



# SPOTŘEBA ANTIMIKROBIK VE VETERINÁRNÍ MEDICÍNĚ

DETAILNÍ KOMENTOVANÉ SROVNÁNÍ TRENDŮ  
VE SPOTŘEBÁCH ANTIMIKROBIK  
V ČESKÉ REPUBLICĚ

# SPOTŘEBA ANTIMIKROBIK VE VETERINÁRNÍ MEDICÍNĚ V ČR:

## DETAILNÍ KOMENTOVANÉ SROVNÁNÍ TRENDŮ VE SPOTŘEBÁCH ANTIMIKROBIK 2010 - 2018

*Lucie Pokludová*

*Lenka Maxová*

*Jana Wojtylová*

*Jiří Bureš*

**Doporučená citace:**

ÚSKVBL (2020) Spotřeba antimikrobik ve veterinární medicíně v ČR: Detailní komentované srovnání trendů ve spotřebách antimikrobik 2010-2018, p. 1 – 48, [www.uskvbl.cz](http://www.uskvbl.cz)

## Úvod

Veterinární léčivé přípravky jsou zásadní pro zdravotní péči o zvířata. Používání těchto přípravků má však své potenciální dopady i do oblasti zdraví člověka a do jisté míry může ovlivnit i zátěž životního prostředí. Nejčastěji se o rizicích spojených s používáním veterinárních léčivých přípravků (VLP) hovoří v souvislosti s hospodářskými zvířaty, neboť spotřeby VLP u nich, alespoň, co se týká hmotnostních objemů, převažují nad spotřebami u zvířat v zájmovém chovu. Možná rizika pro zdraví lidí jsou nejčastěji spojována s potenciálním výskytem reziduí léčiv podaných zvířatům, případně v souvislosti s dopady na rozvoj a šíření rezistence k antimikrobikům. V rámci České republiky má oblast veterinárních léčiv, včetně lékové politiky zahrnující i oblasti regulace léčiv po stránce kvality, bezpečnosti a účinnosti dlouhodobou tradici, která zahrnuje také důsledné sledování spotřeb veterinárních léčivých přípravků všech skupin. Rovněž tak se orgány státní správy starají o sledování reziduí VLP i rezistencí k antimikrobikům. Vše je s cílem, aby potraviny živočišného původu tuzemské provenience, které přicházejí na stůl konzumentů, byly (při dodržování všech dalších zásad hygieny při dalším zpracování potravin) bezpečné.

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, od roku 2005 jsou následně dostupná data o trendech spotřeb veterinárních antimikrobik za českou republiku i v rámci Evropského systému sledování s potřeb veterinárních antimikrobik (ESVAC).

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 potraviny produkujících zvířat se má jednat o sledování dat o používání léčivých přípravků obsahujících antimikrobika na úrovni hospodářství. U majoritních druhů potraviny produkujících zvířat (prasata, skot, drůbež) bude povinné sledování údajů o veškerém použití antimikrobik zavedeno ve všech chovech od 1. ledna 2023 (s hlášením do evropské databáze nejpozději do září 2024). U dalších druhů potraviny produkujících zvířat pak od 1. ledna 2026 (s hlášením do evropské databáze do poloviny roku 2027). Také u zvířat v zájmovém chovu výše uvedená evropská legislativní norma ukládá do budoucna od 1. ledna 2029 (s hlášením do evropské databáze do poloviny roku 2030) začít shromažďovat a vykazovat přesné používání antimikrobik. Do budoucna budou sledování hlášení podléhat nejen veterinární, ale i humánní léčivé přípravky (HLP) použité u zvířat. I u zvířat za specifických legislativou definovaných podmínek totiž mohou být výjimečně podány HLP a to především z důvodu zabránění utrpení zvířete.

## 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 prodejích 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 2018: „Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018“; Trends from 2010 to 2018 - Tenth ESVAC report<sup>1</sup>, je dostupná zde:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_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.

V současnosti se navíc budou muset členské státy EU vyrovnat s nově publikovanou Strategii F2F, jelikož 20. května 2020 bylo Evropskou komisí (EK) zveřejněno *Sdělení Komise Strategie „Od zemědělece ke spotřebiteli“ (From farm to Fork (F2F))*, deklarované jako cílící na spravedlivé, zdravé a ekologické potravinové systémy. Daná Strategie F2F 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 antimikrobiálních 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 se očekává, že EK vydá doporučení adresované jednotlivým členským státům ve všech oblastech řešených strategií F2F včetně snížení prodeje antimikrobik.

Následně Strategii byl vydán (19. Října 2020) i dokument *Závěrů Rady ke Strategii Od zemědělece 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 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 systému 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. 75<sup>2</sup> schválený, Akční plán Národního antibiotického programu České republiky na období 2019 - 2022<sup>3</sup> spolu s definovanými realizačními opatřeními<sup>4</sup>, která také pokrývají budoucí nastavení systémů sledování prodeje a spotřeb antimikrobik v humánní a veterinární oblasti. V současnosti, nejen v návaznosti na implementaci nového nařízení o VLP (2019/6/EC), je také připraven návrh novely zákona o léčivech.

## 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 antimikrobiálních látek používaných jako stimulanty růstu - což se prozatím stále děje v řadě zemí mimo EU). Na webu OIE jsou k dispozici zprávy již ze čtyř fází projektu.

První fáze - zpráva publikována 2016 (s daty 2014)<sup>5</sup>:

[http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/AMR/Survey\\_on\\_monitoring\\_anti\\_microbial\\_agents\\_Dec2016.pdf](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)<sup>6</sup>:

[http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/AMR/Annual\\_Report\\_AMR\\_2.pdf](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)<sup>7</sup>:

[http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/AMR/Annual\\_Report\\_AMR\\_3.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_3.pdf)

Čtvrtá fáze - zpráva publikována 2020 (s daty 2017, případně vybranými daty za rok 2018)<sup>8</sup>:

[https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/A\\_Fourth\\_Annual\\_Report\\_AMU.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/A_Fourth_Annual_Report_AMU.pdf)

Česká republika pravidelně každoročně 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 2018 do systému poskytlo data, která jsou využita k vyčíslení spotřeb:  
celkem **119 subjektů (92 distributorů a 27 výrobců medikovaných krmiv)**

Jsou získávány údaje o prodeji jednotlivých balení všech VLP (která jsou identifikována pomocí unikátních kódů balení). V případě premixů jsou kompletována data o kvantitě konkrétního VLP (zde medikovaného premixu) zamíchaného do medikovaného krmiva určeného pro hospodářská zvířata. Systém 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 prodeje 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.

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 - 2018 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. 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 spotřebována 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. Přesto však se domníváme, že fakt, že nadále nejsou tato data zahrnuta na národní úrovni do celkových publikovaných přehledů, snižuje 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. V přípravě je analýza míry používání HLP a VLP pro zvířata v zájmovém chovu na národní úrovni, která by lépe a komplexněji reflektovala danou situaci právě v oblasti používání antimikrobik u této skupiny zvířat. Právě zvířata v zájmovém chovu, jež jsou mnohdy ve velmi těsném kontaktu se svými majiteli, a vyšší míra používání antimikrobik u nich, mohou představovat nezanedbatelné riziko přenosu a šíření jak bakterií (včetně těch se zoonotickým potenciálem), tak rezistencí.

Do budoucna budou tato data dle 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) sbírána a analyzována i na evropské úrovni. Bylo odsouhlaseno, že všechny členské státy počínaje vstupem v účinnost článku 57 nařízení o VLP 2019/6/EC 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. Také další VLP, které mohou mít roli v oblasti prevence, nebo mírnění příznaků onemocnění (používání samostatně nebo s antimikrobiky) a trendy jejich používání jsou sledovány a vyhodnocovány jako parciální publikace (imunomodulátory, NSAID, enzymatické VLP, VLP charakteru neantimikrobních intramammárních zátek).

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 obsahující antibiotika 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). V brzké budoucnosti se ale upraví a bude sledováno skutečně jako báze antimikrobik v daných VLP.

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 (které odpovídají i celkovým pdf verzím jednotlivých zpráv vyvěšeným na webových stránkách EMA).

## Komentář k interpretaci dat

V rámci komplexního chápání statistik o prodeji 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, koňovíti) 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<sup>1</sup> 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.

Stran srovnávání dat je potřebné **vždy zvažovat účel a výstupy** takových srovnání. Je také naprosto zásadní okomentovat možné slabiny a limity srovnání. Pokud se soustředíme na farmakologické skupiny antimikrobik a místo, jaké zaujímají 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 rovněž 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. Je nutno zvážit i povahu různých složek životního prostředí. V rámci půdy velmi záleží na typu půd a jejich fyzikálně/chemických charakteristikách. Situace je rovněž jiná v povrchových, a v případě průsaku, i podzemních vodách. Navíc rovněž část prodaných balení může zůstat nespotřebována 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). Pro úplnost je potřebné dodat, že součástí dokumentace, která je odborně hodnocena v průběhu procesu registrace a obsahuje části věnované kvalitě, bezpečnosti a účinnosti, jsou hodnoceny nejen kladné stránky a přínosy nového veterinárního léčivého přípravku, ale i jeho rizika. U VLP obsahujících antimikrobika se **hodnotí rizika pro životní prostředí, rizika z pohledu bezpečnosti pro konzumenta potravin živočišného původu** (pokles reziduí antibiotika pod hladinu považovanou za bezpečnou ve tkáních (maso, ledviny, játra, tuk, případně tuk a kůže v přirozených proporcích) a produktech (mléko a vejce) léčených zvířat, u nichž musí být dodržena tzv. ochranná lhůta od použití do porážení či použití produktů ke konzumu. Mezi produkty je řazen také med, ale zde nutné poznamenat, že v ČR není povoleno používat k ošetření včelstev antibiotika. Další hodnocenou částí je část předklinická a klinická, kde kromě vlastní účinnosti daného antimikrobika je rovněž kriticky hodnocen **vliv na rozvoj a šíření rezistence** a vymezeny podmínky použití daného VLP, které by v praxi měly být v maximální možné míře respektovány.

