

Antimikrobika u zvířat: výzvy spojené s řízením AMR

Lucie Pokludová



Konference CZEPAR 14.11. 2024

PRAHA

Motto:

*Mikroorganismy jsou daleko flexibilnější a vládnou „tajemnou inteligencí“,
která vysoce předčí lidské schopnosti.*

I přes dekády výzkumů jsme jako lidé, stále pozadu.

*Zkusme se inspirovat a hledat spíše než zbraně,
které stejně vždy nakonec selžou,
způsoby společné ko-existence.*

Která léčiva dnes spojujeme s odezvou mikrobů ve formě rezistence

- Léčiva indikovaná jako:
 - **Antiinfektiva** (antibiotika, antivirotika, antimykotika, antiprotozoika)
 - Vybraná **antidiabetika**, **antidepresiva***, **antiflogistika**, **protinádorová** léčiva, léčiva zasahující do **endokrinních** i **kardiovaskulárních** funkcí

Používejme nejen antiinfektiva,
ale obecně léčiva dle hesla:
„Tak málo, jak je možné a tak moc jak je nutné“

* s výjimkou antidepresiv (zatím) vše používáno i ve veterinární oblasti

• [Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria | Nature](#)

Jaké další substance/sloučeniny dnes spojujeme s možnou odezvou mikrobů a je odezvou vždy rezistence?

Prvky/sloučeniny, které je obsahují

- Kovy: arsen, měď, zinek, stříbro, nikl, hliník, titan, telur, galium ...

Biocidy (např. kvarterní amoniové soli ...)

Herbicidy (např. glyphosát)

Vybrané látky ze skupiny tzv. „alternativ k antimikrobikům“

- Antimikrobní peptidy, bakteriociny, (endo)lysiny ...

Co se tedy stane, když zcela přestanu používat „pravá“ antimikrobika ?

„pravá“ = klasická, konvenční, v humánní a veterinární medicíně registrovaná jako antinfektiva a takto i používaná

Nedá se očekávat „okamžité“ snížení prevalence rezistence !

Někdy se nedá očekávat téměř žádné či žádné snížení prevalence rezistence a to z důvodů, že **gen pro daný typ rezistence** je nesen tzv. **mobilním genetickým elementem** (například plasmidem), v němž jsou obsaženy například i geny rezistence k jiným látkám ...

Je řešením „dechemizace“???

Další rozvahy ...

Vycházíme ze základní premisy, že antimikrobika jsou asociovaná
s **rezistencemi**,
ale mohou mít i jiné funkční vlastnosti?

Signální a komunikační funkčnost

- Vlastnosti v rámci formace biofilmu a komunikace v rámci biofilmu
- Ovlivnění virulence
- Interakce v rámci ekologické niky
- Interakce s mikrobiomem (např. lidského či zvířecího organismu):

[The role of bacterial signaling networks in antibiotics response and resistance regulation – PubMed](#) a další publikace např. [Drug-microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine](#)

Musíme dobře nakládat s nástroji které máme

- Pro splnění této premisy musíme poznat typy možné odezvy na jednotlivá léčiva, prvky, či sloučeniny a musíme porovnat míru rizik!

**Jedním z klíčových momentů by tedy mělo být
na robustních důkazech založené zhodnocení rizik**

PŘÍKLAD VET

Sloučeniny zinku, zejména oxid zinečnatý byly podrobeny výzkumu.

ZJIŠTĚNÍ

- Ko-selekce rezistence k antibiotikům (geny R na kovy na stejném plasmidu jako např. ESBL či geny *mec*)
- Perzistence v určitých typech půd (zde však není řešením zákaz ZnO jako VLP - zejména pro země s nízkou hustotou produkce prasat a velmi vysokou zátěží Zn z jiných zdrojů)

ZÁVĚR EVROPSKÉ KOMISE

Zrušení registrací VLP se ZnO pro prasata používané při podstavových průjmech

OTÁZKY:

Do jaké míry po zákazu VLP se ZnO nastoupily v některých zemích ATM (FQ, COL, AMG) ?
Nebylo by lepší se k ZnO raději chovat obezřetněji - jako k antiinfektivu ?

Abychom mohli přistoupit k řízení rizik musíme mít nejdřív vhodná data pro zhodnocení rizik:

Mohou je zajistit monitoringy ?

