

EMA – KATEGORIZACE ANTIBIOTIK V EVROPSKÉ UNII

Kategorizace EMA vznikla na základě příruček WHO a OIE jako praktický návod, jak správně implementovat **Nařízení 2019/6 o veterinárních léčivých přípravcích**, které vyjde v platnost 28.1.2022, pro použití antimikrobiálních látek. Kategorizace byla primárně vytvořena kvůli potřebě určitých skupin antibiotik v humánní medicíně a nutnosti snižovat riziko pro rozšíření rezistence ze zvířat na lidi.

Pro účely tohoto projektu je antibiotikum definováno jako "jakákoli substance s přímým účinkem na bakterie, která je použita pro léčbu nebo prevenci infekce nebo infekčního onemocnění". Látky s účinkem primárně na plísň, protozoa, viry a dezinfekční přípravky jsou mimo okruh zájmu tohoto projektu.

Kategorizace:

Nově pracujeme se čtyřmi kategoriemi A-D.

Pořadí těchto kategorií bylo určeno tak, aby kategorie s nejnižším rizikem pro vznik rezistence byla poslední. Antibiotika byla do těchto kategorií zařazena podle následujících kritérií:

- Jestli je (pod)skupina autorizovaná pro použití ve veterinární medicíně v EU.
- Důležitost (pod)skupiny v humánní medicíně podle hodnocení WHO a podle současné situace v EU.
- Znalost faktorů ovlivňujících pravděpodobnost vzniku a následky přenosu rezistence ze zvířat na lidi, zvláště s ohledem na případy, kde jeden gen může ovlivnit vznik multirezistencí.
- Dostupnost alternativní antibiotické (pod)skupiny ve veterinární medicíně s nižším rizikem pro vznik rezistence.

Přestože rozdělení do jednotlivých kategorií může napomáhat s volbou antibiotik, nejsou tyto kategorie sestaveny tak, aby pojaly veškeré možné aspekty rozhodovacího procesu, jako je například zhodnocení welfare jednotlivých zvířat při léčbě. Tato kategorizace tedy nepřevyšuje běžná pravidla pro předepisování a používání antimikrobiálních látek, jako jsou kaskáda a platná legislativa.

Nová antibiotika, která byla schválena pro použití pouze v humánní medicíně, budou vždy provizorně umístěna do kategorie A.

Opatření proti šíření rizik, která by se měla dodržovat v každé kategorii

S nařízením EU 2019/6, přichází v platnost důležité ustanovení ohledně používání antibiotik u zvířat za účelem minimalizace rizika na veřejné zdraví a zdraví zvířat:

- Je stanoven seznam antibiotik, která jsou vyhrazena pouze pro určité druhy infekcí lidí (článek 37(5)). Tyto substance by neměly být předepisovány (ani v případě použití dle kaskády) žádným zvířatům (článek 107(5)).
- Použití antibiotických léčivých přípravků pro profylaxi je limitováno pouze na podání jednotlivým zvířatům, až na výjimečné případy, kdy je riziko onemocnění velmi vysoké a jeho následky velmi vážné (článek 107(3)).
- Antibiotické léčivé přípravky pro metafylaxi by měly být používány pouze, když je riziko přenosu onemocnění v populaci zvířat vysoké a nejsou přítomny žádné jiné přijatelné alternativy.

KATEGORIE A „ZÁKAZ“

Tato kategorie obsahuje antibiotika a antibiotické skupiny, které nejsou registrovány pro užití ve veterinární medicíně v EU. Nejsou stanoveny oficiální ochranné lhůty, což může vést k riziku pro zdraví populace.

