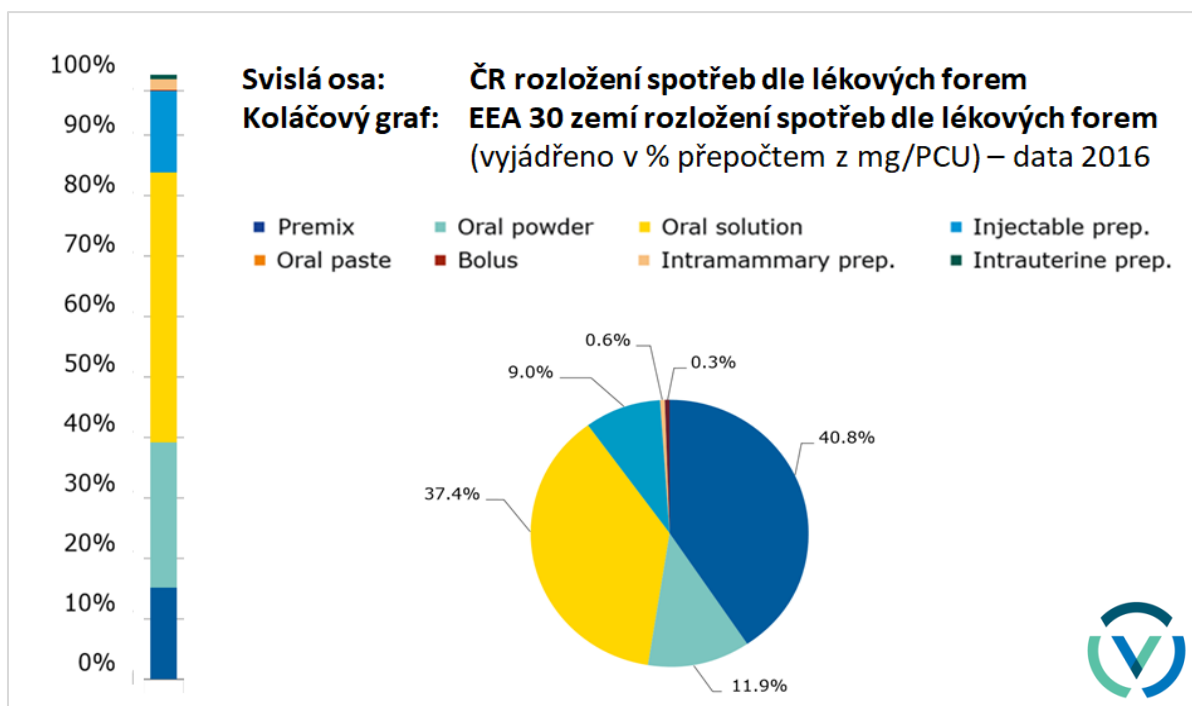
Z analýz spotřeb na jednotlivé lékové formy je zřejmé, že největší objemy jsou spotřebovávány pro lékové formy určené k medikaci stád / hejn / či skupin zvířat - tedy k hromadné léčebné/metafylaktické/profylaktické (LMP) medikaci. Z lékových forem VLP jsou v této skupině zastoupeny:

- 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^{5,6,7} 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 3:

Rozložení spotřeb VLP obsahujících antimikrobika dle lékových forem: srovnání poměrů ČR a průměrných kumulovaných dat za 30 zemí EEA (EU členské státy + NO, CH), data 2016



Jak je patrné z Grafu 3 celkových spotřeb - 2016 a 2017 v ČR vs. EEA kumulovaně činila spotřeba:

- Premixů 15 % (ČR, 2016) a 14,4 % (ČR, 2017) - což při srovnání s EEA kumulovanými daty ukazuje na výrazně nižší míru podávání premixů než v rámci EEA (2016 - 40,8 %).
- Perorálních prášků 24 % (ČR, 2016) a 19,6 % (ČR, 2017) - při srovnání s EEA kumulovanými daty máme zde vyšší podíl používání této lékové formy než je průměr EEA (2016 - 11,9 %).
- U prášků či koncentrátů, které jsou finálně použity k medikaci pitné vody 44,7 % (ČR, 2016) a 45 % (ČR, 2017) - při srovnání s EEA kumulovanými daty máme i zde vyšší podíl používání této lékové formy než je průměr EEA (2016 - 37,4 %).

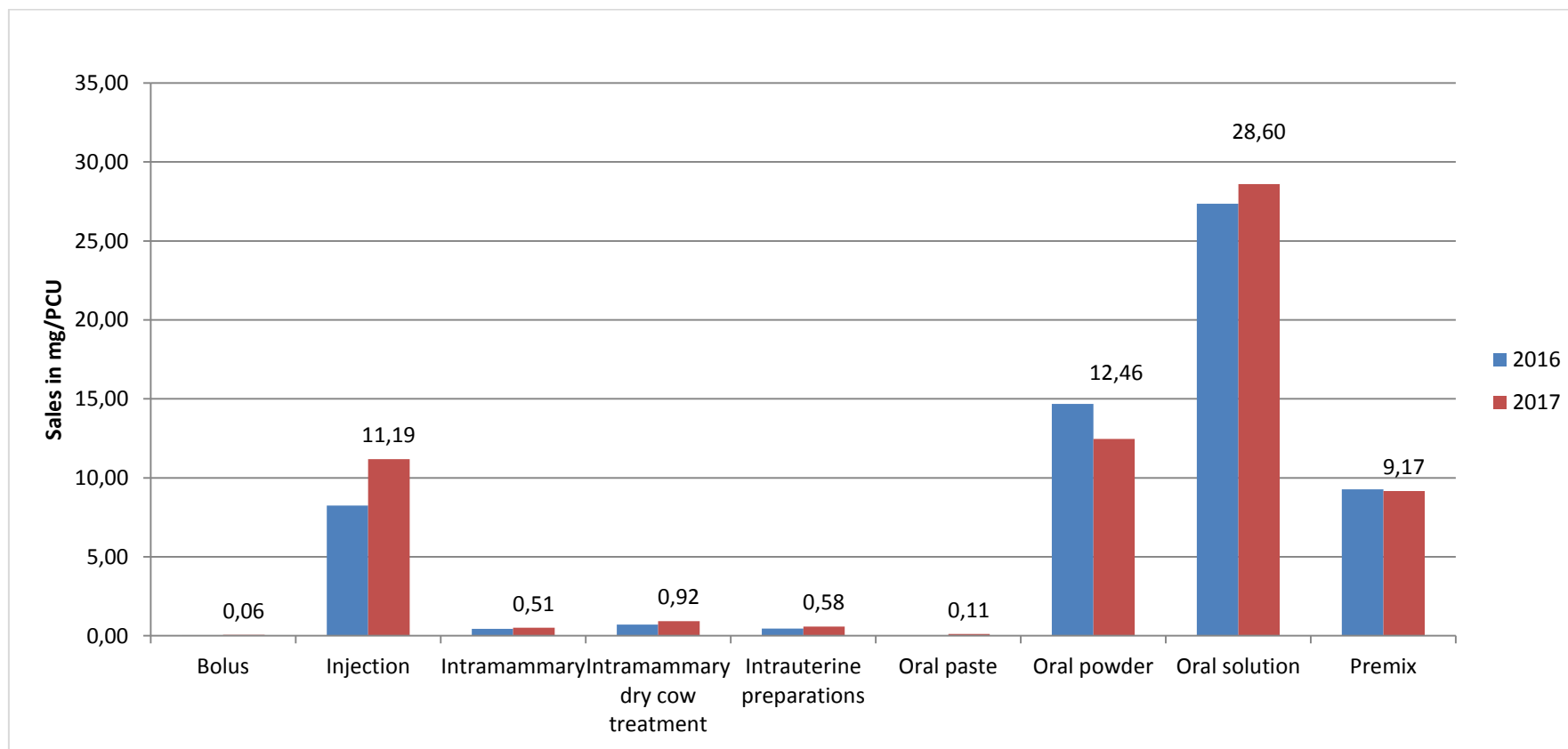
Sumárně tedy **VLP určené k hromadné medikaci/medikaci skupin zvířat tvořily v roce 2016 téměř 84 % celkových spotřeb veterinárních antimikrobik a v roce 2017 pak o něco méně 79%**. Meziročně 2016 - 2017 došlo k navýšení procentuálního podílu spotřeb injekčních VLP na celkových spotřebách veterinárních antimikrobik ze 13,5 % na 17,6 %, což je pozitivní signál o vyšší míře individualizace léčby.