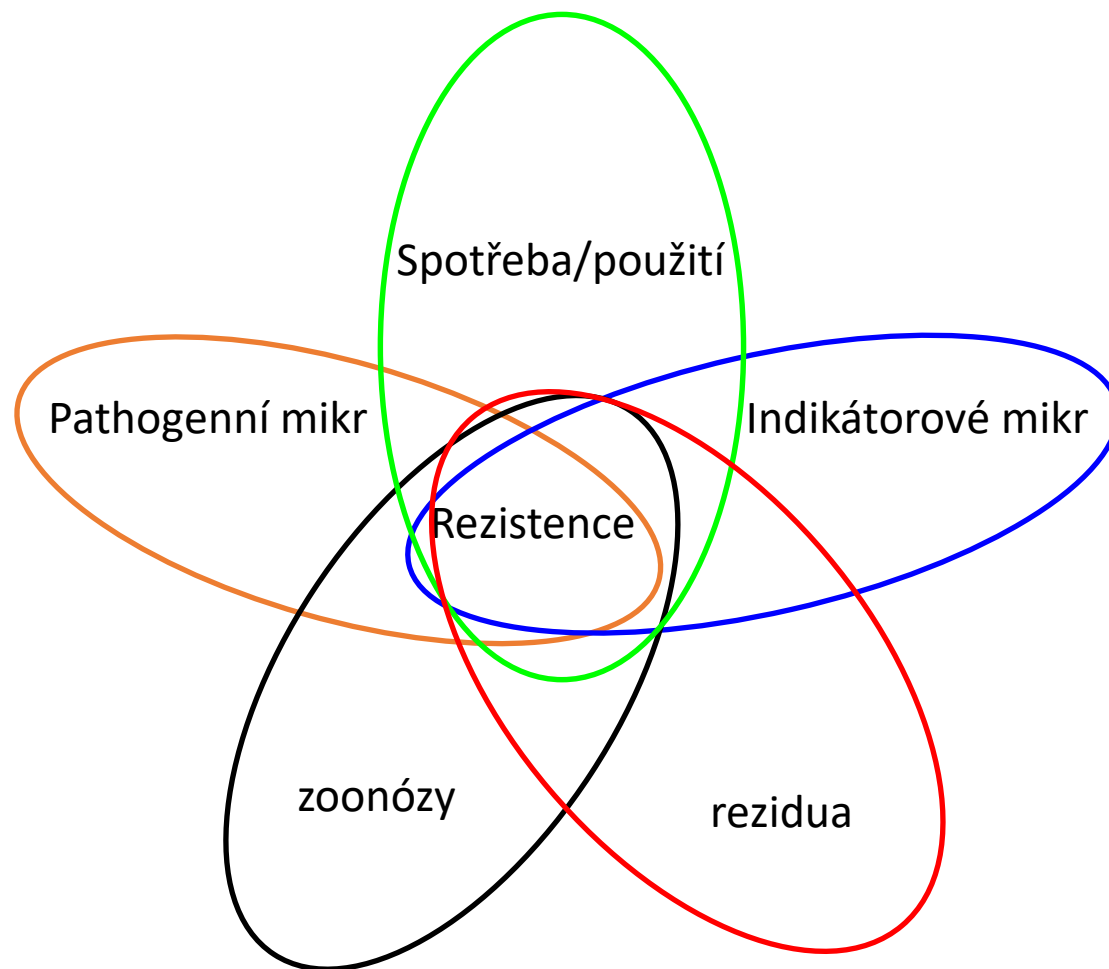
Zhodnocení rizik:

Spotřeba/používání
antimikrobik ve vztahu

- k datům o AMR
- k nálezům reziduí

Monitoringy =>

Surveillance



Řízení rizik:

Primární a sekundární
indikátory z dat z monitoringů

=>

Hodnocení efektivity

Opatření z oblasti řízení rizik

Komunikace rizik

Správně zacílená

Ve veterinární oblasti všechny tyto monitoringy v ČR máme! **Umíme data vytěžit?**

Monitoringy v rámci Akčních plánů NAP

V ČR doposud 2 AP NAP:

1. AP hum a vet

2. AP **hum** a **vet** a částečně **envi**

AMR_{hum}

nemocniční izoláty z krve a mozkomíšního moku

AMR_{vet}

zdravá zvířata (izoláty ze slepých střev), potraviny

nemocná zvířata (skot, prasata, hrabavá drůbež)

ENVI_{vet} Pilotní studie:

použití ATM + rezidua použitých ATM + AMR (izoláty EC z exkrementů) +

AMR perzistence v půdě a přenos do rostlin

AMU_{hum}

nemocniční a komunitní spotřeby

AMU_{vet}

celkové prodeje / od 2023 použití
(CA,PO,GA, TU)

MIMO AP NAP ... VET monitoring zoonóz a monitoring reziduí cizorodých látek (včetně VLP/antimikrobik)