Opatření k omezení rizik:

- Tyto antibiotika mohou být použita pouze výjimečně u zájmových zvířat v souladu s kaskádou. Standardně je každá nová látka, která je autorizována pro použití u lidí, provizorně umístěna do kategorie A, bez ohledu na kategorizaci její mateřské skupiny a následně evaluována podle kritérií AMEG. Škála rozsahu, indikace a důležitost pro humánní medicínu se u nového antibiotika může lišit od dalších látek v (pod)skupině. Mělo by být bráno v potaz, že rozdílná kritéria budou aplikována na zařazení antibiotik, která budou rezervována pouze pro použití u lidí v souladu se článkem 37(5) Nařízení (EU) 2019/6. Látky splňující tato kritéria budou zakázána pro použití ve veterinární medicíně.

KATEGORIE B „OMEZENÍ“

Tato kategorie obsahuje chinolony, třetí a čtvrtou generaci cefalosporinů (bez inhibitorů betalaktamáz) a polymyxiny.

Opatření k omezení rizik:

- Tato antibiotika by měla být používána exkluzivně k léčbě klinických onemocnění, pokud neexistuje žádná alternativa v kategorii C a D, která by mohla být klinicky efektivní. Použití látek v této kategorii by mělo být navázáno na mikrobiologické testy citlivosti.

KATEGORIE C „VÝSTRAHA“

Tato kategorie obsahuje antibiotika, pro která existuje alternativa v humánní medicíně pro použití u indikací, která splňují jedno nebo obě následující kritéria:

- Pro danou indikaci a použití ve veterinární medicíně existuje pouze málo, nebo žádná alternativa z kategorie s nižším rizikem.
- V mikroorganismech může vzniknout rezistence k látce z kategorie A přes specifické multirezistentní geny.

Opatření k omezení rizik:

- Tato antibiotika by měla být použita pouze pokud není jiná alternativa z kategorie D, která by byla klinicky účinná pro danou indikaci.

KATEGORIE D „OBEZŘETNOST“

Tato kategorie obsahuje antibiotické látky, které mají alternativy pro použití v humánní medicíně, a kde nedochází k selekci na rezistenci vůči lékům z kategorie A přes geny způsobující multirezistenci. Tato antibiotika by měla být použita v první linii léčby.

Opatření k omezení rizik:

- Tato antibiotika nejsou prostá negativního účinku na vývoj rezistence a její šíření. Aby se toto riziko udržovalo co nejnižší, je nutné dbát na to, aby byla antibiotika používána dle odpovědných principů (EMA/EFSA, 2017; Official Journal of the European Union, 2015). Přestože neexistuje žádný zvláštní předpis, který by omezoval používání antibiotik z kategorie D, stále platí obecné doporučení k odpovědnému předepisování a užívání, aby se minimalizovalo riziko vzniku rezistence. Je nutné upřednostňovat aplikaci jednotlivým zvířatům před medikací celé skupiny a omezit nadměrné užívání a dlouhou léčbu.

OBECNÁ DOPORUČENÍ WHO PŘI POUŽÍVÁNÍ MEDICÍNSKY VÝZNAMNÝCH ANTIBIOTIK U POTRAVINOVÝCH ZVÍŘAT:

1. Snížení používání všech skupin antibiotik u potravinových zvířat.
2. Úplný zákaz používání antibiotik pro stimulaci růstu.
3. Úplný zákaz používání všech skupin medicínských významných antibiotik u potravinových zvířat v rámci prevence vzniku infekčních onemocnění, která ještě nebyla klinicky diagnostikována. Výjimkou mohou být případy, kdy veterinární lékař rozhodne, že riziko přenosu infekční choroby je velmi vysoké. Pak je veterinární lékař oprávněn tato antibiotika použít na základě mikrobiologického vyšetření.
4. Antibiotika klasifikovaná jako kriticky důležitá pro humánní medicínu by neměla být používána v rámci opatření proti rozšiřování klinicky diagnostikované infekční nemoci v populaci potravinových zvířat.
5. Antibiotika klasifikovaná jako velmi důležitá pro humánní medicínu by neměla být používána pro léčbu potravinových zvířat s klinicky se manifestujícím infekčním onemocněním.