V Grafu 4 jsou v meziročním srovnání (2016 vs 2017) patrné spotřeby jednotlivých lékových forem (data uváděná v mg/PCU) a je vizuálně dobře patrná i výše procentuálně upřesněná míra používání jednotlivých lékových forem.

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.

Graf 4:

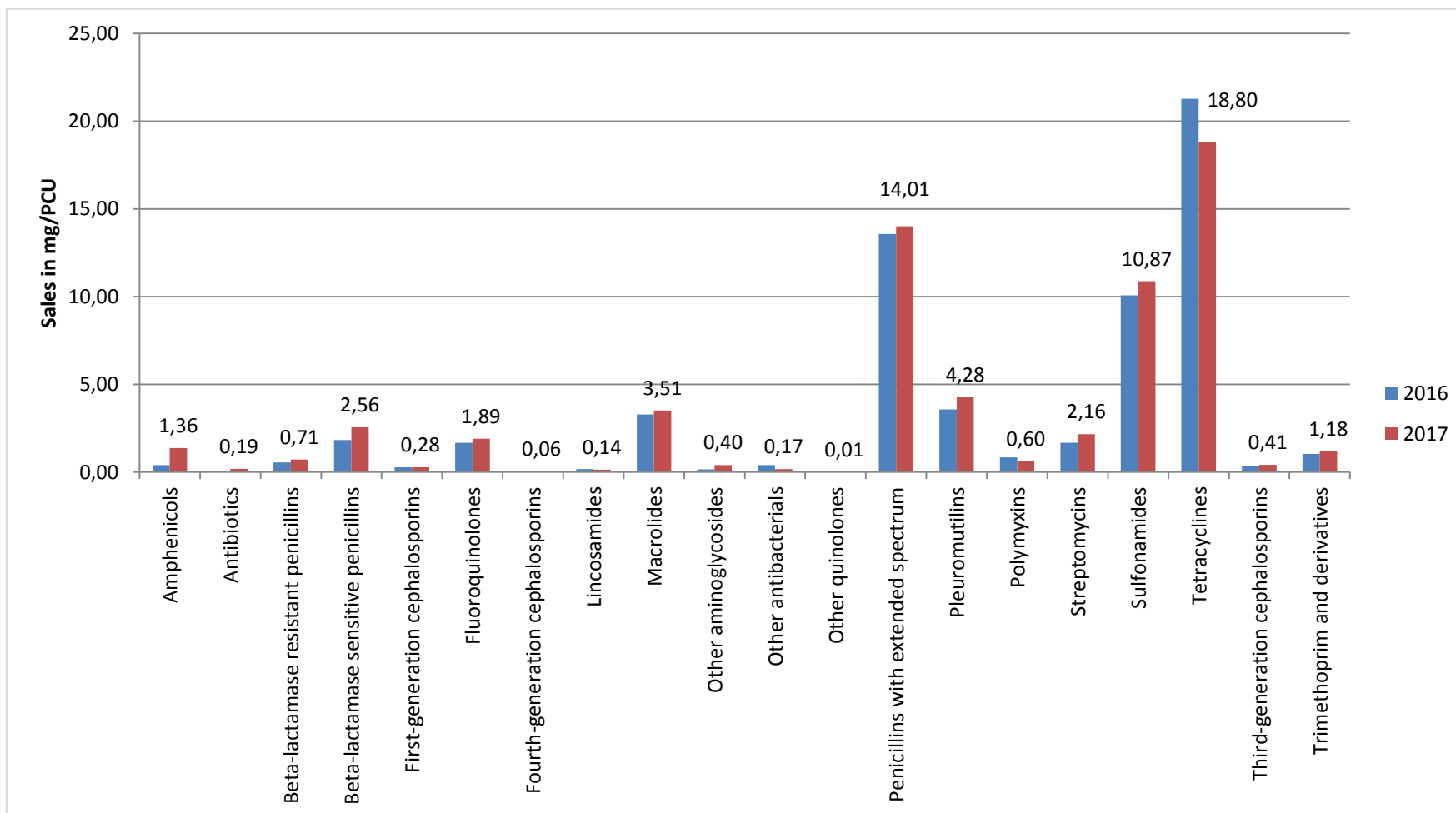
Meziroční srovnání míry používání jednotlivých lékových forem (data ČR, 2016-2017, v mg/PCU)



(číselné údaje grafu se vztahují k hodnotám v mg/PCU za rok 2017)

Graf 5:

Meziroční srovnání míry používání jednotlivých skupin léčivých látek (data ČR, 2016-2017, v mg/PCU)



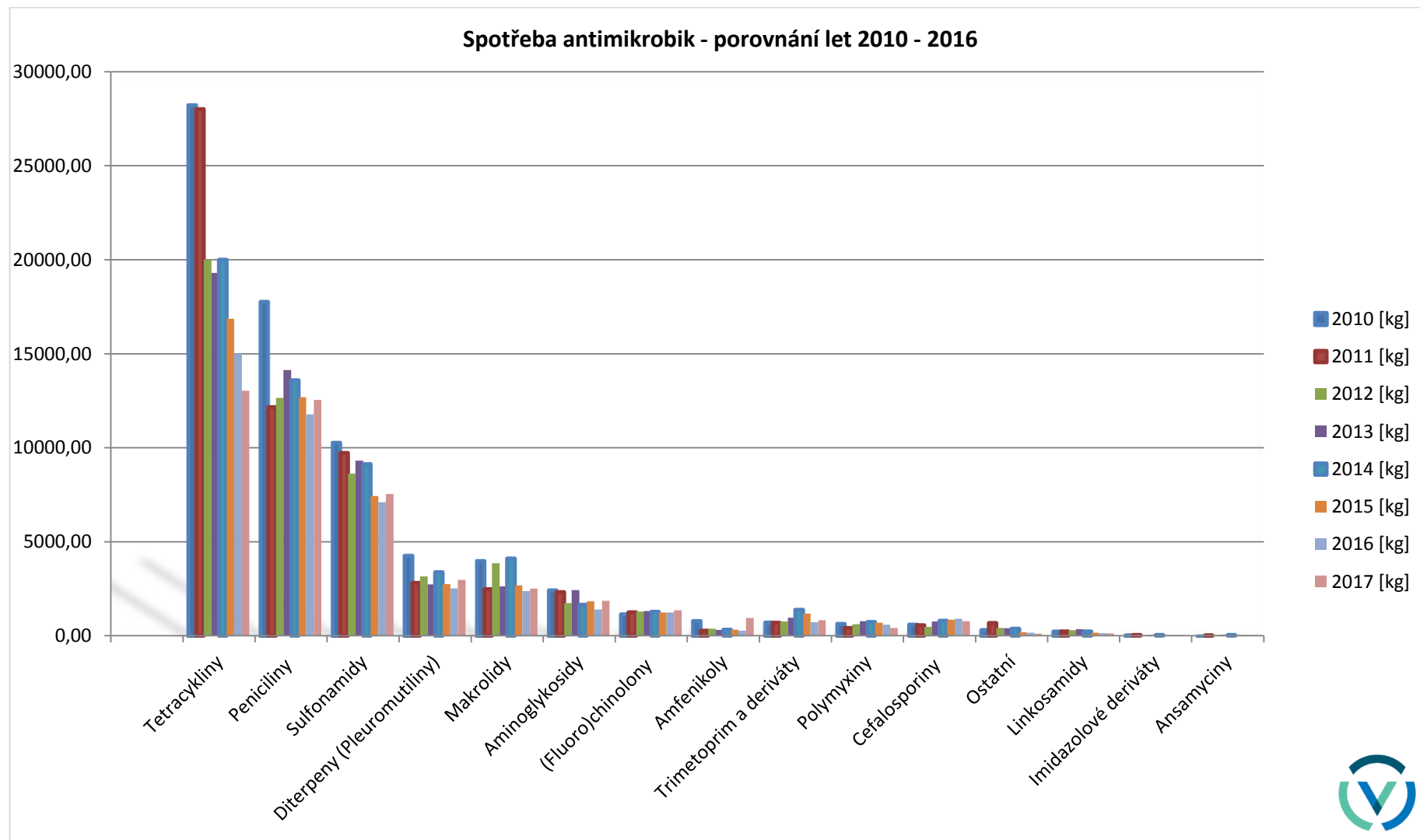
(číselné údaje grafu se vztahují k hodnotám v mg/PCU za rok 2017)