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 také celkovou délku podání v rámci různých léčebných režimů), 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 prodejích 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 posoudit.

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 ESVAC<sup>8</sup> 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.

Ústav také prozatím nepřistoupil na zveřejňování dat o prodejích jednotlivých VLP, mimo jiné také z důvodu, že veterinární sektor se odlišuje od sektoru humánního. Jedná se především o hrazení léčiv soukromými subjekty, ale i o velikost trhu a možnosti kompetice, které by měly být chráněny.

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 - 15). 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:

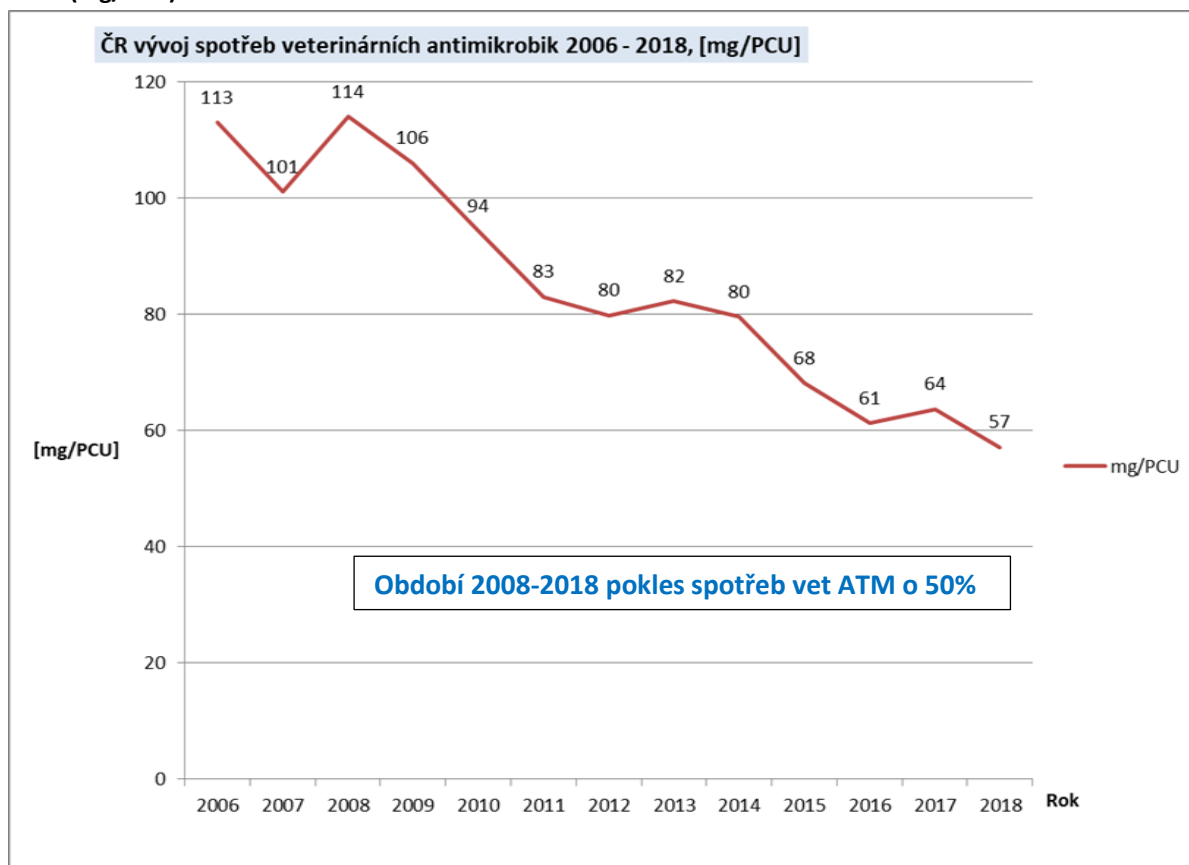
Níže uvedená tabulka a graf jsou bilancí vývoje spotřeb VLP obsahujících antimikrobika za léta **2006 - 2018**. Pro přehlednost je v grafu vizualizována poslední **dekáda** tj. období **2008 – 2018**, kdy za toto **desetileté období** došlo ke **snížení spotřeb veterinárních antimikrobik o 50%**. S ohledem na jistou míru srovnání s dalšími státy EU 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** v roce 2018. Bylo by vhodné uvést, že 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 s ČR (57 mg/PCU) sousedících či blízkých mělo v roce 2018 přibližně trojnásobně vyšší spotřeby antimikrobik Polsko (167,4 mg/PCU) a Maďarsko (180,6 mg/PCU), dále Německo se spotřebou 88,4 mg/PCU mělo v roce 2018 spotřeby přibližně 1,5 násobně vyšší. Naopak Rakousko (50,1 mg/PCU) a Slovensko (49,3 mg/PCU) měly v daném období spotřeby mírně nižší. Tato srovnání vztahovaná k datům za rok 2018 však nesmějí být citována bez souvislostí.

Spotřeby mohou být ovlivněny především stratifikací populací zvířat, systémem hospodářství (velká vs malá, typ hal a ustájení, péčí o zvířata, managementem chovů), geografickými podmínkami (zvláště jsou-li zvířata chována část, či většinu roku v zevním prostředí, které výrazně ovlivňují klimatické změny). 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, nebo použití antimikrobik například s indikačním omezením, protože antimikrobika první volby už na rezistentní kmen ztratila účinnost. 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 na kg živé hmotnosti. Tato skutečnost je patrná i ze schválených textů každého přípravku (či skupin se stejnými farmakologicky účinnými látkami antimikrobní povahy). 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: korekce na populaci hospodářských zvířat (mg/PCU).**



**Tabulka 1:**

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

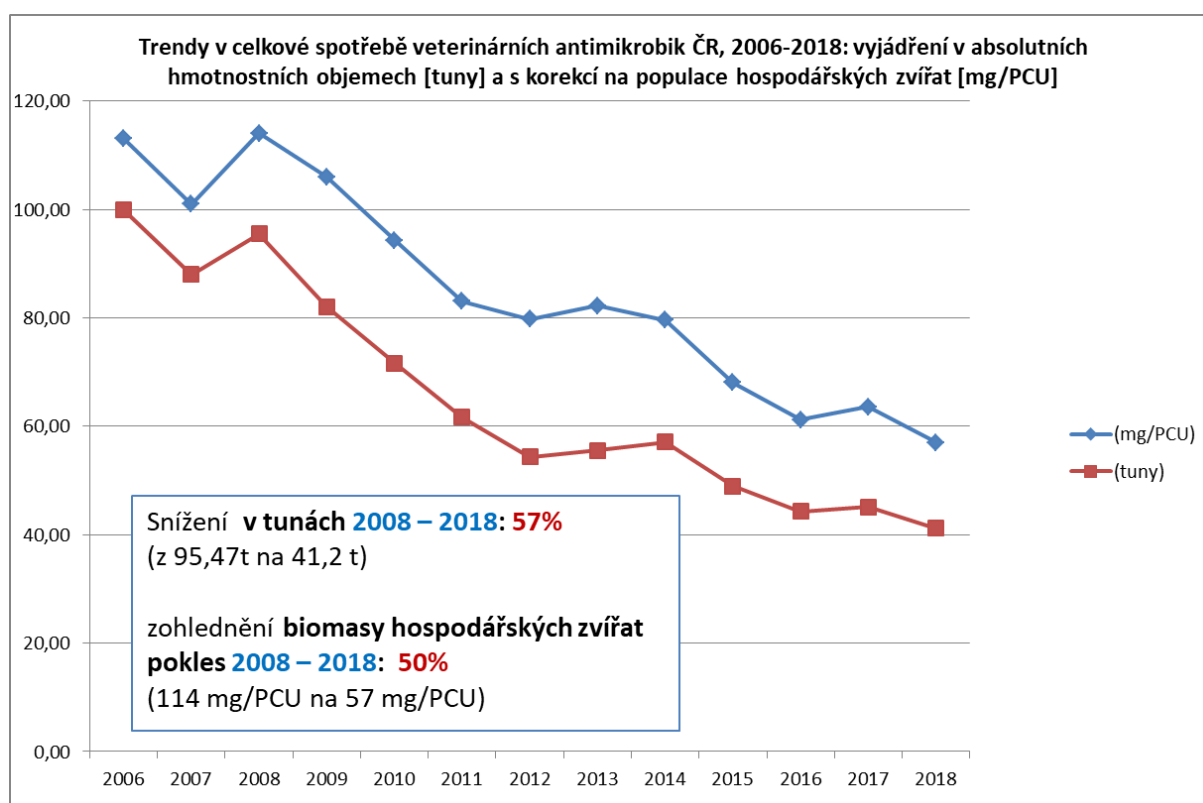
Rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Spotřeby [mg/PCU]	113,00	101,00	114,00	106,00	94,34	83,04	79,75	82,23	79,55	68,09	61,20	63,60	57,00
[tuny]	99,86	87,97	95,47	82,02	71,64	61,64	54,36	55,50	57,07	48,99	44,30	45,10	41,17

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

Z Grafu 2 níže je patrné, že obě křivky, jak absolutní objemy (tuny) tak objemy zkorigované na populaci 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. Celkové spotřeby v tunách reflektují spotřeby včetně tablet spotřebovaných u psů a koček.