Spotřeby antimikrobik

Evropa: vet

ČR: vet

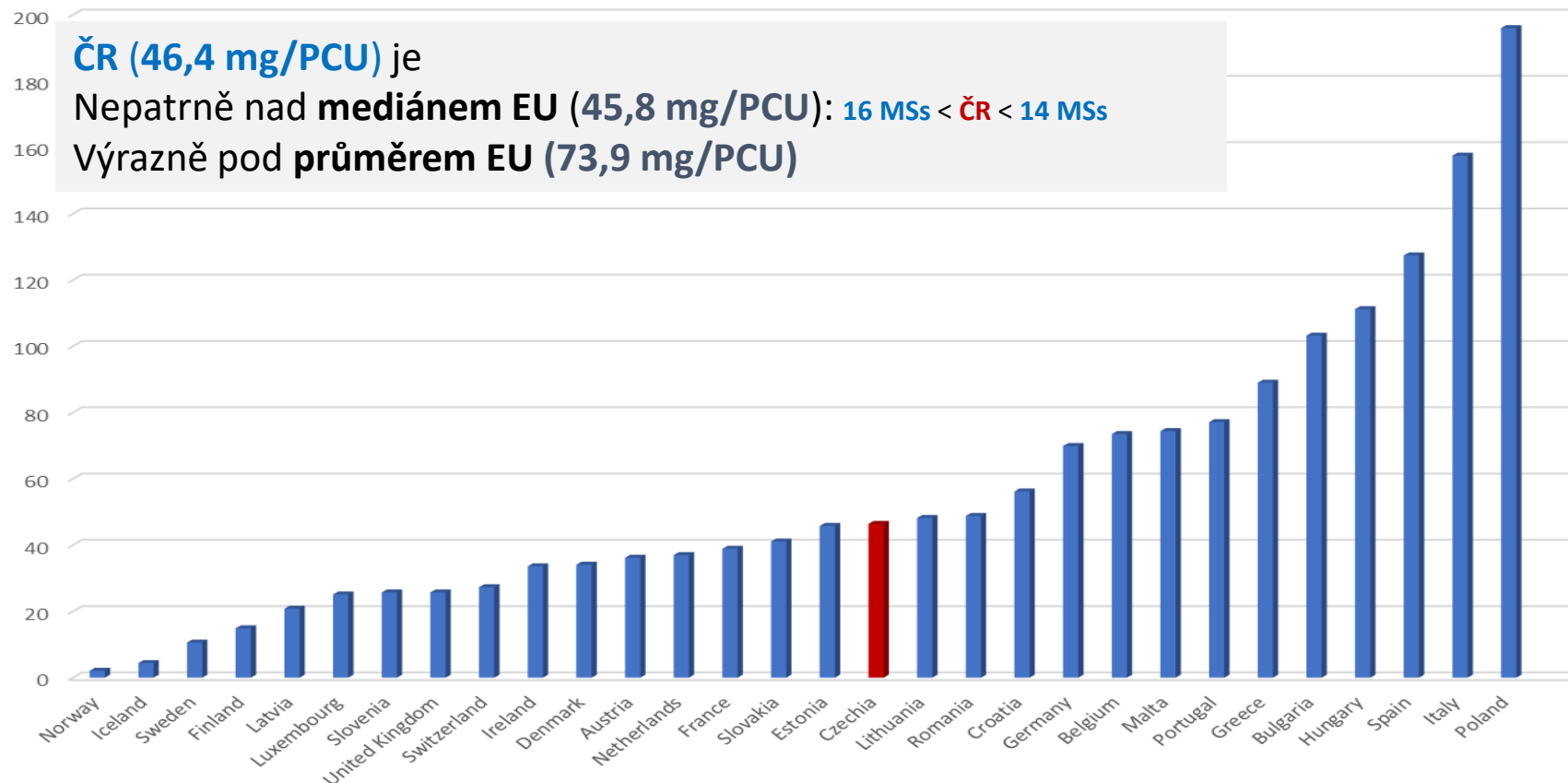
Evropa: hum a vet

Svět: vet

VETERINA: Jak si stojí ČR (2022) ve srovnání s dalšími státy EU/EEA

Data o prodeji vet ATM zkorigovaná na populace hospodářských zvířat [mg/PCU]

30 zemí EU/EEA spotřeby antimikrobik 2022 [mg/PCU]



Pozn. Z důvodu poměrového zobrazení detailů graf neobsahuje Kypr: 254,7 mg/PCU

Jak si stojí ČR ve srovnání s dalšími státy EU/EEA a co je potřebné zlepšit ?

Celková spotřeba lehce nad mediánem EU, pokračuje pokles

TRVÁ potřeba se zaměřit na kvalitativní cíle:

- snížit hromadnou medikaci u prasat
- snížit používání FQ u drůbeže
- snížit používání CEF 3./4. u skotu
- udržet minimální spotřeby kolistinu

- Data je nutno interpretovat obezřetně, mezi jednotlivými státy se liší složení populací zvířat i portfolio podávaných antimikrobik, **více slovní komentář**

Zdroj dat ESVAC: Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 EU/EEA countries in 2022 – [European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption \(ESVAC\)](#) | [European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Spotřeby antimikrobik u zvířat ČR – snížena celková kvantita