Tabulka 6:**Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP - souhrnně všechny léčivé formy, ČR, 2010 - 2017 (kilogramy).**

Skupina antimikrobik	2010 [kg]	2011 [kg]	2012 [kg]	2013 [kg]	2014 [kg]	2015 [kg]	2016 [kg]	2017 [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
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
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
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
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
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
(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
Amfenikoly	815,53	274,62	377,06	312,04	324,08	324,1	275,71	942,75
Trimethoprim a deriváty	738,48	690,28	764,59	958,77	1 384,52	1 183,11	725,27	820,93
Polymyxiny	673,53	421,71	615,99	769,32	736,50	690,84	589,93	418,20
Cefalosporiny	633,55	557,32	472,71	766,47	797,54	849,5	904,51	777,25
Ostatní	326,60	674,50	410,32	397,87	377,37	196,76	163,29	107,70
Linkosamidy	254,62	226,21	299,94	343,80	235,13	169,5	140,99	120,95
Imidazolové deriváty	41,04	41,63	33,39	43,72	39,40	39,25	43,72	51,37
Ansamyciny	2,88	4,43	42,50	54,41	49,09	52,1	48,42	49,16
	71 636,42	61 644,50	54 360,95	55 497,63	57 072,02	48 989,96	44 323,76	45 095,91

Graf 6:

Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP - souhrnně všechny lékové formy, ČR, 2010 - 2017 (kilogramy).



Analýza farmakologických skupin s nejvyššími objemy spotřeb

Při podrobnější analýze skupiny **tetracyklinů** nejvíce zastoupené v rámci objemů prodeje a tedy i spotřeb lze pro rok 2016 a 2017 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) a 89 % (2017) 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.
- Nejvyšší objemy spotřeb dlouhodobě vykazuje chlortetracyklin, 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 2016 a 2017 již tvořila téměř pětinu (přibližně 19%) 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 46 % v rozmezí let 2010 - 2017 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 těmito 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%) celkových spotřeb antimikrobik v ČR (přepočet z vyjádření v tunách/ resp v mg/PCU).
- Vzhledem k relativně vysoké prevalenci rezistence k tetracyklinu a doxycyklinu v ČR jak ukazují zprávy národního monitoringu cílových patogenů⁹⁻¹² 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 snaha o 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) a 15 % (rok 2017) peniciliny citlivé k beta-laktamázám (především benzylpenicilin, dále fenoxypenicilin a peneticilin)
 - 3,5 % (rok 2016) a 4 % (rok 2017) peniciliny rezistentní k penicilinázám (kloxacilin, dikloxacilin, nafcilin),
 - 85 % (rok 2016) a 81% (rok 2017) - 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, který svědčí o jejich renesanci a cíleném používání na infekce, jejichž původci stále vykazují dobrou citlivost.
- Hlavním zástupcem, co se týká absolutních objemů, je amoxicilin (v roce 2016 téměř 85 %, v roce 2017 téměř 81% celkového objemu penicilinů), který patří mezi peniciliny s rozšířeným spektrem účinku do tzv. skupiny aminopenicilinů. Na spotřebovaných celkových objemech se nejvíce podílí lékové formy pro hromadnou či skupinovou medikaci, avšak významné jsou i spotřeby injekčních přípravků s obsahem této účinné látky.
- 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-laktamázy 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 2016 pak 4,2 % z celkové spotřeby amoxicilinu, což svědčí o jejich stále rozsáhlejšímu používání v praxích malých zvířat. U lékové formy tablet však údaje o celkové spotřebě amoxicilinu v kombinaci s kyselinou klavulanovou 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.
 - Spotřeba intramamárních VLP s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová se dlouhodobě pohybuje přibližně na 0.5% z celkové spotřeby amoxicilinu (data 2010 - 2017).
- Druhým 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, u vybraných i v perorální či injekční lékové formě).

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, ftalylsulfathiazol, 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 zvláště také analyzována), ale jsou využívána pro své vlastnosti z pohledu účinnosti na etiologická agens onemocnění také jako antikocidika.

Následující dvě skupiny antimikrobik **makrolidy** a **diterpeny** (pleuromutiliny) jsou v hmotnostních spotřebách oscilujících v posledních 3 letech okolo 2500 kg ročně, což je způsobeno opět především faktem, že jsou používány v hromadné či skupinové medikaci v lékových formách vodorozpustných prášků či premixů.

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

- Makrolidy tvořily v roce 2016 přibližně 5% celkových spotřeb a 5,5 % v roce 2017
- Pleuromutiliny tvořily v roce 2016 přibližně 6% celkových spotřeb a 6,7 % v roce 2017

Skupina **aminoglykosidů** (zde započítán i spektinomycin) a **fluorochinolonů** jsou posledními skupinami, jejichž spotřeby se pohybují v hmotnostních objemech nad hranici jednoho tisíce kilogramů ročně, nicméně z celkových spotřebovaných antimikrobik tvoří minimální objemy (aminoglykosidy stabilně 4 % a fluorochinolony 2,7 - 3 %, data 2016 a 2017, přepočteno z mg/PCU).

Shrnutí k nejvíce používaným skupinám antimikrobik

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 spotřebovaným 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 (geny beta-laktamáz - *bla*).¹³⁻¹⁵ Tuto informaci potvrzuje rovněž zpráva EFSA¹⁶ a interaktivní vizualizace dat EU i jednotlivých členských států, druhů zvířat a zoonotických/indikátorových bakterií ([AMR data visualisation update 2017](#)), která uvádí, že v mnoha reportujících zemích Evropy byla prokázána vysoká prevalence rezistence k tetracyklinům, sulfamethoxazolu, trimethoprimu a ampicilinu u izolátů *E. coli* pocházejících z výkrmových prasat a telat do jednoho roku věku, přičemž častý výskyt rezistence k těmto látkám odráží intenzivní používání těchto léčiv v daných zemích po mnoho let. Geny kódující

rezistenci k těmto výše uvedeným čtyřem antimikrobikům se také často společně vyskytují na stejném mobilním genetickém elementu (plazmidu), což je spojeno s ko-selekcí rezistence (Příklad: Ko-selekcce 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 některé ze zbývajících třech léčivých látek, společný výskyt genů rezistence ke všem 4 antimikrobikům na jednom mobilním genetickém elementu umožňuje udržování a přenášení i genu rezistence k tetracyklinům).¹⁵

Analýza spotřeb (skupin) antimikrobik s indikačním omezením a kolistinu

S ohledem na významnost skupin antimikrobik, pro něž platí tzv. indikační omezení a nově též pro skupinu polymyxinů (*de facto* kolistinu), jsou detailně analyzována data o spotřebách v rámci těchto skupin, přestože jejich podíl na celkových spotřebách - přepočten přes v mg/PCU) je minimální.

V případě fluorochinolonů podíl této skupiny na celkových spotřebách vyjádřených v mg/PCU činil 2,7 % v roce 2016 (resp 3% v roce 2017), podíl ostatních antibiotik s kritickým významem pro humánní medicínu na celkových objemech v mg/PCU je ještě signifikantně nižší, pro cefalosporiny 3. a 4. generace činil 0,7 % v roce 2016 i v roce 2017, v případě kolistinu klesl podíl 1,4 % zjištěný z dat roku 2016 na 0,9 % v roce 2017.