#### 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**



Za období let 2006 (včetně) až 2018 (včetně) lze pozorovat výrazný pokles, 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.

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 antimikrobik (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 - 2018 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	14,16 % (-)
2015 - 2016	9,53 % (-)
2016 - 2017	1,78 % (+)
2017 - 2018	8,71 % (-)
<b>2010 - 2018</b>	<b>42,42% (-)</b>

**Tabulka 3:**

**Meziroční srovnání trendů v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR za období 2010 - 2018 v sumě hmotnostních objemů léčivých látek vztahených 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 % (+)

2017- 2018	10,37% (-)
2010 - 2018	39,58 % (-)

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 celkový 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 severovýchodních (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 nad 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 <sup>a</sup>	28,2	28,0	20,0	19,3	20,0	16,9	15,0	13,0	11,3
Peniciliny <sup>b</sup>	17,8	12,2	12,6	14,1	13,6	12,7	11,8	12,5	12,9
Sulfonamidy <sup>c</sup>	10,3	9,7	8,6	9,3	9,1	7,4	7,1	7,5	6,7

<sup>a</sup> tetracykliny (tetracyklin, chlortetracyklin, oxytetracyklin, doxycyklin)

<sup>b</sup> peniciliny celkové (cítlivé i rezistentní k beta-laktámázám, s rozšířeným spektrem účinku - zde včetně amoxicilinu z VLP obsahujících kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová)

<sup>c</sup> 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 - 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) <sup>a</sup>	4,3	2,8	3,2	2,7	3,4	2,7	2,5	3,0	1,9
Makrolidy <sup>b</sup>	4,0	2,5	3,9	2,6	4,1	2,7	2,4	2,5	2,2
Aminoglykosidy <sup>c</sup>	2,4	2,3	1,7	2,4	1,7	1,8	1,4	1,9	2,1

<sup>a</sup> diterpeny (tj. pleuromutiliny - tiamulin, valnemulin)

<sup>b</sup> makrolidy a příbuzné látky (erytromycin, gamithromycin, spiramycin, tildipirosin, tilmikosin, tulathromycin, tylosin, tylvalosin)

<sup>c</sup> aminoglykosidy a příbuzné látky (apramycin, dihydrostreptomycin, framycetin, gentamicin, kanamycin, neomycin, streptomycin a aminocyklitolové antibiotikum **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:

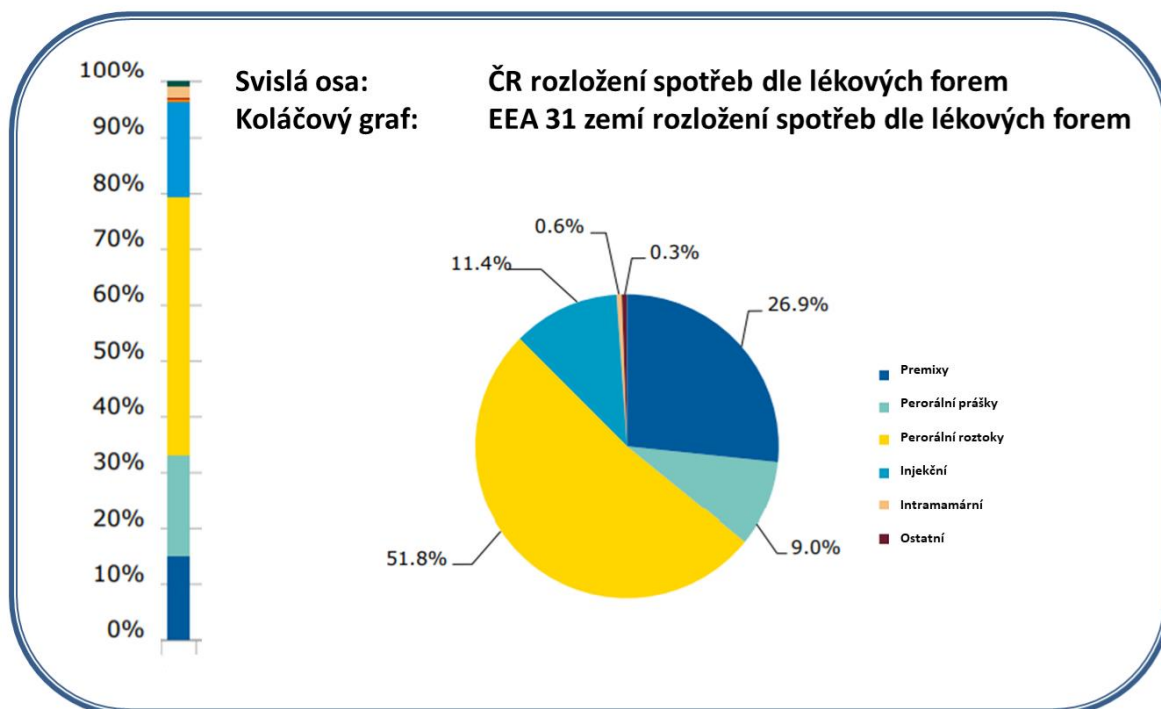
- Premixy (pro přípravu léčebných/metafylaktických/profylaktických (LMP) medikovaných krmiv)
- Perorální prášky (pro LMP medikaci krmiva individuálních zvířat, či malých skupin),
- Perorální prášky pro přípravu perorálních roztoků (LMP medikace vody),
- Koncentráty pro přípravu perorálních roztoků (LMP 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 jakémkoliv lékové formě VLP pro účely stimulace růstu a produkce**. Dle údajů ve zprávách o spotřebách antimikrobik u zvířat publikovaných OIE<sup>5,6,7,8</sup> lze zjistit ve kterých částech světa je naopak takové růstové stimulační podání antimikrobik stále povoleno, a to včetně seznamu látek, které se takto mohou (mimo EU) potraviny produkcujícím 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 31 zemí EEA (EU členské státy + NO, CH), data 2018, na základě mg/PCU**



Jak je patrné z Grafu 3 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 souhrnné spotřeba těchto VLP o necelých 9% více než v ČR, tedy 87,7 %.

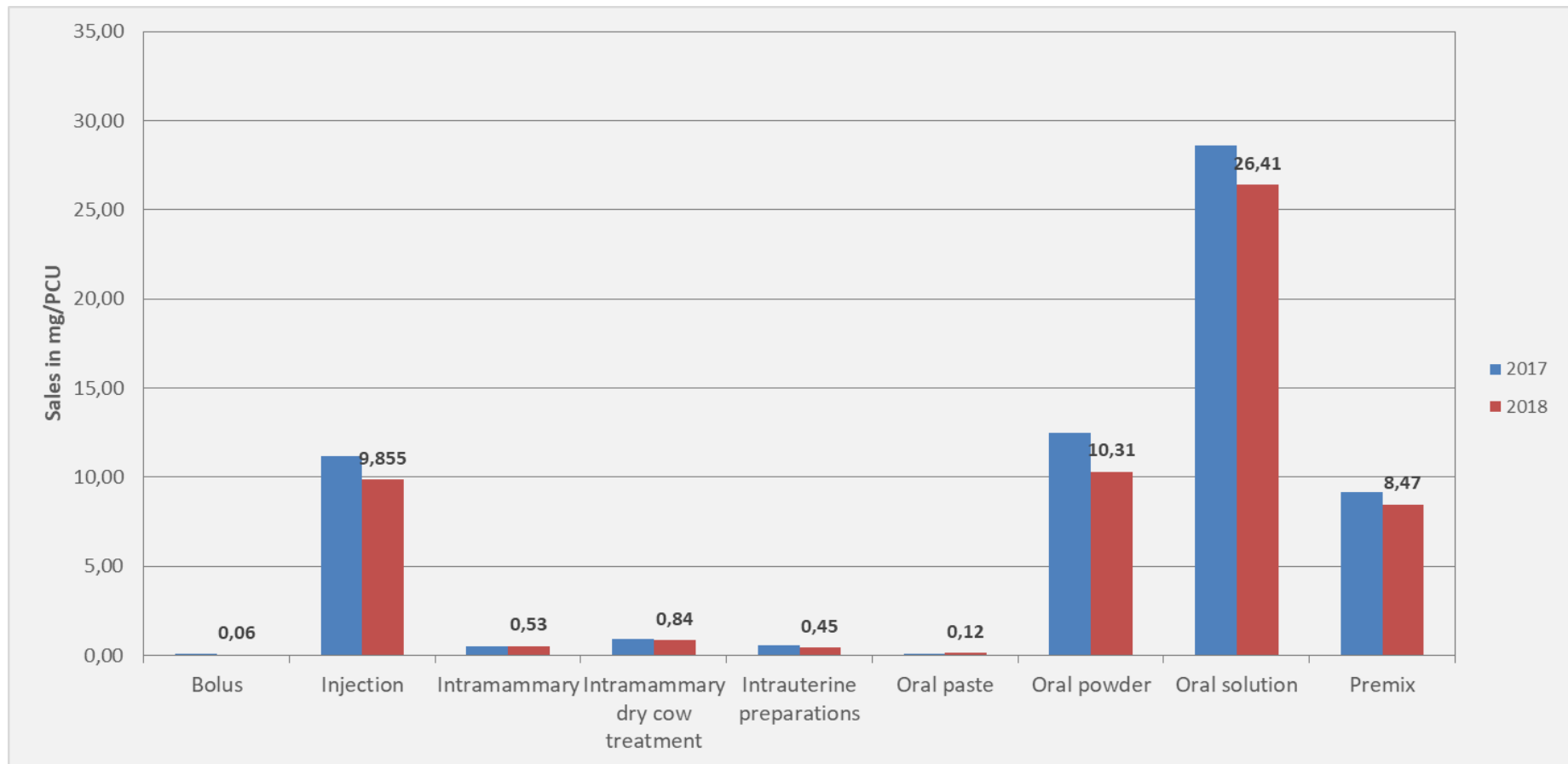
Od roku 2016 - 2018 došlo k navýšení procentuálního podílu spotřeb injekčních VLP na celkových spotřebách veterinárních antimikrobik ze 13,5 % na 17,4 %, což je pozitivní signál o vyšší míře individualizace léčby. Je však potřeba rovněž bedlivě sledovat strukturu spotřeb léčivých látek v této skupině 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 aminocykloletem 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 vztážený k populaci hospodářských zvířat.

