



ČESKÁ AKADEMIE ZEMĚDĚLSKÝCH VĚD

Těšnov 65/17, 117 05 Praha 1, tel.: +420 221 812 400, e-mail: cazv @cazv.cz, www.cazv.cz

# Rezistence k antimikrobikům

Rezistence k antimikrobikům patřila mezi jednu z priorit nizozemského předsednictví Evropské unie, přičemž nosným konceptem se stalo propojení přístupu k této problematice provázané v oblastech humánní a veterinární medicíny a zasazení do konceptu „Jedno zdraví“.

Ve dnech 9. a 10. února 2016 byla v Amsterdamu uspořádána konference na ministerské úrovni, kdy se k řešení problematiky rezistence k antimikrobikům (AMR) setkaly delegace ministerstev zdravotnictví a zemědělství členských států EU v doprovodu odborníků pracujících v této oblasti. Na jednání se dále účastnili zástupci významných mezinárodních organizací, mimo jiné WHO, FAO, OIE. Hlavní náplní konference byla prezentace AMR jako globální hrozby, vyjádření silného politického zájmu tuto hrozbu společně řešit a diskuse o možných směrech, kterými by se řešení problematiky AMR mělo ubírat, s vymezením klíčových okruhů, na základě kterých následně pod vedením nizozemského předsednictví v rámci pracovních jednání na úrovni attaché jednotlivých členských států došlo ke zformování návrhu Závěrů Rady, které byly po poměrně náročných diskusích v rámci těchto jednání nakonec schváleny 17. června 2016 na Radě EPSCO (Rada EU pro zaměstnanost, sociální politiku, zdraví a ochranu spotřebitele, viz též informace dostupná na <http://www.consilium.europa.eu/cs/press/press-releases/2016/06/17-epsco-conclusions-antimicrobial-resistance/>).

Jak v rámci ministerské konference, tak v rámci závěrů Rady jsou klíčové následující momenty:

– Problematika rezistence k antimikrobikům (AMR) má být uchopena jako jasné politické téma.

– Problematika AMR musí být řešena na platformě One Health a ve vzájemné spolupráci mezi obory humánní a veterinární sféry („intersectoral approach“). Přestože s tímto přístupem Česká republika souhlasí, v rámci přípravy závěrů Rady Česká republika opakovaně připomínala, že je nutné co možná neobjektivněji zohledňovat skutečný příspěvek humánní a veterinární medicíny k problematice rozvoje AMR v obou oblastech, případně v životním prostředí.

– Zásadním důvodem a cílem, proč řešíme otázku AMR, je zachování možnosti léčit infekci u člověka; tomu se mají přizpůsobit i ekonomická hlediska.

– Mají být přijaty akční plány (na úrovni členských států do poloviny roku 2017 a rovněž má být vypracován nový akční plán EU), které budou definovat konkrétní kroky ke snížení spotřeby antimikrobiků a povedou k tlumení výskytu a rozvoje AMR jak v oblasti humánní, tak veterinární medicíny. V rámci těchto akčních plánů mají mít členské státy stanoveny závazky k plnění těchto opatření, včetně stanovení konkrétních cílů k tlumení AMR, jež mají být vyhodnotitelné a mají být předmětem kontroly.

– V rámci konference byla v mnoha ohledech EU označena za příklad hodný následování pro ostatní regiony světa, a to v oblasti odpovědného používání antimikrobiků a tlumení AMR. Nicméně,

nejen ve vystoupení delegace ČR, ale i dalších států, bylo zdůrazněno, že EU musí být schopna zajistit důsledné prosazování standardů EU i v mezinárodním měřítku, v jiném případě by opatření v EU ztrácela smysl a vedla by ke ztrátě konkurenceschopnosti v porovnání se 3. zeměmi. Tento důrazný imperativ se však v závěrech Rady neodrazil dostatečně důrazně.

– V oblasti humánní medicíny byla na ministerské konferenci diskutována možnost klasifikovat AMR jako „Health Security“ problém, což zakládá zcela jiné možnosti pro EU tuto otázku řešit na úrovni, která přesahuje působnost členských států.

– Bylo zdůrazněno, že ačkoliv máme řadu schválených dokumentů a politik, výskyt rezistentních izolátů, zejména těch ohrožujících zdraví lidí i nadále narůstá, a proto je potřeba sáhnout ke konkrétním a funkčním opatřením.

– Pokud jde o struktury, které mají vznikat na úrovni EU, byl v rámci konference vyjádřen silný tlak na to, aby vznikla platforma pro AMR sdružující jak humánní, tak veterinární oblast, nicméně konečné stanovisko z důvodu, že se řada členských států vyjádřila tak, že má pochyby o vytváření dalších struktur a že je lépe využít efektivně stávající struktury a již dostupné nástroje, vyústilo v závěrech Rady v doporučení využít stávající struktury a platformy pro uskutečňování aktivit v oblasti AMR na evropské úrovni.