V rámci Grafu 8 jsou uvedeny trendy ve spotřebách těchto výše komentovaných skupin antimikrobik vyjádřené již v korekci na populaci hospodářských zvířat chovaných v ČR (tedy mg/PCU) za léta 2010 - 2017. Z grafu je patrný zejména:

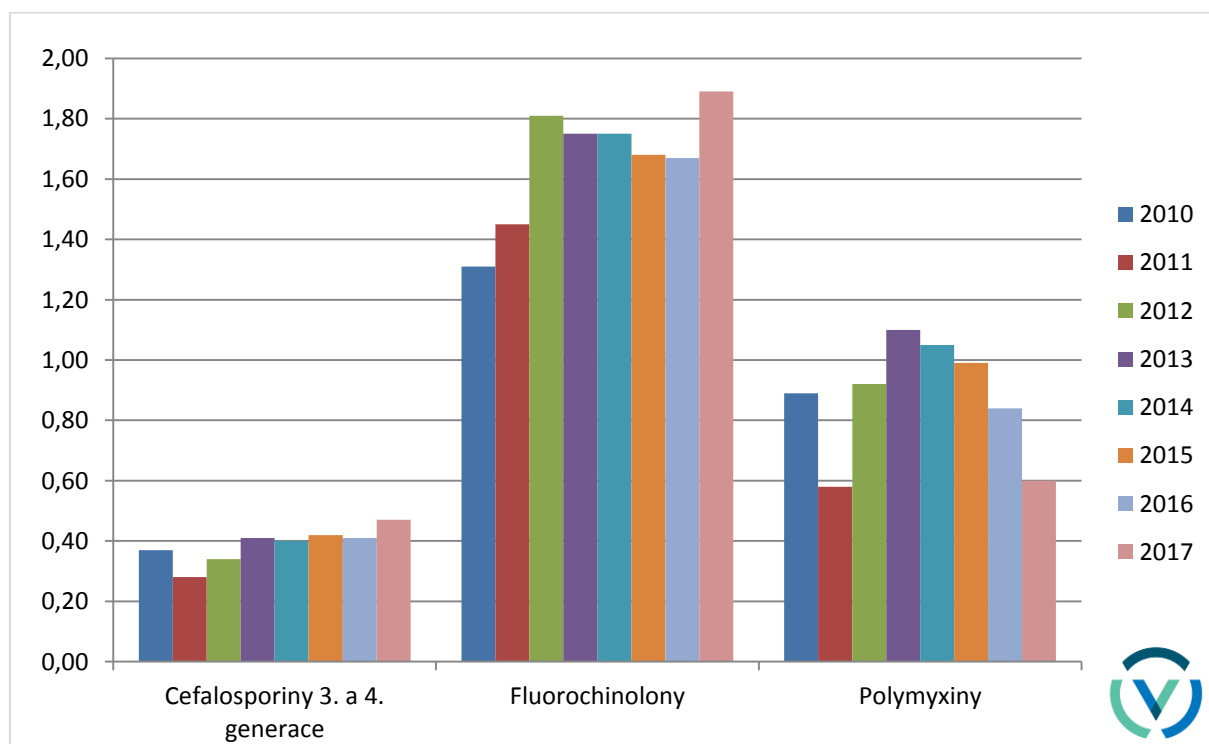
- Trend poklesu spotřeb fluorochinolonů v letech 2012 až 2016, avšak následovaný 11,6 % nárůstem za rok 2017.
- Spotřeby polymyxinů (kolistinu) se v ČR dlouhodobě pohybují na nízké úrovni okolo 1 mg/PCU, po kulminaci spotřeb v roce 2013 (1,1 mg/PCU) došlo do roku 2017 k výraznému poklesu (o 45 %).
- U cefalosporinů 3. a 4. generace od roku 2013 spotřeby oscilují na téměř totožné hladině, nicméně v roce 2017 rovněž vzrostly (meziroční rozdíl je 12,7 %).

Přestože je podíl těchto skupin na celkových spotřebách velmi nízký, je znepokojivé, že došlo k meziročnímu 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.

ČR se rovněž snaží ve spolupráci s chovatelskými svazy nastavit programy kvality potravin, které budou garantovat, že v daném chovu, ani v chovech rodičovských nebyla vůbec, nebo byly za velmi zpřísněného režimu (kdy nelze použít antimikrobika tzv. první volby) byla taková antimikrobika použita.

Graf 8:

Trendy v prodeji cefalosporinů 3. a 4. generace; fluorochinolonů a polymyxinů (= kolistinu) v ČR za období 2010 - 2017 v mg/PCU,



Skupiny cefalosporinů 3. a 4. generace tvořily v roce 2016 (2017) dohromady již 60% (63 %) 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.⁹⁻¹² Proto se jeví jako neodůvodněné podávat např. selatům injekční VLP obsahující ceftiofur při této indikaci. Obdobně by mělo být velmi dobře zvaženo 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.

Jak je patrné z Grafu 7 prozatím se nedaří snížit spotřeby těchto velmi významných látek pro humánní medicínu. 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, nicméně od roku 2012 dochází k postupnému snižování spotřeb, s meziročními stagnacemi (2013/2014 a 2015/2016). Narůstají zejména spotřeby fluorochinolonů a zde pak zejména enrofloxacinu, ale i marbofloxacinu.

Z údajů z kvalifikovaných odhadů/doložených dat ke stratifikaci spotřeb je patrné, 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 stále klesají (2010 - 2017: pokles o 13 %).¹⁷

Zvyšuje se však také spotřeba marbofloxacinu - na český trh nastoupilo několik nových generických přípravků obsahujících tuto účinnou látku.

Na tomto místě 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 mikroorganismus, 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 rezistencí k enrofloxacinu.⁹⁻¹² V rámci řízení přezkumu (referral) bylo proto v CVMP stanovisku¹⁸ 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 intenzivně hledat vhodná opatření, která sníží potřebu použití těchto antimikrobik.

Pokud do budoucna bude vůbec zachována možnost použití enrofloxacinu u potravin 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.).