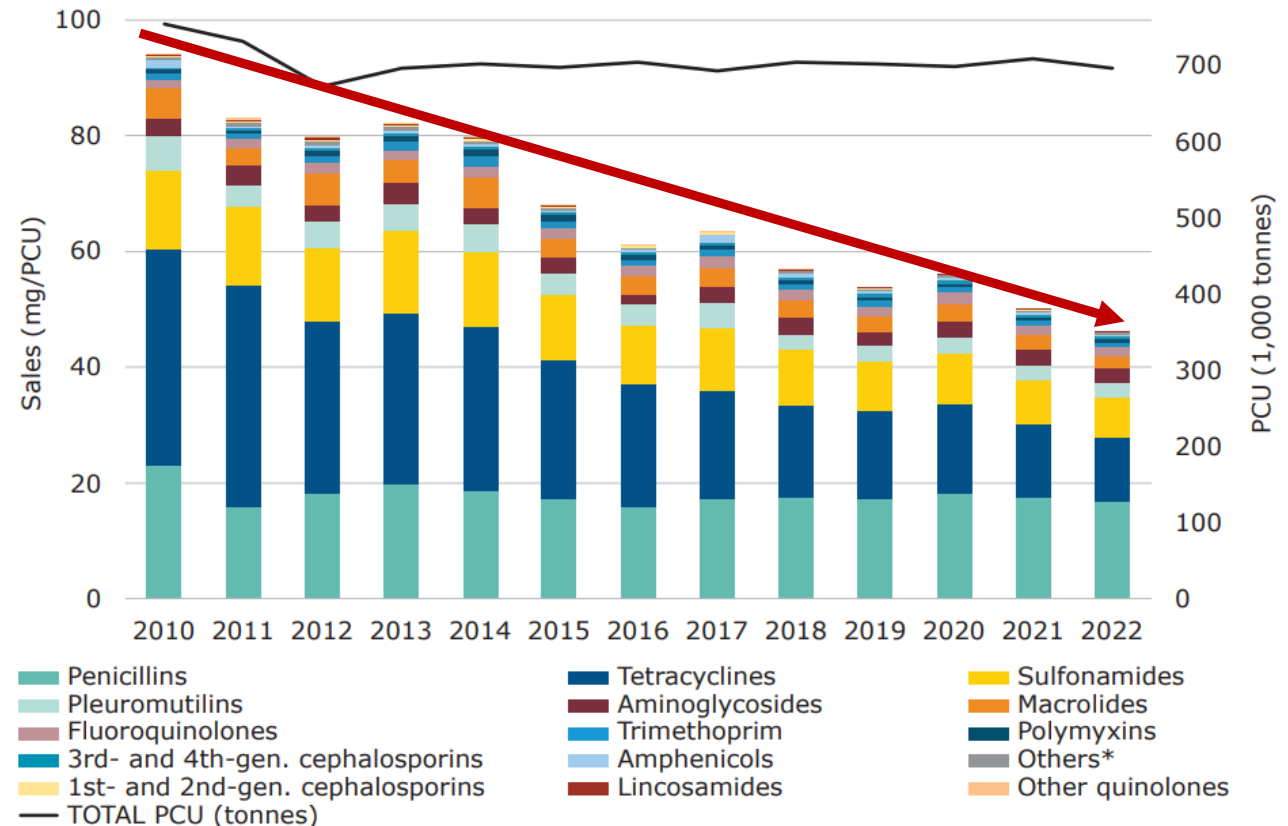
- aneb, co se podařilo

ČR

Trvalý klesající trend celkových spotřeb vztažený na populace zvířat

- **2008 - 2018** snížení spotřeb vet **o 50%**
- **2018** referenční rok pro **F2F evropskou strategii** požadující snížení o 50%
- **2018 - 2023** /tuny/ sníženo o **26 %**
- ČR antimikrobika „**první volby**“ tvoří většinu spotřeb – **2022: 75,4%**
 - penicilinová, tetracyklinová a sulfonamidová antibiotika
- ČR antimikrobika „**poslední volby**“ tvořila v roce 2022 pouhých **5,6%**
 - Přesto je potřeba dosáhnout i zde klesajícího trendu
- **ČR předběžná data za rok 2023** indikují **další mírný pokles**

Trend prodeje antimikrobik dle skupin [mg/PCU] – sloupkový graf, **černá křivka** celkové populace hospodářských zvířat [PCU]



¹ Sales data sorted from highest to lowest in 2022.

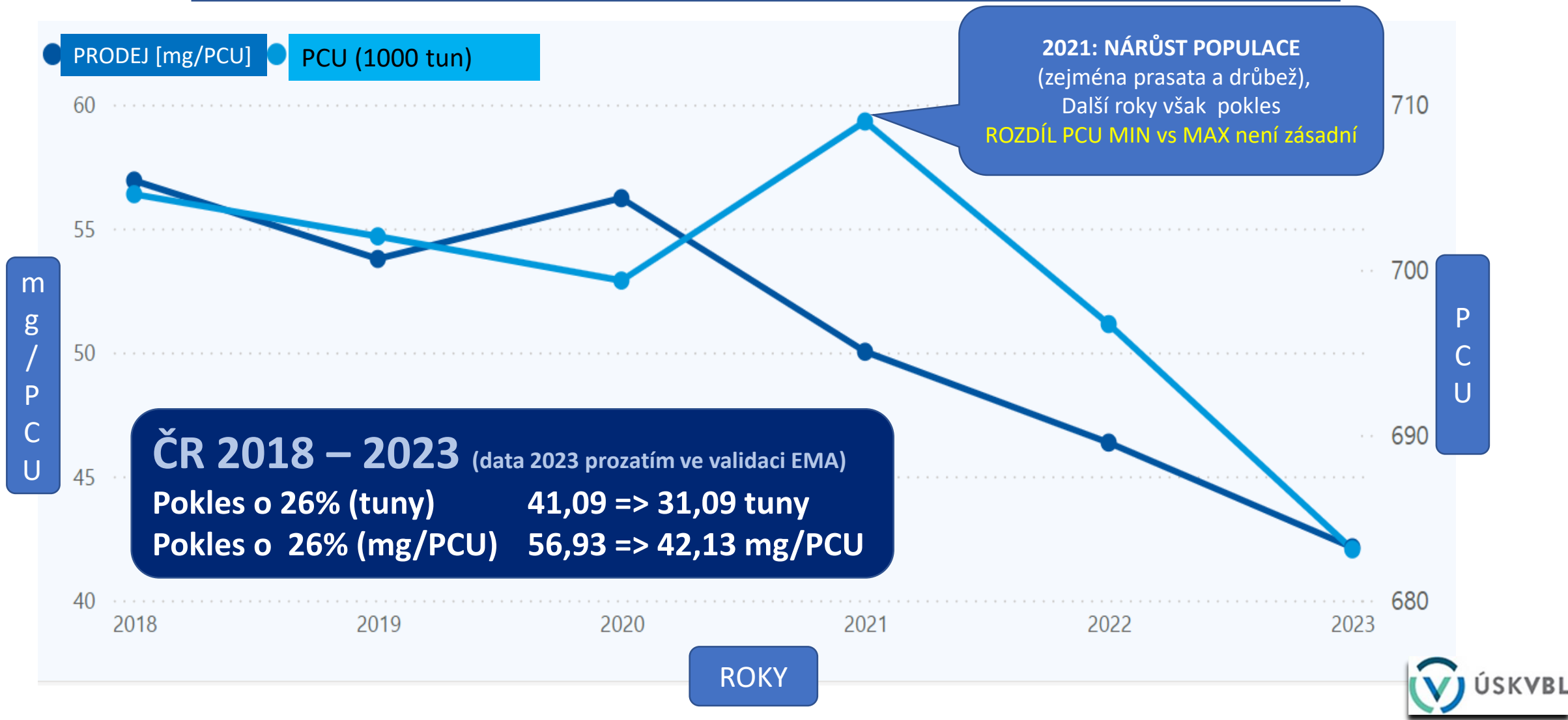
² No sales of other quinolones since 2019.