– V oblasti veterinární medicíny má podle závěrů Rady být zamezeno rutinnímu preventivnímu používání antimikrobiků a omezení pro používání ve veterinární medicíně jsou nastavena pro antimikrobika, která jsou kriticky významná z pohledu zdraví veřejnosti, což z velké části koresponduje se systémem indikačního omezení (viz níže pro podrobnosti).

– S ohledem na AMR je podle závěrů Rady nutné vyvíjet tlak na snižování potřeby používání anti-

mikrobiků ve veterinární medicíně (Česká republika však vyslovila na jednání názor, že je potřebné spíše jít cestou preventivních opatření zaměřených na zlepšení zdraví a pohody zvířat, která povedou ke snížení potřeby a ve výsledku k racionalizaci používání a snížení spotřeby antimikrobiků).

– Ačkoliv na konferenci zazněl i požadavek k potřebě vytvářet podmínky pro zachování a další výzkumy u „starých“ („legacy“) antimikrobiků a přípravků, v závěrech Rady se tento požadavek neprojevil.

– Pokud jde o výzkum, nelze jeho potřebu redukovat pouze na rozvoj nových molekul, ale je potřeba ho vnímat širěji, včetně výzkumu toho, jak jsou antimikrobika předepisována a používána („behavioural models“), zachování stávajících molekul, rozvoj (rychlých) diagnostických metod. Požadavek na diagnostiku byl zanesen i do závěrů Rady.

– Na konferenci zazněla i ambice, aby EU prosazovala řešení AMR i na mezinárodním fóru. Problematika AMR byla zařazena i na agendu Valného shromáždění OSN, kde nejbližší jednání je plánováno na září 2016.

– Problematika AMR má, podle závěrů Rady, své místo k řešení i v rámci návrhů nových předpisů v oblasti veterinárních léčivých přípravků, medikovaných krmiv a zdraví zvířat. Zde se nicméně Česká republika domnívá, že jsou nutné ještě zcela zásadní úpravy návrhů těchto předpisů, aby oblast AMR byla racionálně ošetřena.

Ne všechna navrhovaná opatření, která jsou jako úkoly pro členské státy a pro Evropskou komisi navrženy v rámci dokumentu závěrů Rady Česká republika vnímá jako prakticky realizovatelná v konkrétních podmínkách ČR, popřípadě by jejich realizace znamenala vysoké nároky na administrativu a rozpočty jak soukromých subjektů, tak veřejné rozpočty. V oblasti veterinární medicíny proto bude

Česká republika hledat praktická řešení v rámci fungující pracovní skupiny pro antimikrobika při MZe. Z pohledu obecných východisek je vhodné uvést, že problematika rezistence k antimikrobikům je vážná hrozba pro zdraví veřejnosti, která byla definována Světovou zdravotnickou organizací jako globální zdravotní hrozba.

Pokud jde o oblast veterinární medicíny, problematika AMR i zde zaznamenává prudký rozvoj znalostí a definování rozsahu problému. Zatímco původní oblast zájmu byly typické patogeny, jako je *Salmonella* či *Campylobacter*, v současné době se oblast zájmu posunuje k patogenům, jako je vůči methicilinu rezistentní *Staphylococcus aureus* (tzv. MRSA), *Clostridium difficile* a *Escherichia coli*. Další oblastí zájmu je horizontální přenos determinant rezistence mezi rody a druhy. To posunuje význam veterinární medicíny jako potenciálního zdroje problému antimikrobiální rezistence v oblasti veřejného zdraví.

Vlastní příspěvek veterinární medicíny do veřejného zdraví je však stále ještě otázkou odborné diskuse a je třeba přiznat, že chybí jasné odborné důkazy ke kvantifikaci takového příspěvku. Odhady se proto různí od téměř nulového příspěvku až po významný příspěvek.

V porovnání se situací před deseti lety se však dnes považuje příspěvek veterinární medicíny za významnější než v tomto předchozím období. Je to dáno i současným stavem vědeckého poznání a možnostmi molekulární biologie a genetiky, které přinášejí důkazy o propojení a návaznosti humánní a veterinární oblasti různého rozsahu a závažnosti. Nezanedbatelné jsou rovněž v současnosti vyvstávající otázky spojené s riziky pro životní prostředí.

Česká republika má v oblasti řešení problematiky AMR ve veterinární medicíně dlouholetou tradici. Od roku 1998 uplatňuje ČR pro

vybraná veterinární antimikrobika s vyšším potenciálem selekce rezistence k antimikrobikům a s významem i pro humánní medicínu systém tzv. indikačního omezení, který má právní oporu i v zákoně o léčivech a vyhlášce 344/2008 Sb. o používání veterinárních léčivých přípravků.