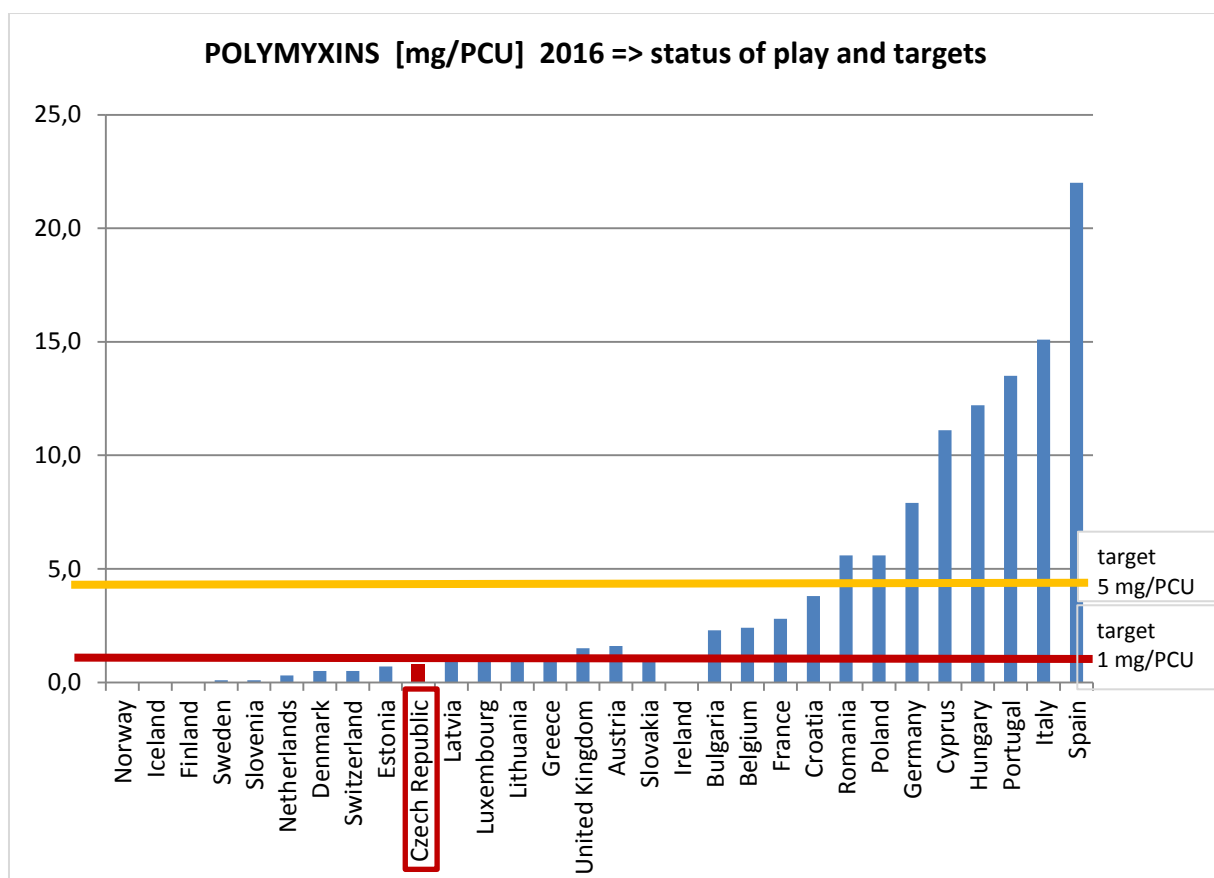
Přestože další dvě skupiny látek s indikačním omezením, ansamyciny a vybrané aminoglykosidy (gentamicin a kanamycin), tvoří jen zlomek celkových spotřeb antimikrobik, u skupiny **aminoglykosidů** - při pohledu na jednotlivé substance - spotřeba gentamicinu i kanamycinu víceméně stagnují, ale u **ansamycinů** se spotřeba (která je k celkovým objemům veterinárních antimikrobik zanedbatelná) signifikantně zvýšila (2010 - 2012: nárůst až o 96 %, nicméně následné roky 2012 - 2017 již spotřeba dále neroste a udržuje se na hladině 0,1 % celkových spotřeb antimikrobik (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 antimikrobikum/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, jak je patrné z Grafu 9, je míra používání ve srovnání s většinou dalších států EEA velmi nízká. V návaznosti na Graf 8 výše uvádíme i podrobné údaje o razantním snížení (o 45 %) již dosti nízkých spotřeb kolistinu v ČR za období 2013 až 2017 (vyjádřeno z přepočtu přes mg/PCU). EU definovala cíl snížit spotřeby kolistinu pod 1 mg/PCU. Dle údajů z ústních sdělení na konferencích v roce 2018/2019 však řada států s velmi vysokými spotřebami kolistinu učinila velmi razantní opatření a spotřeby dramaticky snížila (oficiální data ESVAC pro všechny EEA státy za rok 2017 a 2018 však nebyla doposud publikována).

Tabulka 7: Vývoj spotřeb polymyxinů (kolistinu) ČR, data v mg/PCU 2013 - 2016

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	Pokles 2013-2017
mg/PCU	1,10	1,05	0,99	0,84	0,60	45 %

Graf č. 9 Porovnání spotřeb polymyxinů (převážně kolistinu) EEA 2016 [mg/PCU].
Modifikováno dle ESVAC¹



Shrnutí k antimikrobikům s indikačním omezením

Používání výše uvedených skupin antimikrobik s indikačním omezením by mělo být do budoucna ve veterinární medicíně výrazně sníženo.

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, a proto se naučit s těmito látkami velmi obezřetně zacházet v humánní i veterinární medicíně.

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 intenzivních chovů zvířat.

U cefalosporinů 3. a 4. generace i u fluorochinolonů je potřeba velmi intenzivně hledat preventivní nástroje, které budou minimalizovat použití těchto látek i při vědomí vyšší finanční náročnosti, která by však mohla být kompenzována tím, že chovy, kde tyto látky nebudou používány, budou moci toto deklarovat jako přidanou hodnotu kvality jimi produkovaných zvířat a potravin s možností uplatnit požadavek na vyšší cenu potravin ze zvířat/chovů, kde nejsou tato kriticky významná antimikrobika s indikačním omezením používána. Odpovědná antibiotická politika v každém z chovů (včetně neimportování zvířat z chovů, kde jsou tato antimikrobika používána, či je vysoká míra rezistence) může přispět k zachování účinnosti těchto významných antibiotik pro další desetiletí.

V případě kolistinu je potřebné alespoň udržet trend nízkého používání v chovech v ČR a připravit se na nutnost přestat používat oxid zinku ve formě VLP v chovech prasat, který souvisí s rozhodnutím EK a situaci řešit jinými preventivními opatřeními a prostředky, než je podání antimikrobik.

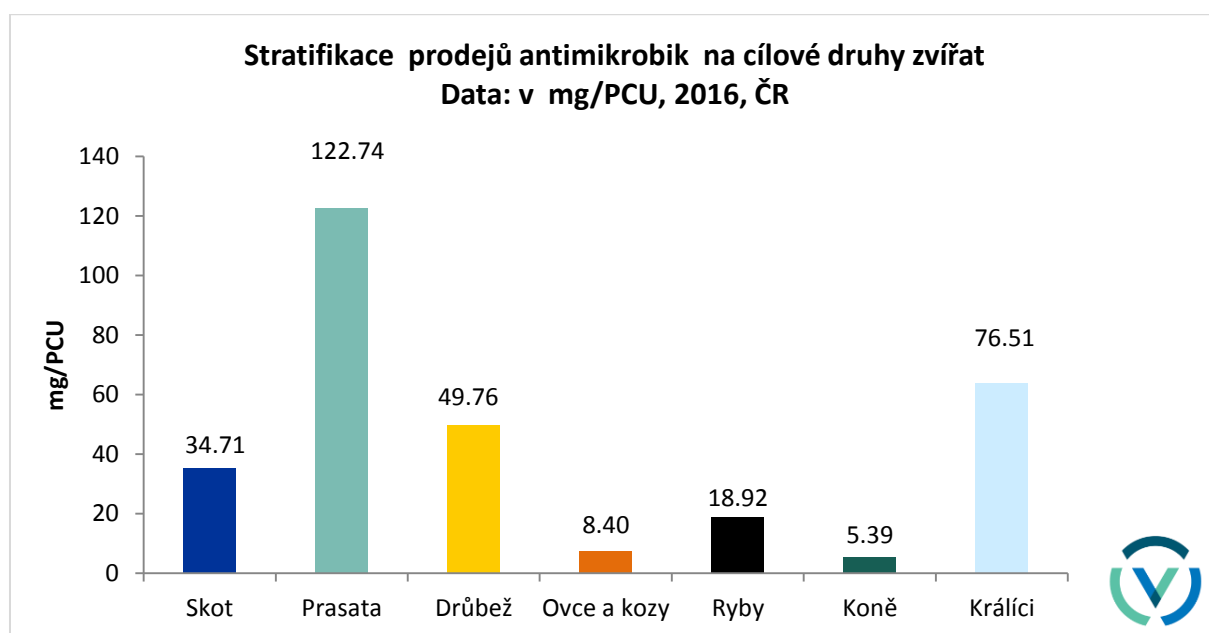
Analýza dat z pilotního projektu stratifikace prodejů na cílové druhy zvířat

Jak již bylo uvedeno v úvodu zprávy s daty o prodejkách z roku 2016 byl vypracován kvalifikovaný odhad stratifikující spotřeby antimikrobik u potravin produkujících zvířat, u kterých máme k dispozici i data o počtech zvířat z EUROSTAT, TRACES či národních statistik.

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.