V Grafu 4 jsou v meziročním srovnání (2017 vs 2018) patrné spotřeby jednotlivých lékových forem (data uváděná v mg/PCU) a je vizuálně dobře patrna 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:**

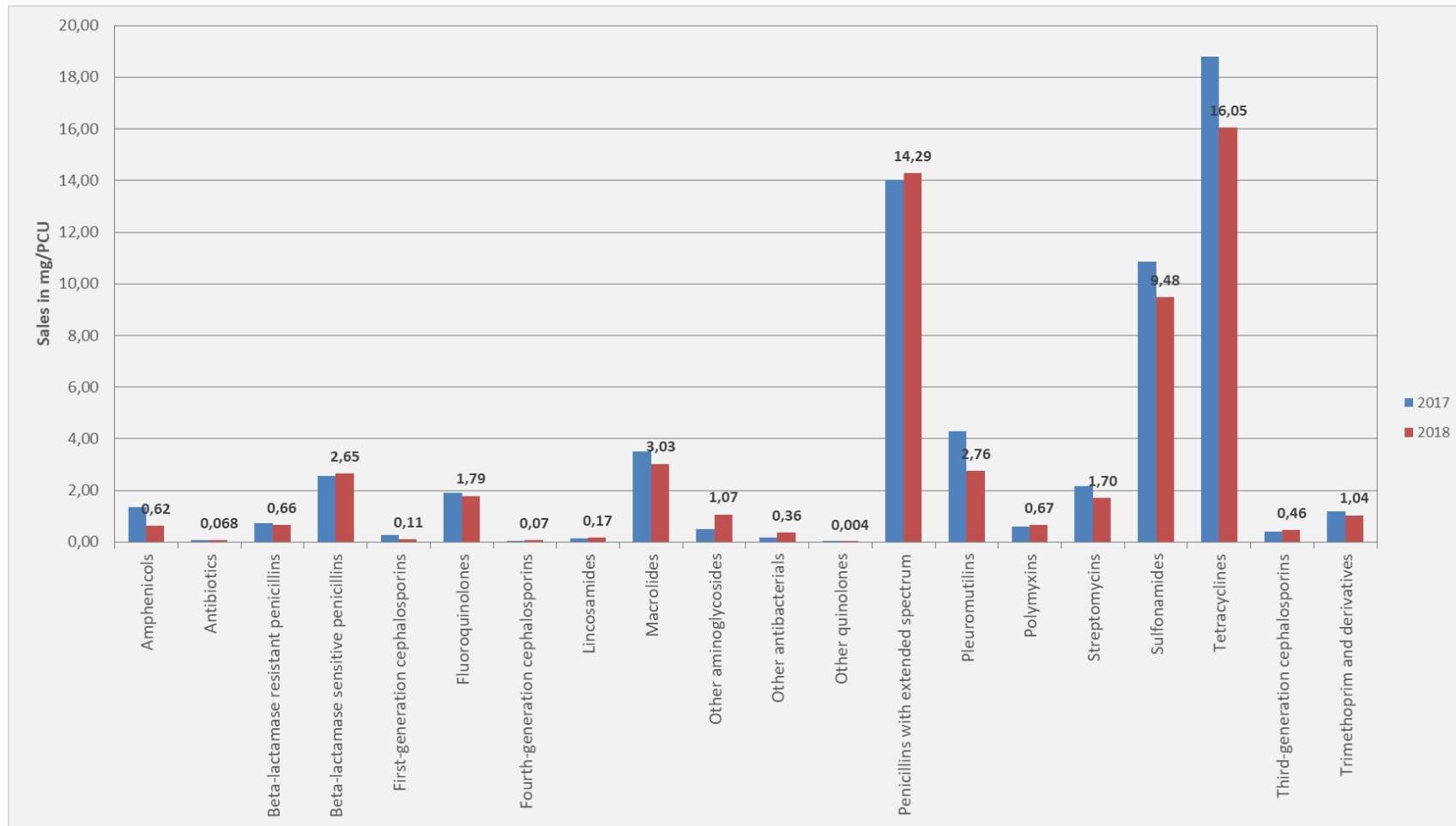
**Meziroční srovnání míry používání jednotlivých lékových forem (data ČR, 2017-2018, v mg/PCU)**



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

Graf 5:

Meziroční srovnání míry používání jednotlivých skupin léčivých látek (data ČR, 2017-2018, v mg/PCU)



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

Tabulka 6:

**Celkové spotřeby antimikrobik dle farmakologických skupin ve VLP - souhrnně všechny léčkové formy (kromě otologik, dermatologik, oftalmologik a topických VLP), 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
	<b>71 636,42</b>	<b>61 644,50</b>	<b>54 360,95</b>	<b>55 497,63</b>	<b>57 072,02</b>	<b>48 989,96</b>	<b>44 323,76</b>	<b>45 095,91</b>	<b>41 170,20</b>





## 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 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)<sup>1</sup>, 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<sup>10-14</sup> 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-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 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, 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 antikokcidika.
- Při hodnocení spotřeb kombinace sulfonamidů a trimethoprimu, je potřebné zohlednit poměr těchto dvou léčivých látek ve fixní kombinaci 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 (MLS<sub>B</sub>), 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 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.

## 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).

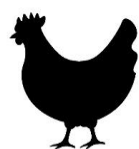
Z pohledu srovnání dat s publikacemi k AMR (zejména těch v rámci ČR) je nutné zdůraznit, že rezistence ke třem nevíce spotřebovaným skupinám antimikrobik jsou prokázány nejen fenotypovými metodami, ale i molekulárními, kdy v genomu bakterií bývají často detekovány geny rezistence k tetracyklinům (*tet*), sulfonamidům (*sul*), k beta-laktamům (např. geny beta-laktamázy - *bla*).<sup>15-17</sup> Tuto informaci potvrzují rovněž zprávy EFSA<sup>18</sup> 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 intenzivní 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-selekcí 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).<sup>18</sup> Jak ukazuje Infografika 1 níže, je zde skutečně přítomna korelace „non wild type“ fenotypů, indikujících v mnoha případech přítomnost nebo nástup rezistence k výše citovaným



antimikrobikům a to jak u izolátů patogenních tak komenzálních *E.coli*, které jsou dobrým signálním mikroorganizmem reagujícím na míru zátěže antimikrobiky. Je rovněž vhodné zmínit, že byl nově (2018) prokázán výskyt genu *tvaA* (*Brachyspira hyodysenteriae*) a *tvaB* (*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 metilicilinu). Toto vnáší nový náhled i na klasifikaci této skupiny pro veterinární medicínu (nově zařazeno do skupiny C dle klasifikace Antimicrobial Expert Group (AMEG)<sup>19</sup> 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 zmiňovaná klasifikace AMEG a to nejen formou dostupné infografiky (dostupné v ČR zde: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_cs.pdf) , ale především podrobným vysvětlujícím dokumentem<sup>19</sup> věnovaným kategorizaci antibiotik v EU, odpovídajícím na otázky Evropské komise a také dalším dokumentem<sup>20</sup>, který na tuto kategorizaci reaguje a ukazuje, že posouzení by mohlo být ještě přísnější (uvádí i exaktní důvody) a identifikuje i možné směřování do budoucna.