V České republice je rovněž dlouhodobě nastavena spolupráce mezi humánní a veterinární sférou v oblasti AMR a byl zpracován akční plán tlumení AMR, který zahrnoval obě uvedené oblasti. V současné době probíhá diskuse o přípravě dalšího akčního plánu ČR, kterou resort Ministerstva zemědělství jednoznačně podporuje. Za účelem hledání nejhodnějších, praktických a dlouhodobě udržitelných řešení v oblasti AMR v resortu MZe byla při MZe ustanovena pracovní skupina pro antimikrobika, která je aktivní a jejíž činnost má praktické výstupy.

Bylo by rovněž vhodné zmínit, že jistý díl práce se již ve veterinární sféře podařilo, což je vidět i v poklesu celkových spotřeb o 20 procent (hovoříme o datech z prodejů veterinárních antimikrobiků v hmotnostních objemech při srovnání let 2010 a 2014 – viz tabulka). Je samozřejmě nutné zvažovat i dynamiku a stratifikaci populací chovaných zvířat, kde jsou již k dispozici data zkorigovaná na PCU a kdy pokles není tak výrazný. Pokles spotřeb antimikrobiků při zvážení dynamiky populací potravinových zvířat činí 14 procent (při srovnání let 2010 a 2014).

Jen pro srovnání lze uvést informaci, že v roce 2010, bylo uskutečněno i srovnání hmotnostních objemů spotřeb antimikrobiků pro systémové podání (tzv. skupina J01) v humánní a veterinární oblasti v rámci ČR, kde „čísla“ byla velmi vyrovnaná:

Humánní medicína 66 340 kg a veterinární medicína 67 692 kg za rok 2010.

Je však třeba zdůraznit, že tyto hodnoty je v podstatě nemožné srovnávat ve smyslu počtu ošetřených pacientů či zvířat a v počtu dávek. Nelze tedy učinit jednoduchý závěr, zda je vyšší expozice antibiotikům u lidských pacientů či u zvířat. Tato čísla nám ale ukazují na kvantitu a hmotnostní objemy, a mohou tím pádem indikovat například zatížení životního prostředí.

Velmi důležité je také uvést, že problematika AMR se netýká pouze zvířat určených k produkci potravin, ale je hrozbou i u zvířat v tzv. zájmovém chovu (nejčastěji kočky a psi). A to zejména z důvodu těsného kontaktu s lidmi. V posledních letech dochází k mírnému nárůstu spotřeb antimikrobiků pro tato zvířata, i když v celkovém hmotnostním objemu spotřebovaných antimikrobiků tvoří jen několik procent.

## Rezistence ohrožuje účinnost

Účinnost antimikrobiků je v humánní medicíně vážně ohrožena narůstající a rychle se šířící rezistencí mikrobů. Nebezpečný trend se týká většiny evropských zemí včetně ČR, kde je situace u některých patogenů jedna z nejhorších v Evropě. Rezistence k antimikrobikům způsobuje významné zvýšení mortality, morbidity i nákladů na zdravotní péči, a ohrožuje tak bezpečí pacientů i finanční udržitelnost zdravotního systému.

Rezistence k antimikrobikům je jev vázaný na rozsah a způsob, jakým se antimikrobika používají, a nevhodné používání antimikro-

bik je hlavním stimulem nárůstu rezistence. Studie ukazují, že až 50 procent indikací antibiotik (rozuměj antibakteriálních látek) je v humánní medicíně nadbytečných a propagace pravidel vysvětlujících správné zacházení s antibiotiky může významně přispět k omezení jejich spotřeby.

Moderní humánní medicína je závislá na dostupnosti účinných antibiotik pro případ, že se objeví infekční komplikace, nebo je potřeba profylaxe infekce. Bez účinných antibiotik by nebyla možná intenzivní péče, transplantace orgánů, protinádorová chemoterapie, péče o nedonošené děti, ale ani běžné chirurgické zákroky, jakými je náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu.

Dvěma hlavními oblastmi pro kontrolu a prevenci rezistence k antimikrobikům v humánní medicíně jsou: za prvé uvážlivé používání antimikrobiálních léčiv, tj. pouze jsou-li potřeba, ve správném dávkování, se správnými dávkovacími intervaly a se správnou délkou podávání; za druhé hygienická opatření pro kontrolu přenosu rezistentních mikroorganismů a prevence vzniku infekcí způsobených rezistentními mikroby, včetně hygieny rukou.