V grafu 10 je uveden **odhad spotřeb vztahovaný na biomasu/populaci** pro cílové druhy skot, prasata, drůbež, ovce a kozy, ryby, koně a králíky. Pro lepší představu a pochopení grafu je vhodné se zabývat také daty o podávaných lékových formách (viz graf 11), kdy lze obecně říci, že druhy zvířat medikované prostřednictvím krmiva, ať již medikovaného premixem, nebo smíchaného s VLP v lékové formě perorálního prášku, spotřebovávají největší množství léčivých látek (vychází to i z faktu, že tyto lékové formy ve většině případů potřebují podávat léčivou látku ve vyšší dávce na kg živé hmotnosti než např. VLP injekční). Další formou hromadné medikace je medikace pitné vody, častá je rovněž medikace mléka/mléčné náhražky - opět je presumpcí vyšších objemů spotřebovaných antimikrobik. Vzhledem k tomuto faktu pak vychází dle stratifikovaných dat nejvyšší spotřeby u prasat, králíků, drůbeže a skotu (resp. perorálně podávané u neruminujících telat).

Graf 10: Stratifikace spotřeb (z celkového množství prodaných VLP odpovídajících lékových forem a způsobu podání) na jednotlivé druhy hospodářských zvířat ČR - 2016 [mg/PCU].



Spotřeby medikovaných premixů

Spotřeby antimikrobik, antiparazitik a oxidu zinečnatého v lékové formě premix určené k zamíchání do krmných směsí vykazovaly následující vývojové trendy:

- v období 2010 - 2017 došlo k výraznému poklesu celkových hmotnostních objemů spotřeb premixů obsahujících antimikrobika o 73,3 %,
- k meziročnímu poklesu (2016 - 2017) celkových objemů u všech reportovaných antibiotik (s výjimkou nárůstu spotřeb VLP - premixů obsahujících amfenikoly (florfenikol), tetracykliny a kombinaci sulfonamid/trimethoprim).

Trend poklesů spotřeb medikovaných premixů koreluje s celkovým evropským trendem, kdy se spotřeba léčiv určených pro hromadnou/skupinovou medikaci spíše přesouvá do oblasti registrovaných veterinárních léčivých přípravků určených pro medikaci pitné vody a data v této kategorii je tedy opět nutno uvádět v celkovém kontextu spotřeb všech lékových forem, které lze použít k medikaci většího počtu zvířat.

Rovněž se na signifikantním dlouhodobém poklesu spotřeby této lékové formy podílí jistě také snížení počtu hospodářských zvířat - zejména prasat (2010 - 2017 snížení o 20 %)¹⁷.

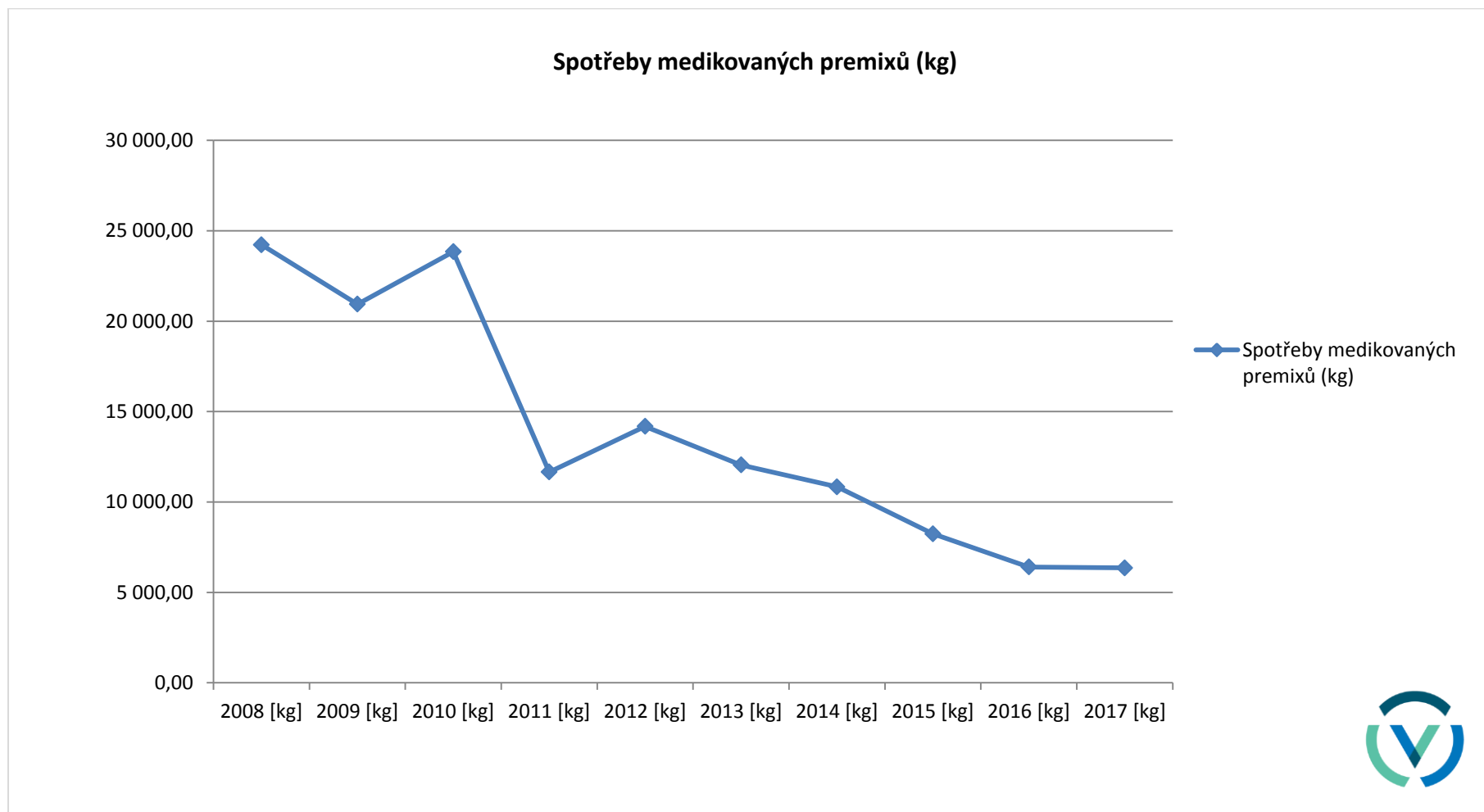
Přestože došlo k razantnímu snížení, premixy stále patří mezi specifickou a indikativní složku celkových spotřeb antimikrobik a to z důvodu, že je zde velmi významná míra profylaktického podání, které by nicméně do budoucna mělo být razantně minimalizováno a postupně, i v návaznosti na **zákaz preventivního podání antibiotik**, jak je definován a upraven novými legislativními předpisy EU v oblasti VLP a medikovaných krmiv, zcela vyfázováno.

Tabulka 8:**Trendy spotřeb medikovaných premixů obsahujících antibiotika a chemoterapeutika ČR (2008 - 2017, kilogramy):**

	2008 [kg]	2009 [kg]	2010 [kg]	2011 [kg]	2012 [kg]	2013 [kg]	2014 [kg]	2015 [kg]	2016 [kg]	2017 [kg]
Amfenikoly	138,03	62,61	171,76	28,36	45,80	42,16	17,80	81,60	3,00	4,10
Aminoglykosidy ²	0,00	43,39	36,50	31,39	73,48	47,65	42,28	42,50	32,05	14,56
Pleuromutiliny	1 345,83	1 288,89	1 412,89	881,15	692,23	738,37	813,40	656,76	558,75	444,66
Linkosamidy	170,77	109,28	56,30	81,99	163,06	55,57	42,83	52,60	35,05	14,57
Makrolidy	3 029,65	2 081,99	2 111,36	1 575,29	1 465,39	1 551,85	1 402,98	1 306,70	1 315,10	1 275,18
Penicilinová	3 811,41	3 433,39	7 443,05	2 452,98	3 301,02	3 195,57	2 244,55	1 781,90	1 082,50	1 050,05
Polypeptidy	171,49	135,23	180,37	124,39	356,63	303,43	251,67	149,23	100,17	62,00
Tetracykliny	10 293,58	8 349,23	8 861,79	4 172,72	5 669,45	3 892,17	3 554,85	2 762,50	2 169,15	2 275,36
(Fluoro)Chinolony	2,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sulfonamidy	5 261,25	5 435,62	3 293,38	2 030,50	2 096,90	1 907,59	2 090,70	1 189,20	931,20	1 031,80
Trimetoprim ³	NA	NA	273,62	273,60	315,20	310,92	375,24	213,60	179,24	182,76
Celkem⁴	24 224,45	20 939,63	23 841,00	11 652,38	14 179,16	12 045,28	10 836,30	8 236,59	6 406,21	6 355,04