* The class 'Others' includes sales of bacitracin, novobiocin, rifaximin and spectinomycin (classified as other antibacterials in the ATCvet system).

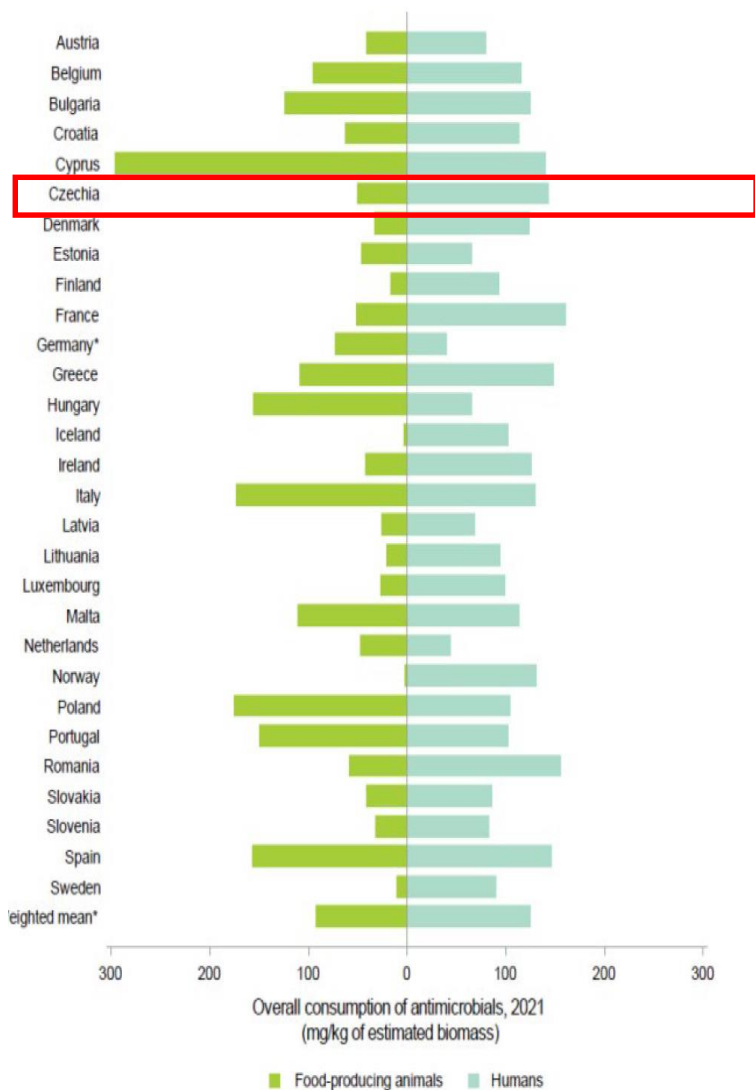
Celkové trendy vs populace potraviny produkujících zvířat

Farm to Fork: výrazný pokles: ČR data 2018 vs 2023

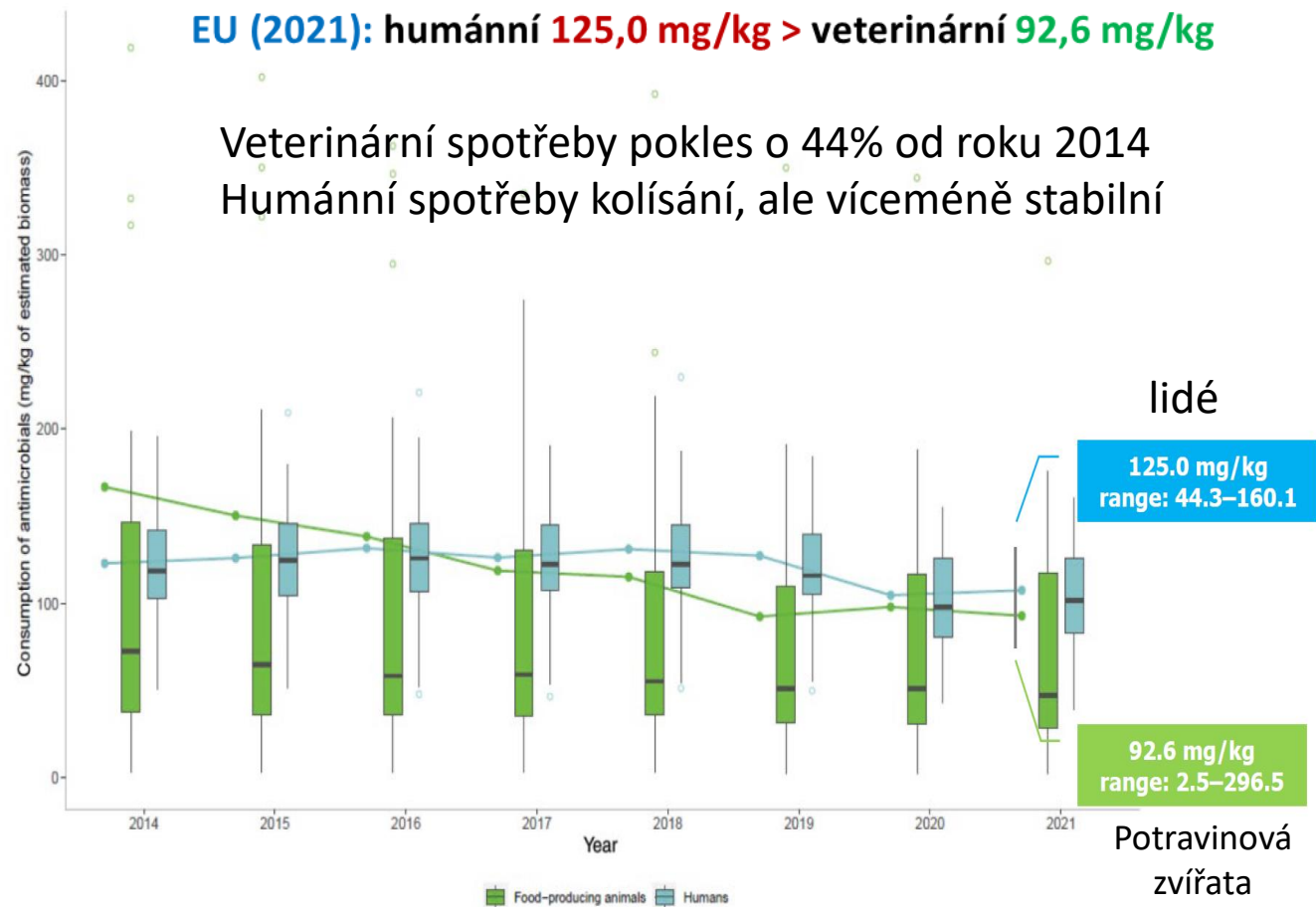
Pozor na rozdílné měřítko a jednotky spotřeb mg/PCU (vlevo) a biomasy PCU (vpravo)