**Infografika 1: Nejvyšší prevalence NWT izolátů *E. coli* z jednotlivých druhů potravinových zvířat: patogenní (n = 124) a komenzální izoláty (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); zdroj Prátová a kol., Funkční úkol MZe 2020/8<sup>21</sup>. /Pozn. Jako patogenní jsou zde označeny izoláty pocházející z nemocných zvířat a získané v rámci Národního programu sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů<sup>11-14</sup>, jako komenzální jsou označeny souhrnně izoláty pocházející z harmonizovaného monitoringu rezistence k antimikrobikům u zoonotických a indikátorových bakterií ze zvířat určených k produkci potravin/**



#### *Escherichia coli* z brojlerů:

- Velmi vysoké prevalence NWT izolátů k chinolonům (ENR 58,9 %; NAL 67,7 %; CIP 73,5 %)
- Vysoké prevalence NWT izolátů k ampicilinu (39,5–40,7 %), tetracyklinu (20,1–34,7 %), sulfonamidům (23,8 %) a potencovaným sulfonamidům (28,2 %)



#### *Escherichia coli* z prasat:

- Vysoké prevalence NWT izolátů k ampicilinu (33,9–50,2 %), tetracyklinu (40,0–49,8 %), potencovaným sulfonamidům (31,4 %), sulfonamidům (27,2 %), kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové (24,7 %) a enrofloxacinu (20,6 %)



#### *Escherichia coli* z telat

- Velmi vysoké prevalence NWT izolátů k tetracyklinům (55,6–57,0 %), ampicilinu (54,1 %)
- Vysoké prevalence NWT izolátů ke kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové (40,7 %), potencovaným sulfonamidům (37,4 %) a enrofloxacinu (23,7 %)

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

## 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 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.

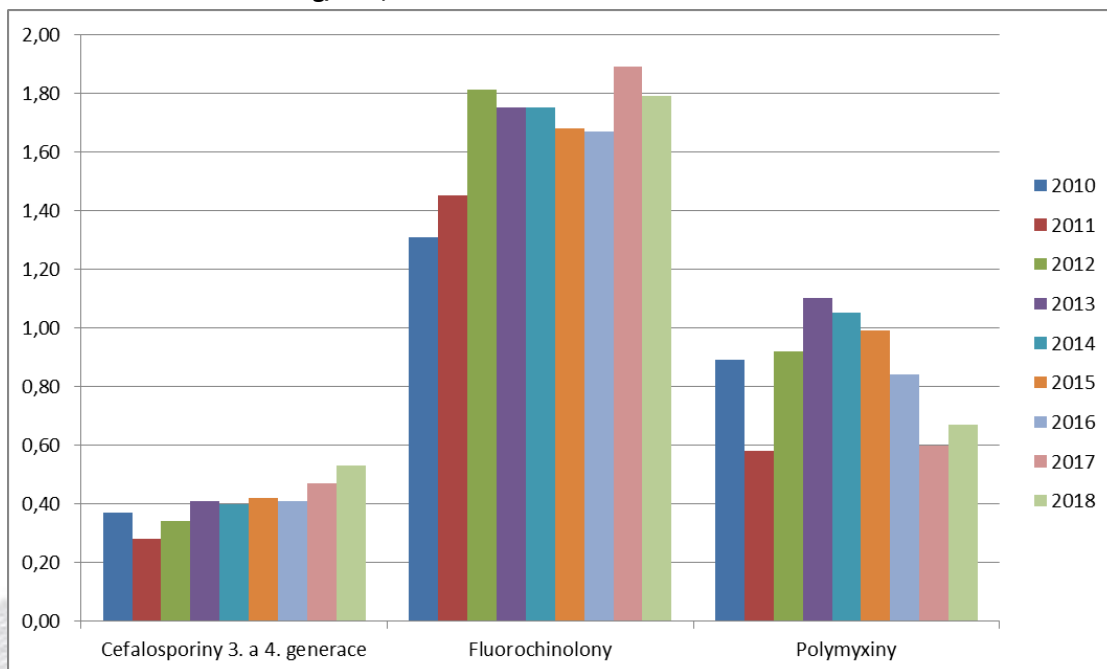
V rámci Grafu 8 jsou uvedeny trendy ve spotřebách těchto výše komentovaných skupin antimikrobik vyjádřené již v korekci na populaci hospodářských zvířat chovaných v ČR (tedy mg/PCU) za léta 2010 - 2018. Z grafu je patrný zejména:

- 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,**



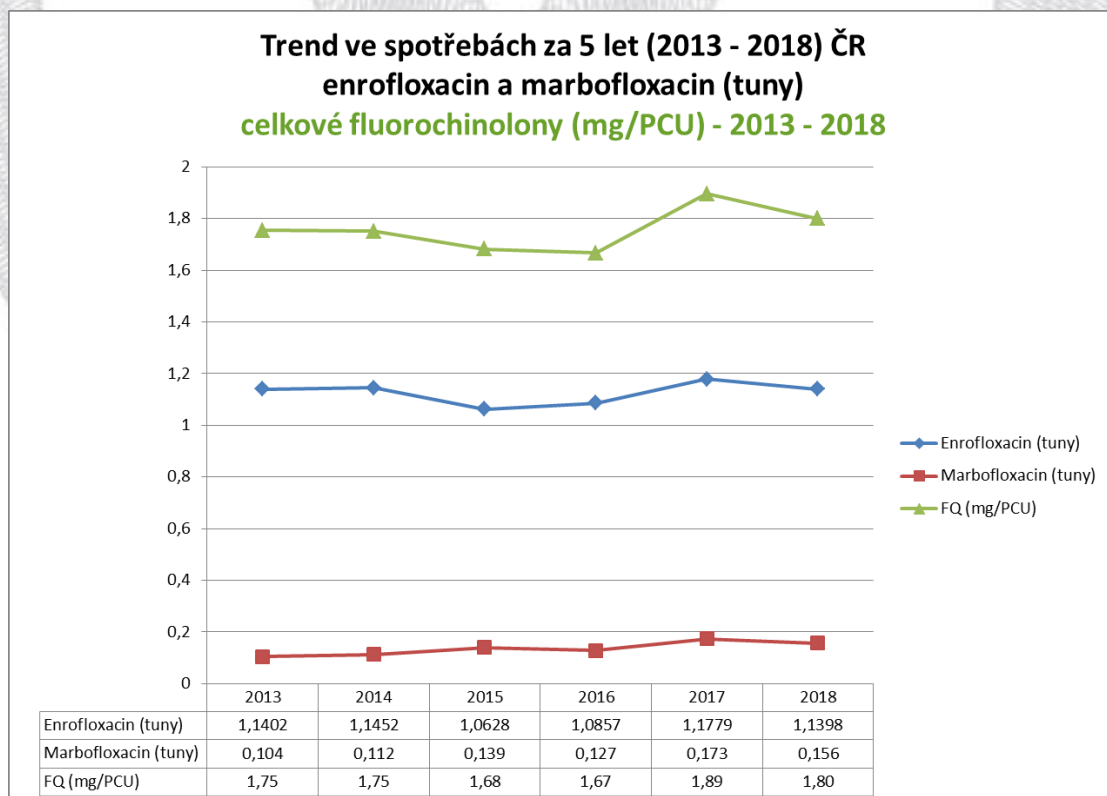
Skupiny cefalosporinů 3. a 4. generace tvořily v roce 2018 dohromady již 83 % z objemových množství všech spotřebovaných cefalosporinů všech generací (přepočteno z mg/PCU). Při srovnání s rokem 2010 můžeme vysledovat posun k vyššímu používání cefalosporinů vyšších generací. Mělo by být vyvinuto úsilí, 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.<sup>11-14</sup> 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 prokázána 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 telat) 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 patogenů<sup>11-14</sup>.

Na výše uvedených datech je patrné, 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 patrné 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 fluorochinolonů [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 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 ve srovnávaném období klesaly (2010 až 2018: pokles o 5,1).<sup>20</sup> Jak uvádí zpráva EFSA<sup>18</sup> s daty pro rok 2017 a 2018, byla detekována vysoká/velmi vysoká míra prevalence rezistence k fluorochinolonům a chinolonům u *Salmonella* spp. a 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.

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.<sup>11-14</sup> 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 mechanismů 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.<sup>11-14</sup>

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 stanovisku<sup>21</sup> vyjádřeno, že by měla být vyjmuta indikace *E.coli* u perorálně podávaných VLP s enrofloxacinem. Rovněž se zvyšuje tlak na úplné vyřazení 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 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.