Závěrem by bylo vhodné shrnout, že stejně jako pro jiné oblasti, tak i pro oblast řešení rezistencí k antimikrobikům je zásadní se soustředit na odpovědnost uplatňovanou v rutinní praxi. K úspěšnému řešení otázek spojených s AMR nestačí pouze politické prohlášení, ale je nezbytná skutečná změna v přístupu vnímání problematiky AMR a používání antimikrobiků a v oblasti přístupu k managementu zdraví v chovech zvířat v každodenní praxi. Politické zadání je nezbytné s ohledem na dlouhodobou perspektivu a mělo by vycházet z co možná neobjektivnějších analýz důkazů, být racionálně zdůvodněno a musí být přijímáno v kontextu ekonomické reality a dlouhodobé společenské objednávky.

V České republice tyto podmínky naplňuje pracovní skupina pro antimikrobika, která byla ustavena v roce 2013 při Ministerstvu zemědělství a která se právě o taková praktická a dlouhodobě udržitelná opatření snaží. Problematiku AMR vnímá MZe i v kontextu své dlouhodobé strategie – tedy ochrany spotřebitele, zvyšování a prosazování kvality české produkce, nastavení férových tržních podmínek jak v intrakomunitárním obchodu, tak v obchodu se třetími zeměmi a konečně v rámci snah o zvýšení soběstačnosti v základních komoditách. Cílem MZe tak nejsou krátkodobá politická řešení, ale dlouhodobě řešitelná, postavená na definování jasných pravidel, odbornosti a odpovědnosti provozovatelů a efektivním výkonu státního dozoru. MZe takový přístup volí právě proto, že vnímá problematiku jako skutečnou hrozbu pro zdraví veřejnosti, pro zdraví zvířat a pro životní prostředí a jeho snahou je zachovat co možná nejlepší účinnost antimikrobiálních léčiv pro další generace.

Lucie Pokudová

Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Jiří Bureš

Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, Brno

Alfred Hera

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Spotřeba VLP: antimikrobika (antibiotika a chemoterapeutika) porovnání let 2010–2014

Skupina antimikrobik	2010 (kg)	2011 (kg)	2012 (kg)	2013 (kg)	2014 (kg)
Amfenikoly	815,53	274,62	377,06	312,04	324,08
Aminoglykosidy	2 439,16	2 325,52	1 745,45	2 430,50	1 651,58
Ansamyciny	2,88	4,43	42,50	54,41	49,09
Cefalosporiny (celkem)	633,55	557,32	472,71	766,47	797,54
Cefalosporiny 1. a 2. gen.	355,28	348,77	246,24	481,16	522,51
Cefalosporiny 3. a 4. gen.	278,27	208,55	226,47	285,31	275,03
Diterpeny (pleuromutiliny)	4 276,80	2 806,89	3 156,92	2 737,45	3 379,77
(Fluoro)chinolony (celkem)	1 174,07	1 244,50	1 294,22	1 320,91	1 277,15
Fluorochinolony	1 004,57	1 081,00	1 248,71	1 245,69	1 259,15
Chinolony	169,50	163,50	4,55	75,22	18,00
Imidazolové deriváty	41,04	41,63	33,39	43,72	39,40
Linkosamidy	254,62	226,21	299,94	343,80	235,13
Makrolidy	4 007,50	2 475,29	3 855,98	2 622,17	4 108,68
Peniciliny (s rozšířeným spektrem)	15 693,38	10 240,46	11 026,71	12 033,32	11 844,92
Peniciliny (citlivé na betalaktamázy)	1 537,05	1 483,31	1 249,17	1 686,47	1 331,88
Peniciliny (rezistentní k betalaktamázám)	536,47	442,79	377,25	408,77	412,36
Polymyxiny	673,53	421,71	615,99	769,32	736,50
Sulfonamidy	10 279,18	9 728,51	8 620,64	9 308,82	9 122,54
Tetracykliny	28 206,58	28 006,53	20 018,10	19 302,82	19 999,52
Trimetoprim a deriváty	738,48	690,28	764,59	958,77	1 384,52
Ostatní antimikrobika	326,60	674,50	410,32	397,87	377,37
<b>Celkem (kg)</b>	<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>Celkem (mg/PCU)</b>	<b>94,00</b>	<b>83,00</b>	<b>79,80</b>	<b>83,50</b>	<b>80,97</b>

Čísla uvedená v tabulce zahrnují přepočty celkových hmotnostních objemů (v kg) skupin účinných látek získaných ze základních souborů dat o prodeji balení VLP (celková data v sobě zahrnují rovněž premixy).

PCU = technická jednotka vyjadřující počty zvířat (dojnice, ovce, prasnice a koně) a biomasu poražených zvířat (skot, kozy, prasata, ovce, kur a krůty, králci a ryby) pro dané sledované časové období, tak aby množství spotřebovaných antimikrobiků bylo vztaženo na chovaná (potenciálně ošetřená) zvířata