JIACRA IV – spotřeby (hum/vet)



JIACRA IV



Spotřeby Evropa ... VET vs HUM ... JIACRA IV

EU vyhradila vybraná antimikrobika jen pro léčbu infekcí člověka

Spotřeba vybraných antimikrobik se velmi **liší mezi státy** jak v humánní, tak ve veterinární oblasti !

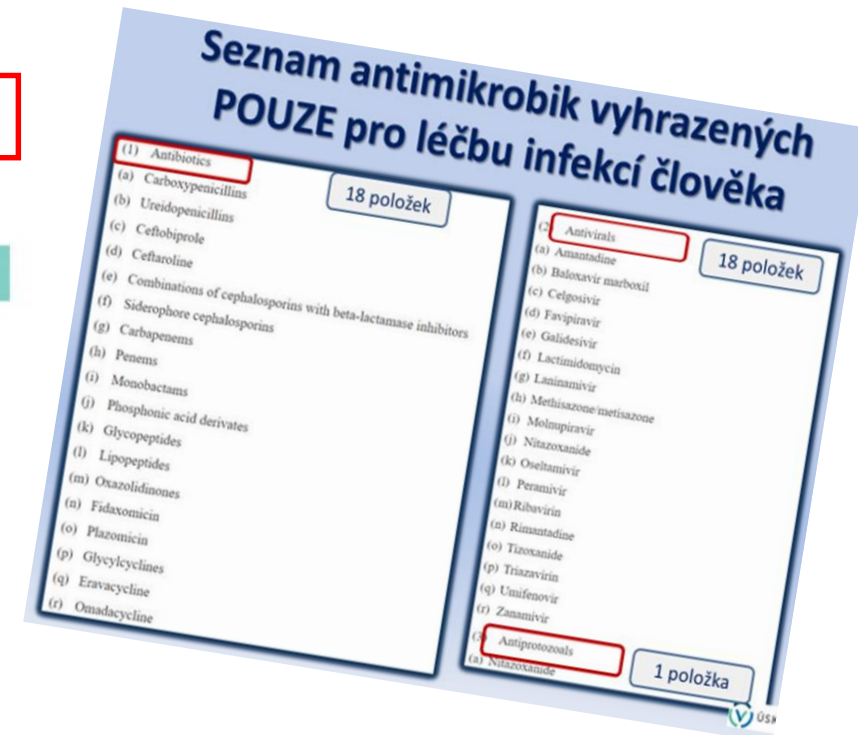
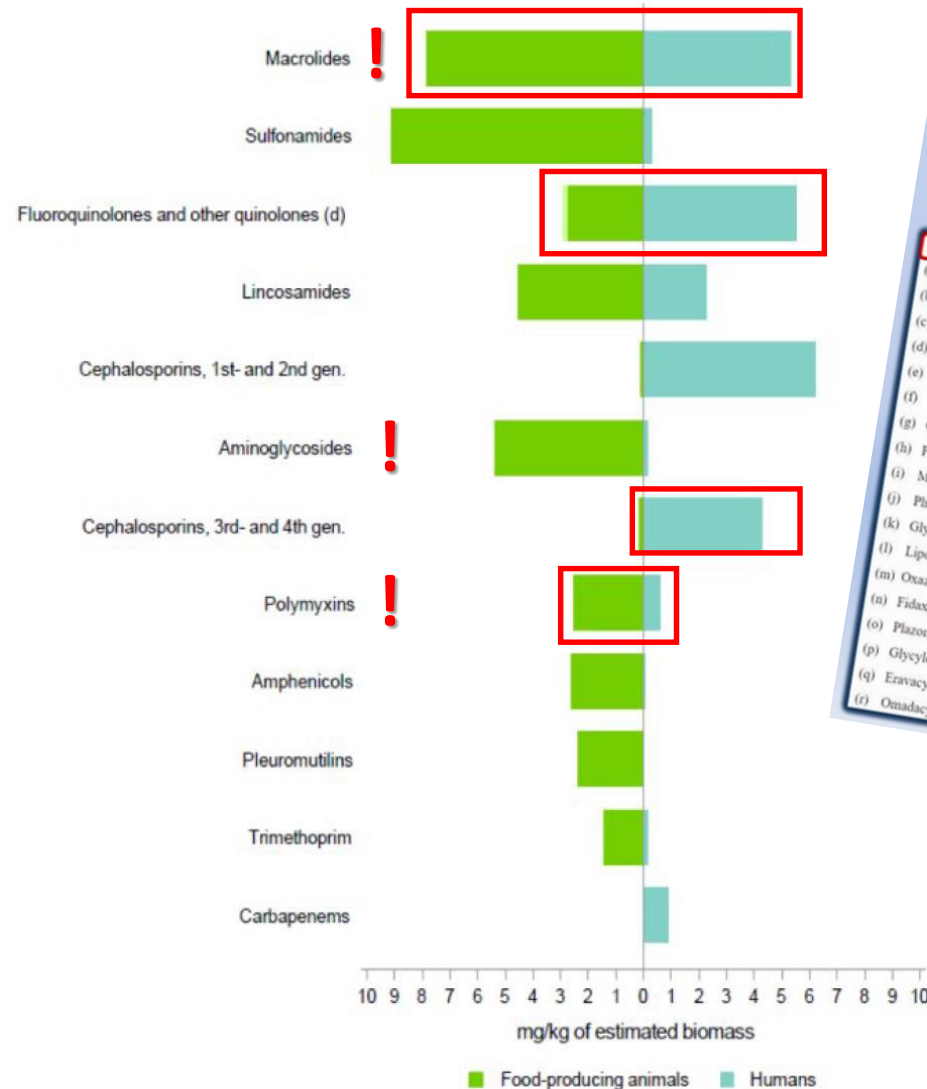
data je nutno interpretovat v kontextu – viz slovní komentář