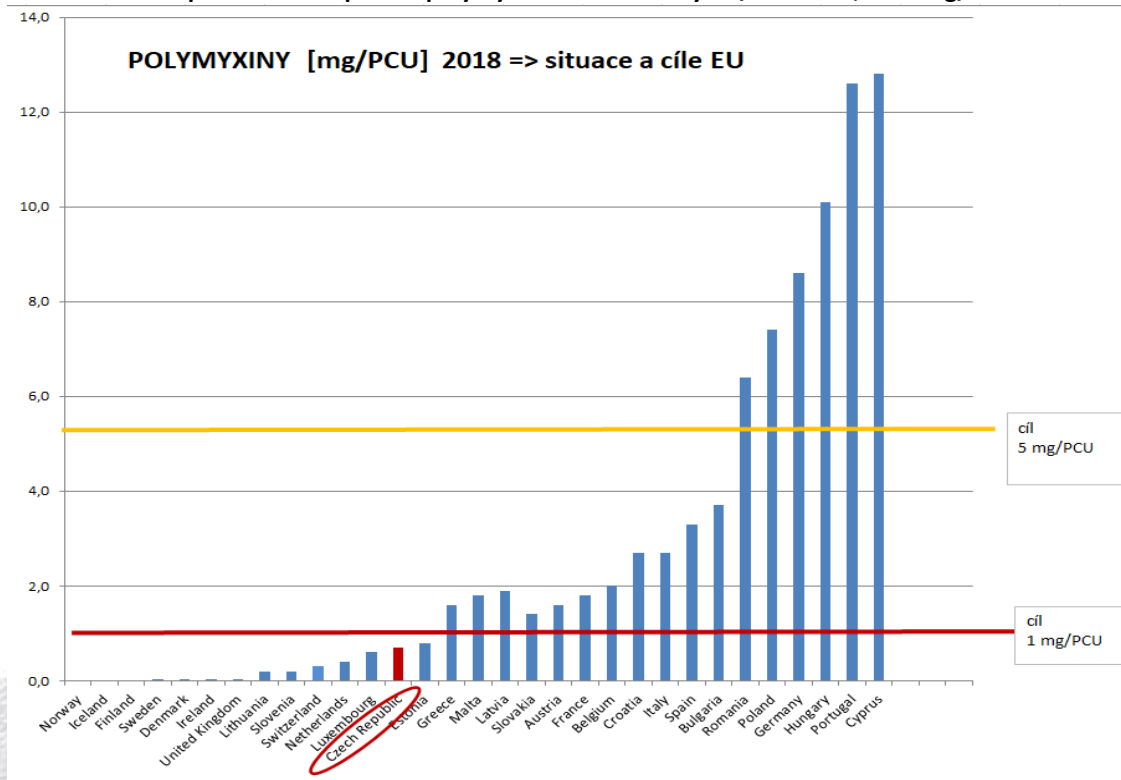
Pokud do budoucna bude vůbec zachována možnost použití enrofloxacinu u potravin produkujících zvířat a v případě nutnosti jejich použití je potřeba v maximální míře kontrolovat nejen správnou výšku dávky, ale i velmi dobře sledovat další faktory správného podání, tak aby bylo dosaženo terapeutické koncentrace 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) kolísá a v rozmezí let (2012 – 2018) z celkových spotřeb antimikrobik činila pouhých 0,7% (přepočteno z mg/PCU).

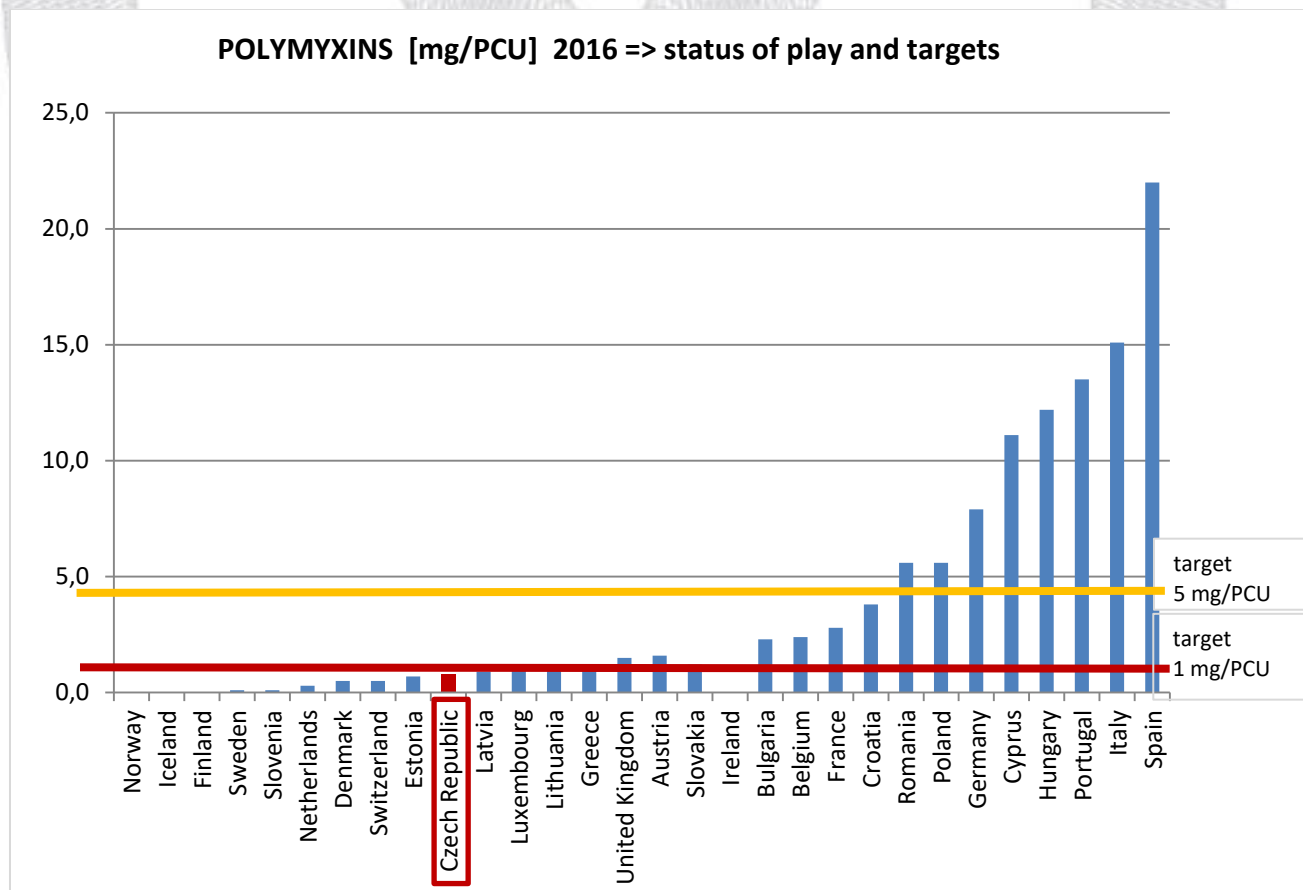
**Kolistin**, ač prozatím není v ČR klasifikován jako antimikrobikum s indikačním omezením, je v posledních letech ve veterinární medicíně posuzován zpřísněnou optikou z důvodu existence provázanosti (shodní původci onemocnění, přenos rezistence apod.) mezi humánní a veterinární oblasti (se zapojením 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 10, je míra používání ve srovnání s většinou dalších států EEA velmi nízká. V návaznosti na Graf 10 a Tab 7 jsou níže uvedeny i podrobné údaje o snížení (o 25 %) již dosti nízkých spotřeb kolistinu v ČR za období 2010 až 2018 (vyjádřeno z přepočtu přes mg/PCU). EU definovala cíl snížit spotřeby kolistinu pod 1 mg/PCU, v roce 2018 tedy již byl patrný značný pokles spotřeb polymyxinů, které z naprosté většiny jsou tvořeny VLP s obsahem kolistinu (patří do skupiny polymyxinů), přičemž spotřeby vlastního polymyxinu B jsou spíše v oblasti malých zvířat a topických přípravků (např. otologika), která však nejsou v současnosti zahrnuta do sledování projektu ESVAC

Dle údajů srovnávacích data z Grafu 10 a 11 je patrné (*prosím povšimněte si měřítko osy y*), jak výrazně klesly spotřeby u řady států s původně velmi vysokými spotřebami kolistinu, díky tomu jaká učinily velmi razantní opatření (oficiální data ESVAC pro všechny EEA státy za rok 2018 ukazují následující výsledky).

Graf 10: Srovnání cílů pro snížení a spotřeb polymyxinů členské státy EU/EEA 2018, data mg/PCU



Graf 11: Srovnání cílů pro snížení a spotřeb polymyxinů členské státy EU/EEA 2016, data mg/PCU



**Tabulka 7: Vývoj spotřeb polymyxinů (kolistinu) ČR, data v mg/PCU 2010 - 2018**

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Pokles 2010-2018
mg/PCU	0,89	0,58	0,92	1,10	1,05	0,99	0,84	0,60	0,67	25 %

### Shrnutí k antimikrobikům s indikačním omezením

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 AMEG<sup>19</sup> (restrict), jejich používání 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 intenzivních 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 intenzivně 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 produkováných 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.