Výjimky u bodů 4. a 5. mohou být uděleny na základě mikrobiologického vyšetření a testu senzitivity na AML.

VLIV ZPŮSOBU PODÁNÍ NA VZNIK REZISTENCE:

Factory, které přímo souvisejí s podáním antibiotika a ovlivňují výskyt AMR:

- Typ a složení antibiotického přípravku
- Dávka přípravku, hmotnost zvířete
- Interval dávek a délka léčby

Množství bakterií vystavených antibiotiku (individuální a skupinové medikace)

V rámci Evropské unie se dobytku perorálně podává více než 90 % antibiotik. Tento druh podání má velké uživatelské a ekonomické výhody, mezi které patří například vyloučení potenciálního poškození jatečných těl nebo výskyt reziduí v místě vpichu. Ochranná lhůta pro veterinární léčivé přípravky podávané perorálně je navíc obecně kratší, než je ochranná lhůta pro látky podané injekčně.

Další faktory podílející se na příjmu perorální medicíny zahrnují:

- špatný přehled o příjmu léčiva vzhledem k hierarchii stáda
- menší příjem medikovaného krmiva u nemocných zvířat
- žádný příjem krmiva u zvířat těžce nemocných
- nejistá délka terapie a potenciální křížová kontaminace krmiva

S ohledem na kontrolu vzniku antimikrobiálních rezistencí je důležitý i fakt, že perorální příjem antibiotik může vyvolávat změny v mikrobiomu trávicího traktu po celé jeho délce (od oropharyngu až po konečník); nestrávené antimikrobiální látky pak mohou být vylučovány exkrementy. Bylo prokázáno, že perorální příjem antibiotika má negativní a trvalý efekt na střevní mikrobiom. Roli v selekčním tlaku v trávicím systému může mít také přítomná krmná dávka, absorpce, reabsorpce, rychlost průchodu zažitiny, biodegradace a objem v lumen. Podobné účinky mohou být očekávány také u látek, které se do trávicího traktu vylučují žlučí. Látky s delším poločasem rozpadu, které se dobytku podávají ve formě jednodávkových injekcí (např. určité makrolidy), je nutné podrobit dalšímu zkoumání s ohledem na jejich vliv na střevní mikrobiom.

Aplikace léčivého přípravku do vody má přesnější dávkování než aplikace do krmiva. Konečná dávka antibiotika se může mezi jednotlivci výrazně lišit a může být komplikované ji kontrolovat. Příjem u aplikace do vody je navíc ovlivněn faktory jako je tvrdost vody, pH, teplota či světlo.

Doba léčby u perorální medicíny může být prodloužená, zvláště pro léčivé přípravky podávané v krmivu (EMA/EFSA, 2017). Nařízení EU 2019/6 o veterinárních léčivých přípravcích nově vyžaduje předepisování antimikrobiálních přípravků pro metafylaxi a profylaxi na omezenou dobu, aby byla pokryta doba nebezpečí (článek 105(6)). Pokud budou veterinární antibiotické přípravky použity pro profylaxi, musí být limitovány pouze na individuální podání u jednotlivých zvířat (článek 107(3)).

Základním principem maximálního využití antibiotických léčiv u zvířat je podání přijatelné dávky na minimální období. Za účelem limitování expozice mikrobiomu by medicína měla být krátká a pokud možno pouze lokální. Doba trvání terapie musí být co nejkratší, aby došlo k uzdravení zvířete. Toho může být dosaženo v praxi při ukončení terapie po dvou dnech od vymizení klinických symptomů.

SEZNAM DOPORUČENÝCH ZPŮSOBŮ PODÁNÍ LÉČIV, SEŘAZENÝ SESTUPNĚ OD PODÁNÍ S OBECNĚ NIŽŠÍM EFEKTEM NA VZNIK REZISTENCE PO TY, U KTERÝCH OČEKÁVÁME VYŠŠÍ VLIV NA VZNIK REZISTENCÍ