²aminoglykosidy včetně spektinomycinu³trimethoprim (VLP v kombinaci se sulfonamidy, do roku 2010 zvlášť nesledován)⁴celkové spotřeby jsou zakalkulovány do úplných celkových spotřeb všech VLP

Graf 12: Trendy spotřeb medikovaných premixů obsahujících antibiotika a chemoterapeutika ČR (2008 - 2017, kilogramy):

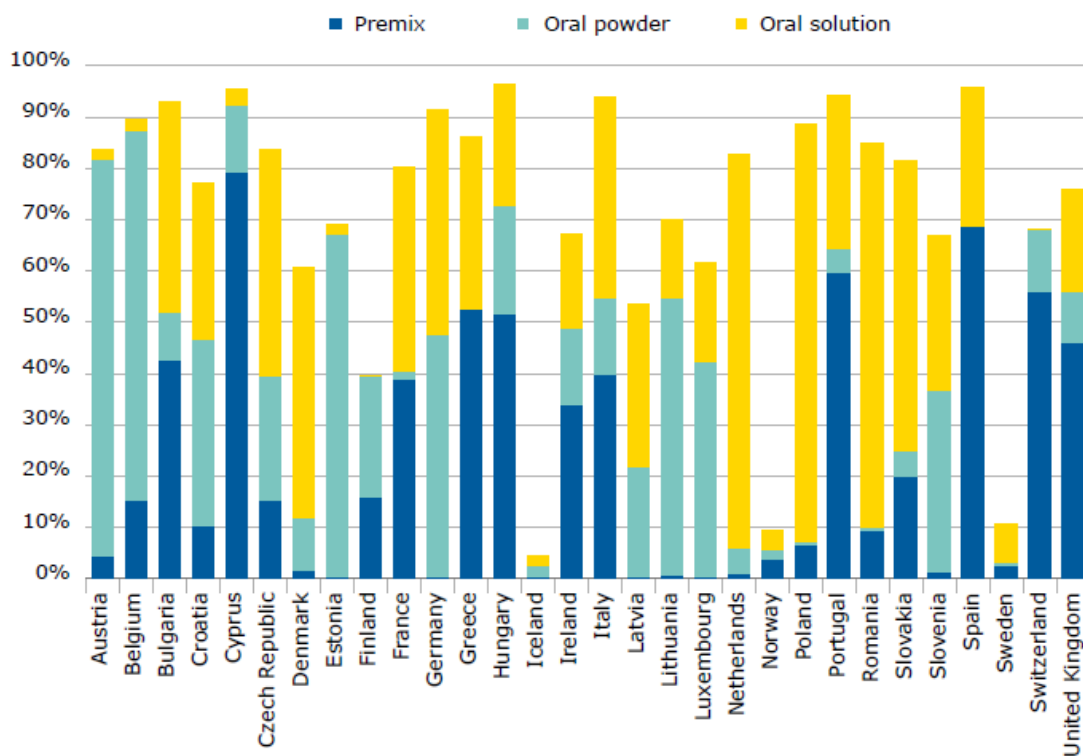


Na níže uvedeném Grafu 13 (převzatém ze zprávy ESVAC¹) je dobře patrné rozvrstvení používání VLP pro medikaci skupin zvířat/hromadnou medikaci, včetně postavení ČR.

Jak již bylo uvedeno výše ve zprávě, medikace pomocí premixů je v řadě případů zacílena jako profylaktické/metafylaktické podání v chovech. To lze dát do souvislosti i se skutečností, že státy s enormně vysokými spotřebami medikovaných premixů (CY, HU, ES, PT, IT) často rovněž figurují jako státy s nejvyššími celkovými spotřebami antimikrobik. Jako příklad, kde, dle uváděných oficiálních dat, dramaticky snížili celkové spotřeby antimikrobik lze uvést NL, ve kterém za poslední léta došlo i k dramatickému snížení spotřeb medikovaných premixů.

Forma medikovaného premixu stále má své místo v medikaci zvířat (především prasat), ale mělo by být omezováno především medikování skupin/chovů s odůvodněním profylaxe. Při léčebném podání perorálního VLP se více směřuje k podání medikovanou pitnou vodou i z důvodu jejího příjmu zvířaty, která mají v důsledku onemocnění snížený příjem krmiva. Pokud dojde i ke snížení příjmu vody, měla by zvířata být léčena, kde je to možno, injekčními VLP.

Graf 13. Srovnání spotřeb premixů vs. ostatní perorální lékové formy, země EEA, data 2016 (mg/PCU), zdroj ESVAC.¹



Budoucnost systému

Nejen z důvodu platnosti a právní závaznosti nové evropské legislativy - Nařízení 6/2019 (povinné pro členské státy stran sběru dat o prodeji a používání antimikrobik v léčivých přípravcích podávaných zvířatům), bude potřebné se soustředit na zajištění maximální funkčnosti a praktičnosti, stejně jako validity získávaných dat ze stávajícího systému prodeje a z nově budovaných subsystémů sběru dat o používání.

Bude nezbytná inovace systému sledování prodeje. Především zlepšení/dobudování interface a softwarové sladění databáze ÚSKVBL a systémů distributorů/mícháren medikovaných krmiv.

Velkou a významnou změnou však bude tvorba systému sledování používání antimikrobik z úrovně farem. Velmi náročné finančně i personálně bude vytvoření, zprovoznění a údržba takových systémů zejména v prvních letech jejich fungování. Ať již bude nový systém využívat softwarů, kde budou hlavní roli hrát data získaná od chovatelů, či systémů (např. e-receptu), kde bude data odevzdávat veterinární lékař, bude to znamenat potřebu vytvoření nových software, zaškolení a přesvědčení účastníků o smysluplnosti odevzdávání takovýchto dat. Mělo by se rovněž velmi zodpovědně dohodnout, obdobně, jako tomu bylo doposud u dat o celkových prodeji, kdo a jak bude mít kompletní detailní data k dispozici, aby nemohlo dojít k jejich zneužití. Také je potřebné dobře rozvážit, jaká data a jak přesně využitelná je potřebné sbírat a poskytnout zpětnou vazbu především českým chovatelům a veterinárním lékařům, případně vědecko-výzkumným pracovištím k dalšímu odbornému využití se zaměřením na racionální a zodpovědné použití antimikrobika vědecké analýzy a studie např. i ve vztahu k bezpečnosti pro životní prostředí.

Jak je nastíněno výše, bude zde nutnost finančních, expertních i časových investic všech zúčastněných subjektů. ÚSKVBL je toho názoru, že tento vklad by bylo vhodné zúročit nejen ve vztahu, že budou k dispozici data o používání antimikrobik (k hlášení do EU), ale že data mohou posloužit i k managementu zdraví stád a hejn a takovým způsobem, aby mohla být benefitem i pro každodenní praxi chovatelů a veterinárních lékařů.

Rovněž využití dat jako signálu konzumentovi tuzemských potravin, že používání antimikrobik je v české produkci pod pečlivým dozorem samotných chovatelů a veterinárních lékařů, ale i státního dozoru, může tvořit přidanou hodnotu systémů. Pokud se následně podaří spotřeby antimikrobik dostat na minimální množství skutečně potřebná pro zachování zdravých zvířat a tomuto stavu bude věnována náležitá propagace, bude snad možno říci, že dané investice do systémů sledování spotřeb budou mít určitou návratnost jak z pohledu zdraví lidí a zvířat, tak částečně ekonomického, ale i z pohledu udržitelnosti tuzemské produkce hospodářských zvířat odpovídající kvalitativní úrovní.