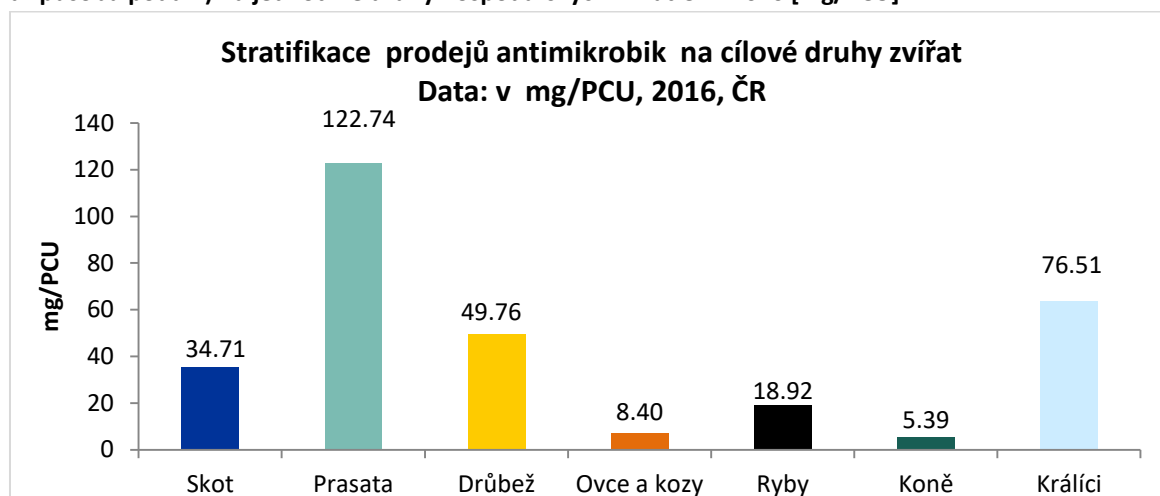
## Analýza dat z pilotního projektu stratifikace prodejů na cílové druhy zvířat

Jak již bylo uvedeno v předchozí části této zprávy, s daty 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. I přes skutečnost, že tato pasáž byla již publikována v minulém reportu, rozhodli se autoři ji zde ještě ponechat a to z důvodu zvážení stratifikace podle sektorů/species hospodářských zvířat, které se jeví v primárních proporcích obdobné i v roce 2018 (nicméně nebylo takto podrobně zpracováno).

Bylo využito extrapolace dat z datových souborů z roku 2016 reprezentujících skutečnou 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 12 je uveden **odhad spotřeb vztážený na biomasu/populace** 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 13), 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 12: 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 v lékové formě premix určené k zamíchání do krmných směsí vykazovaly následující vývojové trendy, kdy konkrétní data k jednotlivým skupinám antimikrobik souhrnně za poslední dekádu (2008 – 2018) uvádí tabulka 8 a graf 14:

- v období 2008 - 2018 došlo k výraznému poklesu celkových hmotnostních objemů spotřeb premixů obsahujících antimikrobika o 75,3 %,
- k 6% meziročnímu poklesu (2017 - 2018) celkových objemů (zahrnujících všechna reportovaná antimikrobika)
- meziroční nárůst spotřeb VLP - premixů obsahujících byl zaznamenán ve skupinách peniciliny (amoxicilin o 19%; ze 1050,05kg nárůst na 1299,5kg), amfenikoly (florfenikol o 32%; ze 4,1kg nárůst na 6,04kg) a polypeptidy (bacitracin, kolistin souhrnně o 57%; ze 62 kg nárůst na 145kg).

Trend poklesů celkových spotřeb medikovaných premixů koreluje s evropským trendem, kdy se spotřeba léčiv určených pro hromadnou/skupinovou medikaci spíše přesouvá do oblastí 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, pro které je tato léková forma nejvíce využívána, tedy zejména prasat (prasata: 2008 – 2018 ČR: pokles stavů o 36 %) <sup>22</sup>.

Přestože došlo k razantnímu snížení používání, 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 (nařízení 2019/6/EC) a medikovaných krmiv (nařízení 2019/4/EC), zcela vyfázováno. Dle nového nařízení 2019/4/EC, které vešlo v platnost 28.ledna 2019 je uložen zákaz podávat medikovaná krmiva obsahující antibiotika preventivně **s účinností od ledna 2022**.

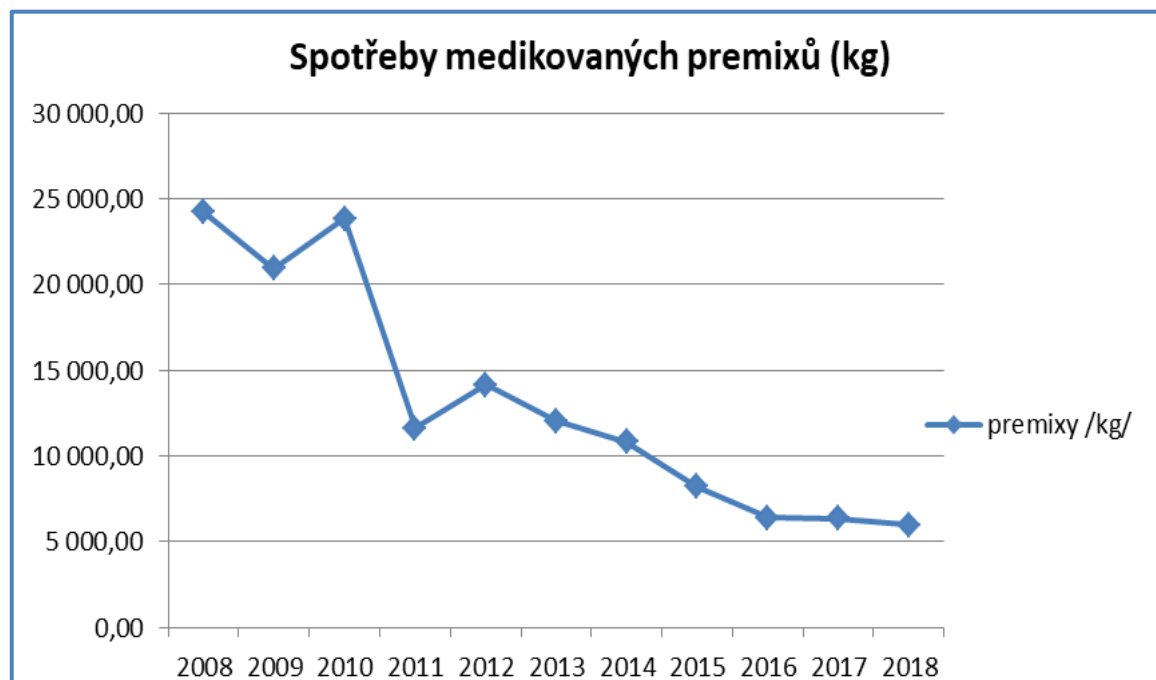
**Tabulka 8:****Trendy spotřeb medikovaných premixů obsahujících antibiotika a chemoterapeutika ČR (2008 - 2018, kilogramy):**

	2008 [kg]	2009 [kg]	2010 [kg]	2011 [kg]	2012 [kg]	2013 [kg]	2014 [kg]	2015 [kg]	2016 [kg]	2017 [kg]	2018 [kg]
Amfenikoly	138,03	62,61	171,76	28,36	45,80	42,16	17,80	81,60	3,00	4,10	6,04
Aminoglykosidy <sup>2</sup>	0,00	43,39	36,50	31,39	73,48	47,65	42,28	42,50	32,05	14,56	11,48
Pleuromutiliny	1 345,83	1 288,89	1 412,89	881,15	692,23	738,37	813,40	656,76	558,75	444,66	388,02
Linkosamidy	170,77	109,28	56,30	81,99	163,06	55,57	42,83	52,60	35,05	14,56	11,48
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	1268,54
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	1299,50
Polypeptidy	171,49	135,23	180,37	124,39	356,63	303,43	251,67	149,23	100,17	62,00	145,25
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	1661,40
(Fluoro)Chinolony	2,45	0,00	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	1010,20
Trimetoprim <sup>3</sup>	NA	NA	273,62	273,60	315,20	310,92	375,24	213,60	179,24	182,76	168,60
<b>Celkem<sup>4</sup></b>	<b>24 224,45</b>	<b>20 939,63</b>	<b>23 841,00</b>	<b>11 652,38</b>	<b>14 179,16</b>	<b>12 045,28</b>	<b>10 836,30</b>	<b>8 236,59</b>	<b>6 406,21</b>	<b>6 355,04</b>	<b>5970,52</b>

<sup>2</sup>aminoglykosidy (nyní již pouze spectinomycin)<sup>3</sup>trimethoprim (VLP v kombinaci se sulfonamidy, do roku 2010 zvlášť nesledován (NA))<sup>4</sup>celkové spotřeby jsou zakalkulovány do úplných celkových spotřeb všech VLP



Graf 14: Trendy spotřeb medikovaných premixů obsahujících antibiotika a chemoterapeutika ČR (2008 - 2018, kilogramy):