ZAMĚŘENO na CIAs data 2021:
29 EU/EEA států, které dodaly data jak za veterinární, tak za humánní oblast:

Srovnání průměry vážené k populaci v mg/kg biomasy

- Cef3/4 lidé **5,1** > zvířata **0,2**
- FQ lidé **6,3** > zvířata **2,9**
- Makrolidy lidé **6,2** < zvířata **7,8**

- Polymyxiny (kolistin) lidé **0,7** < zvířata **2,5**



Svět mimo EU/ČR (data 2021, WOA 7th REP: IX/2023)

?

Antibiotika
s WHO klasifikací
jako kriticky
významná pro léčbu
infekcí člověka se

MIMO EU
stále používají jako
stimulátory růstu a
produkce u zvířat

?

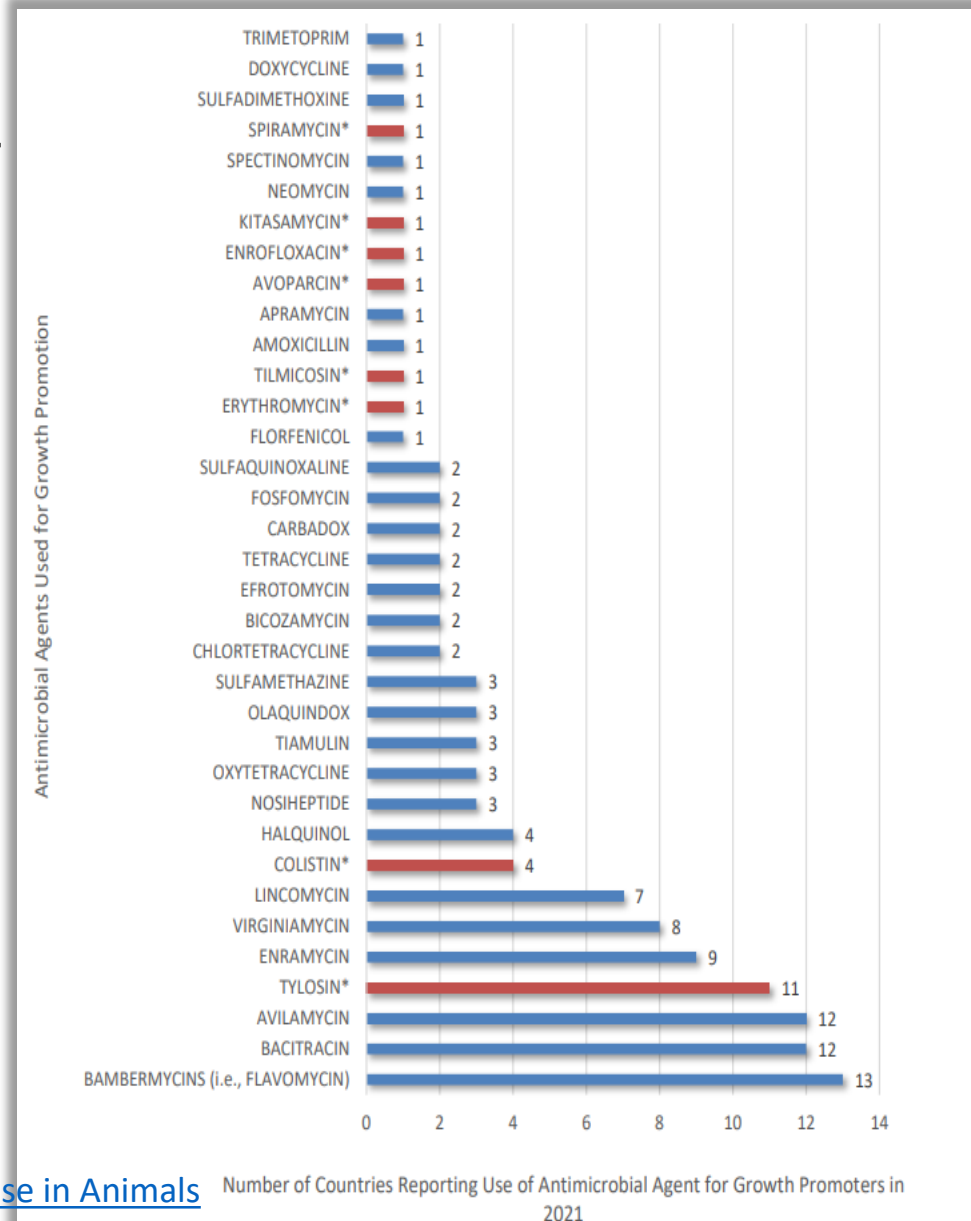


Data celkem ze 157 zemí světa

41 zemí (**26%** z celku používá
stimulátory růstu a produkce)

Jen 24 zemí schopno upřesnit,
která antimikrobika používá
jako stimulátory růstu

Jen 18 zemí umělo určit
kvantitu používání jako
stimulátory vs podání pro
„veterinární účely“



Jaké cíle tedy definovat ve VET a na jaké úrovni?

• SVĚT

- Nejprve zřejmě úplné vyfázování antimikrobních stimulátorů růstu
- Následně snižování celkových spotřeb, a dále i spotřeb CIAs

• EVROPA

- Snižování celkových spotřeb a především spotřeb CIAs
- Úplný zákaz antimikrobik rezervovaných pro infekce člověka (od II/2023)
- Sledování DDDvet /DCDvet ?

• ČR

- Snižování celkových spotřeb a spotřeb CIAs
- Zaměření se na **sektory a v nich na uživatele s nejvyššími spotřebami celkově i CIAs**

SEKTORY skot, prasata, kur, ... krůty, kachny, husy, ovce, kozy, králíci, ryby, koně ...

- Medián spotřeb v sektoru => **benchmarking = chovy nad mediánem – opatření (jaká?)**
- Procento zvířat léčených antimikrobiky ?

**VŠECHNY VÝŠE UVEDENÉ ÚROVNĚ SE ALE VLASTNĚ SPOLÉHAJÍ NA TO,
CO SE STANE NA ZÁKLADNÍ ÚROVNI CHOVU ČI VETERINÁRNÍ PRAXE !**

Benchmarking – aneb cíle pro základní úrovně

CHOVY hospodářských zvířat (včetně koní a ryb)