Proto by měl být zvažován vývoj a implementace systémů na úrovni produkčních jednotek (hospodářství), které umožní sledovat celkovou spotřebu VLP (nejen antimikrobika, ale např. i vakcíny, NSAID, antiparazitika a další) tak, aby bylo možno vhodně řídit zacházení s léčivými v návaznosti na:

- zdravotní stav zvířat,
- indikace, kdy byly léky použity (k následným odborným analýzám k frekvenci indikací a možnosti minimalizace výskytu indikací vyžadujících časté podání antimikrobik, ekonomické ztráty apod.),

- provázanost dat o používání antimikrobik na dané farmě se stavem citlivosti a rezistence k antimikrobikům (ideálně přímo z odběrů vzorků na dané farmě), případně srovnáním s výsledky u patogenů vyvolávající onemocnění zvířat/indikátorů na národní úrovni (včetně zohlednění dopadů AMR či přenosu genů rezistence z pohledu veřejného zdraví),
- počty a produkční kategorie ošetřených zvířat nejen jako denominátor indikující míru spotřeby antimikrobik, ale i jako faktor sledující prosperitu farmy (např. počty narozených vs. odchovaných selat)
- řízení rizik pro životní prostředí.

Do budoucna by systém sledování používání na úrovni produkčních jednotek rovněž mohl představovat nástroj napomáhající vytváření chovů se sníženým používáním antimikrobik nebo nepoužíváním antimikrobik s kritickým významem pro humánní medicínu, při udržení dobrého zdravotního a produkčního stavu zvířat vedoucího k udržitelné, zdravotně nezávadné a kvalitativně lepší úrovni produkce potravin.

Data o celkových spotřebách by v širším měřítku měla napomoci sestavit vhodnou lékovou politiku státu, zatímco data o používání na hospodářstvích spolu s dalšími informacemi (např. o výskytu původců onemocnění a jejich citlivosti k antimikrobikům a vývoji rezistence, spolu se sledováním dalších vhodných ukazatelů stran zdravotního i produkčního stavu chovu) by měla sloužit k racionalizaci léčby všemi VLP s důrazem na obezřetné používání antimikrobik přímo v chovech či u produkčních kategorií zvířat.

Závěr

Cílem publikování komentovaného přehledu spotřeb (prodejů) antimikrobik na národní úrovni je zvýšení povědomí o rozsahu používání veterinárních antimikrobik v České republice. Přehled, díky stabilní formě zpracování dat, poskytuje solidní základ pro validní zhodnocení trendů. Zároveň by měla tato zpráva být i upozorněním - pobídkou k maximálně zodpovědnému podávání antimikrobik a snížení potřeby a následně i spotřeby především v oblasti antibiotik s kritickým významem pro humánní medicínu (zejména cefalosporiny 3. a 4. generace a fluorochinolony).

Autoři zprávy upozorňují na potřebu vnímat zprávu jako celek i se všemi doporučeními a komentáři a apelují na ty, kteří by chtěli určitá data ze zprávy vyjmout a izolovaně použít, aby data prezentovali v celkovém kontextu, případně konzultovali s autory sdělení.

Do budoucna se předpokládá detailnější sledování údajů o používání u koncových uživatelů - tedy přímo v chovech zvířat a provázání na lokální (epidemiologicky související) data k AMR tak, aby bylo možno používání antibiotik ještě lépe zacílit.

Poděkování:

Autoři děkují kolegům z praxe (distribuční firmy, mícháreny medikovaných krmiv) za mnohaletou spolupráci. Autoři rovněž velmi děkují za spolupráci kolegům, kteří pomohli doplnit/upřesnit data v rámci pilotního projektu ke stratifikacím prodejů na species zvířat.

Literatura:

1. EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2018. (EMA/275982/2018). 2018. [Cit. dne 9.6. 2019]; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf
2. 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 9.6. 2019]; URL: http://www.szu.cz/uploads/documents/NAP/AP_NAP/2019/usneseni_vlady_AP_NAP_2019_2022.pdf
3. Akční plán Národního antibiotického programu České republiky (AP NAP) na období 2019-2022, 2019. [Cit. dne 9.6. 2019]; URL: http://www.szu.cz/uploads/documents/NAP/AP_NAP/2019/AP_NAP_2019_2022_textova_cast.pdf
4. Akční plán Národního antibiotického programu České republiky (AP NAP) na období 2019-2022 - Realizační opatření AP NAP, 2019. [Cit. dne 9.6. 2019]; URL: http://www.szu.cz/uploads/documents/NAP/AP_NAP/2019/AP_NAP_2019_2022_tabulkovacast.pdf
5. OIE Annual report on the use of antimicrobial agents in animals: First report. 2016. [Cit. dne 9.6. 2019]; URL: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Survey_on_monitoring_antimicrobial_agents_Dec2016.pdf
6. OIE Annual report on the use of antimicrobial agents in animals: Second report. 2017. [Cit. dne 9.6. 2019]; URL: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_2.pdf
7. OIE Annual report on the use of antimicrobial agents in animals: Third report. 2018. [Cit. dne 9.6. 2019]; URL: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_3.pdf
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Principles for ensuring the confidentiality of data supplied to the European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Agent Consumption (ESVAC) project. EMA/327935/2010-Rev.1. 2016. [Cit. dne 9.6. 2019]; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500104214.pdf
9. STÁTNÍ VETERINÁRNÍ SPRÁVA. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů. [Informační bulletin č. 4/2017], 2017. [Cit. dne 19. 1. 2018]; URL: <https://www.svscr.cz/narodni-program-sledovani-rezistenci-k-antimikrobikum-u-veterinarne-vyznamnych-patogenu/>.

10. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů, za rok 2017- část I. 2018. [Cit. dne 9.6 2019]; URL: https://www.svujihlava.cz/intranet/publikace/Zprava_cast_I_NAP_2017.pdf
11. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů, za rok 2017- část II. 2018. [Cit. dne 9.6 2019]; URL: https://www.svujihlava.cz/intranet/publikace/Zprava_cast_II_NAP_2017.pdf
12. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů, za rok 2018. 2019. [Cit. dne 9.6 2019]; URL: <https://www.svscr.cz/narodni-program-sledovani-rezistenci-k-antimikrobikum-u-veterinarne-vyznamnych-patogenu-2018/>
13. M. DOLEJSKA, D. SENK, A. CIZEK, J. RYBARIKOVA, O. SYCHRA, I. LITERAK. Antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolates in cattle and house sparrows on two Czech dairy farms. *Research in Veterinary Science* 2008, 3: 491-494.
14. I. LITERAK, M. DOLEJSKA, J. RYBARIKOVA, A. CIZEK, P. STREJCKOVA, M. VYSKOCILOVA, M. FRIEDMAN, J. KLIMES. Highly variable patterns of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolates from pigs, sympatric rodents, and flies. *Microbial Drug Resistance* 2009, 3: 229-237.
15. M. DOLEJSKA, E. DUSKOVA, J. RYBARIKOVA, D. JANOSZOWSKA, E. ROUBALOVA, K. DIBDAKOVA, G. MACECKOVA, L. KOHOUTOVA, I. LITERAK, J. SMOLA, A. CIZEK. 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.
16. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *EFSA Journal* 2017, 2.
17. ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Vývoj stavů hospodářských zvířat v letech 1987 až 2016. [Cit. dne 1. 2. 2018]; URL: <https://www.czso.cz/documents/10180/36741279/2701421601.pdf/6297f435-e95a-44fc-9daa-bea4bfcd5afd?version=1.0>.
18. Questions and answers on use of enrofloxacin-containing veterinary medicines administered via drinking water to chickens and turkeys - Follow-up assessment after the referral under Article 35 of Directive 2001/82/EC (EMEA/V/A/089). 2018. [Cit. dne 9.6 2019]; URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/referrals/veterinary-medicines-containing-enrofloxacin-be-administered-drinking-water-chickens-andor-turkeys>