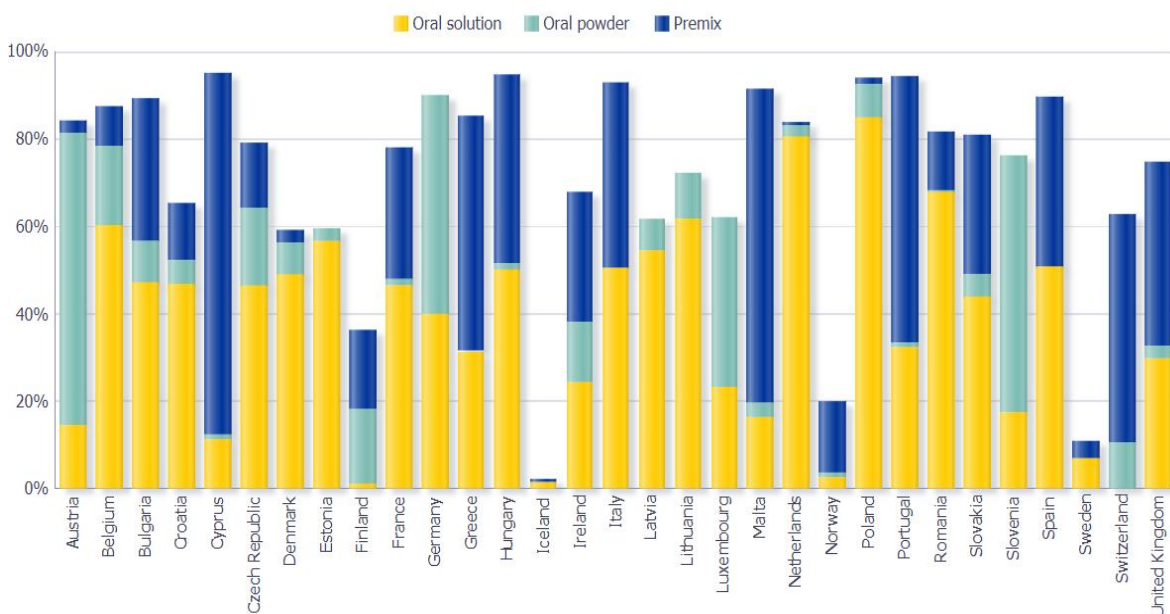


Na níže uvedeném Grafu 15 (převzatém ze zprávy ESVAC<sup>1</sup>) je dobře patrné rozvrstvení používání VLP pro medikaci skupin zvířat/hromadnou medikaci, včetně postavení ČR.

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 postupně, zejména se zákazem preventivního podání, ztrácí svoji pozici jako nástroj pro medikace skupin zvířat (především prasat). Při novou legislativou definovaném zpřísněném režimu používání antibiotik, umožňujícím pouze metafylaktické/léčebné podání medikovaných krmiv, lze předpokládat další posun ke snížení používání medikovaných premixů s antibiotiky. S umožněním pouze metafylaktického podání tak zároveň naroste výrazně potřeba flexibility namíchání VLP do pitné vody, aby byla možnost co nejrychleji zareagovat na první signály přítomnosti onemocnění v chovu a zahájit metafylaktické podání, které by mělo zamezit rozšíření onemocnění. Také z důvodu příjmu medikované pitné vody zvířaty, která mají v důsledku onemocnění snížený příjem krmiva je tato forma preferována pro léčbu již nemocných zvířat. Pokud dojde i ke snížení příjmu vody, měla by zvířata být léčena, kde je to možno, injekčními VLP. U prasat, zejména ve velkochovech toto injekční /individualizované podání má své limity, i když nově jsou využívány injekční automaty se značením zvířete, kterému bylo léčivo aplikováno.

**Graf 15. Srovnání spotřeb premixů vs. ostatní perorální lékové formy, země EEA, data 2018 (mg/PCU), zdroj ESVAC.<sup>1</sup>**



Oral solution = souhrnně lékové formy jako prášek, koncentrát, roztok pro podání v pitné vodě,

Oral powder = prášek pro podání v krmivu (spíše menší skupiny zvířat)

Premix = medikovaný premix (finálně zamíchaný do medikovaného krmiva v licencované míchárně)

## Budoucnost systému

Nejen z důvodu platnosti a právní závaznosti nové evropské legislativy - Nařízení 6/2019 (povinné pro členské státy stran sběru dat o prodejkách 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 prodejků a z nově budovaných subsystémů sběru dat o používání. Rovněž novela zákona o léčivech se bude v příslušných pasážích věnovat stanovení zákonné povinnosti k odevzdání dat o prodejkách a používání.

S ohledem na nezbytnost inovací systému sledování prodejků, pracoval Ústav v letech 2019 a 2020 na úpravách interní databáze VLP v řadě položek tak, aby byl možný posun ve směru automatizace sběru a sumarizace dat o prodejkách. Ústav informoval také distributory a míchárný medikovaných krmiv o novinkách v systému sběru dat, o inovaci systému hlášení, nápočtů dat a posunu k vyšší míře automatizace s cílem menší zátěže pro regulované subjekty a minimalizaci chyb při ručním zpracování dat. Za tímto účelem byly subjekty rovněž obeslány k vyjádření připomínek a námětů. V současné době práce na tomto zlepšení finišují a na konci roku 2020 a počátku roku 2021 se počítá se spuštěním pilotní fáze spojené s verifikací a validací dat.

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. V současné chvíli se počítá spíše s využitím systémů, kde bude data odevzdávat veterinární lékař. To však neznamená, že úsilí již věnované softwarovým nástrojům určeným primárně pro chovatele (např. deník léčby a nemoci skotu) nebude doceněno. Data z tohoto a z obdobných systémů lze primárně využít nejen ke sledování zdraví a produkčních parametrů zvířat, sledování spotřeby, souladu ochranných lhůt po aplikaci VLP s platnými právními normami a návazně např. pro hlášení do „Informace o potravním řetězci“, ale po dohodě s veterinárním lékařem i k verifikaci dat o používání antimikrobik nebo VLP obecně. Na národní úrovni se ústav ve spojení s MZe (ve smyslu financování a dohody o věcném obsahu a provedení) snaží dojednat celou strukturu systému sběru dat, tak, aby mohl fungovat na všechny fáze povinných hlášení. Ze strany Ústavu je úsilí věnováno i oblasti funkčního software. Takový elektronický nástroj je nutné mít k dispozici nejpozději na počátku roku 2022, aby mohlo dojít ke školením a především k přesvědčení účastníků o smysluplnosti odevzdávání takovýchto dat. Mělo by se rovněž velmi zodpovědně dohodnout, obdobně, jako tomu bylo doposud u dat o celkových prodejkách, 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. Včetně již výše nastíněné provazby na dokument „Informace o potravním řetězci“, kde musí chovatel deklarovat, jaká VLP s nenulovými OL použil u daného zvířete/zvířat, která jsou předána na porážku za účelem získání potravin pro lidský konzum. Pokud se postupnými racionálními kroky podaří spotřeby antimikrobik dostat na minimální množství skutečně potřebná pro zachování zdraví 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 úrovni.

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 léčivý 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 indukující 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 širšímu spektru odborné veřejnosti, v českém jazyce. 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). Ve vybraných pasážích se zpráva nově věnuje i srovnání trendů a údajů o spotřebách antimikrobik s rezistencemi k antimikrobikům u bakterií izolovaných ze zvířat, ať již zdravých, či nemocných v rámci ČR.

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 tohoto sdělení význam a možný rozsah dalšího využití dat.

Do budoucna se předpokládá detailnější sledování údajů o používání antimikrobik 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. Už dnes však, díky stratifikaci, kvalifikovaným odhadům, či analýze interně dostupných dat lze velmi dobře provázat stávající údaje na stav rezistence k antimikrobikům (resp. výskytu tzv. non wild type profilů) u izolátů bakterií z ČR - jak charakteru indikátorů (*E.coli*, izoláty ze zdravých zvířat za dodržení předepsané metodiky testování), tak zoonotických bakterií (*Salmonella* spp., *Campylobacter coli* a *Campylobacter jejuni*), případně izolátů z nemocných zvířat (například *E.coli*), či do budoucna i v širších analýzách ke spektru významných patogenů izolovaných z nemocných zvířat.

### 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. 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.

## 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](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](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](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](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](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](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](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_3.pdf)
8. OIE Annual report on the use of antimicrobial agents in animals: Fourth report. 2019. [Cit. dne 3.11. 2020]; URL: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/A\\_Fourth\\_Annual\\_Report\\_AMU.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/A_Fourth_Annual_Report_AMU.pdf)
9. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500104214.pdf)

10. 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/>.
11. 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](https://www.svujihlava.cz/intranet/publikace/Zprava_cast_I_NAP_2017.pdf)
12. 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](https://www.svujihlava.cz/intranet/publikace/Zprava_cast_II_NAP_2017.pdf)
13. 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/>
14. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů, za rok 2019. 2020. [Cit. dne 3.11. 2020]; URL: <https://www.svscr.cz/wp-content/files/dokumenty-a-publikace/Zprava-RL-2019.pdf>
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. EFSA Journal 2017, 2.
19. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf)
20. Divergent position on the report on Categorisation of antimicrobials in the European Union [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/divergent-position-categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/divergent-position-categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission_en.pdf)



- 21 Zpráva Funkčního úkolu Ministerstva zemědělství (FÚ 2020/8), v tisku
22. ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Vývoj stavů hospodářských zvířat v letech 1991 až 2020. [Cit. dne 11.11.2020]; URL:  
<https://www.czso.cz/documents/10180/122621639/2701422001.pdf/9c7831e0-f586-4df8-890b-cd32a0036627?version=1.1>
23. 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 (EMA/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>