- Benchmarking spotřeb – medián pro sektor – ti, kdo překročí musí zavést opatření
- **SLEDOVAT % NEMOCNÝCH A % OŠETŘENÝCH ZVÍŘAT z celkového počtu zvířat v chovu za turnus (krátce žijící) či za rok ?**

- Zvýšení prevence onemocnění
(výživa, welfare, biosecurity, hygiena, včasná detekce onemocnění v chovu)
- Ozdravovací programy (... SPF chovy ... máme již příklady ... prasata)
- Racionalizace léčby

VŠE VÝŠE UVEDENÉ BY MĚLO VÉST k celkovému snížení používání na nezbytné minimum –
CIAs ! ČR AM s indikačním omezením = §9a novela Zákona o léčivech 314/2022 ... využívání AST!

VET PRAXE společenských zvířat

- Racionalizace léčby => celkové snížení používání na nezbytné minimum – CIAs
- Učme se i od kolegů z humánní medicíny! Komunity (vet praxe) ... Nemocnice (vet kliniky/nemocnice)
- ČR AM s indikačním omezením – respektujme zákon – provádějme AST – používejme omezeně a skutečně jako poslední volbu!

Závěr: co potřebujeme udělat pro nalezení smysluplných a užitečných cílů a k nim směřujících opatření ?

- **Monitoringy a sběr robustních dat s jejich kvalitním zhodnocením:**
=> Nastavením opatření na úrovni chovů s využitím spolupráce chovatel/veterinární lékař
- **Politická vůle a vize pro zemědělský sektor**
 - včetně **efektivních** správně zacílených pobídek a
 - společenského **docenění** prvovýrobců, kteří budou dobře ošetřovat a chovat zdravá zvířata => což se promítne i do snížené potřeby podat antimikrobika
- **Přiměřené a trvalé financování**
- **Celoživotní vzdělávání veterinárních lékařů, ale i chovatelů /majitelů zvířat**
- **Efektivní cíle se skutečným dopadem** v max možném rozsahu i na AMR (a ne jen na hezky vyplněné tabulky ...)

DĚKUJI ZA POZORNOST!

Koncept „Jedno zdraví“ nebo spíše „Jedna planeta“



MIKROORGANISMY - LIDÉ - ZVÍŘATA žijí v **EKOSYSTÉMU** planety
a navzájem se ovlivňují

Dotazy/komentáře/diskuse?

pokludova@uskvbl.cz