



VÚVeL Academy VIII - od výzkumu k praxi
v chovech hospodářských zvířat, cyklus seminářů

**SBORNÍK ZE SEMINÁŘE
27. 04. 2022
(VÚVeL BRNO)**

**ZÁKAZ UŽÍVÁNÍ ZnO A MOŽNOSTI ŘEŠENÍ PRŮJMOVÝCH
ONEMOCNĚNÍ SELAT A VÝKRMOVÝCH PRASAT**



PRV 2014 – 2020 Prioritní oblast 2A Opatření MO1
Předávání znalostí a informační akce

Reg. číslo projektu
20/009/0121a/564/000011

POZVÁNKA



EVROPSKÁ UNIE



PROGRAM ROZVOJE VENKOVA

PRV 2014 – 2020 Prioritní oblast 2A Opatření MO1
Předávání znalostí a informační akce

Reg. číslo projektu
20/009/0121a/564/000011



VÚVeL Academy VIII - od výzkumu k praxi v chovech hospodářských zvířat, cyklus seminářů

ZÁKAZ UŽÍVÁNÍ ZnO A MOŽNOSTI ŘEŠENÍ PRŮJMOVÝCH ONEMOCNĚNÍ SELAT A VÝKRMOVÝCH PRASAT

PROGRAM

- **Aktuální situace v produkci prasat v ČR**
Ing. Jan Stibal (SCHP, z.s.)
- **Budoucnost užívání VLP v terapii průjmů v chovech prasat**
MVDr. Jiří Bureš (ÚSKVBL)
- **Možnost řešení salmonelových průjmů pomocí vakcinace**
MVDr. Ján Matiašovic, Ph.D. (VÚVeL)
- **Vlastní zkušenosti s řešením průjmových onemocnění selat**
MVDr. Arpád Csörgő (praktický veterinární lékař, Gabčíkovo)
- **Clostridie – spolupůvodce novorozeneckých průjmů**
MVDr. Jan Bernardy, Ph.D. (VÚVeL)
- **Příčiny a řešení podstavových průjmů**
MVDr. Jiří Malášek
- **Probiotika jako alternativa k léčbě průjmů selat**
doc. RNDr. Ivan Rychlík, Ph.D. (VÚVeL)

Kdy:

27. 4. 2022
10:00 – 15:00 hod.

Kde:

Výzkumný ústav
veterinárního
lékařství, v. v. i.

Kontakt:

Tel.: 773 756 631



Registrace [zde](#)

Poplatek 100 Kč/osoba
60 Kč/student

V průběhu semináře bude pořizována fotodokumentace akce, případně audiovizuální záznam výhradně za účelem medializace a propagace akce.

Osobní údaje budou v souladu s nařízením EP a Rady (EU) č. 679/2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES zpřístupněny také Státnímu zemědělskému intervenčnímu fondu a Ministerstvu zemědělství pro účely administrace, kontroly a evaluace Programu rozvoje venkova na období 2014-2020.





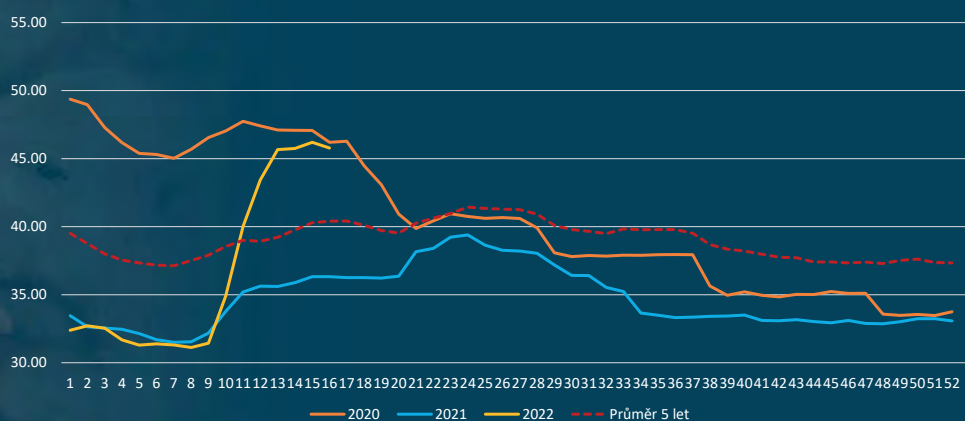
Aktuálně o prasatech

Jan Stibal
Svaz chovatelů prasat, z.s.

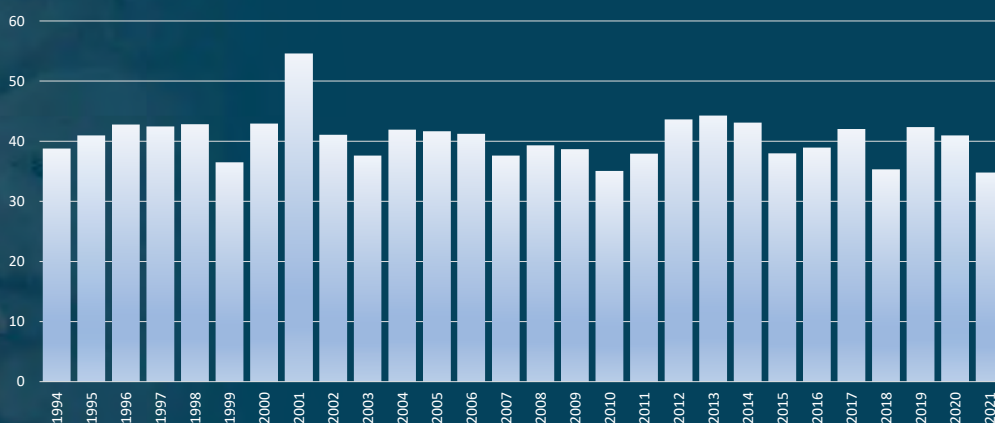
Hlavní faktory

- Růst nákladů
- SZP a dotace
- Africký mor prasat
- Zahraniční obchod EU
- Maloobchodní řetězce

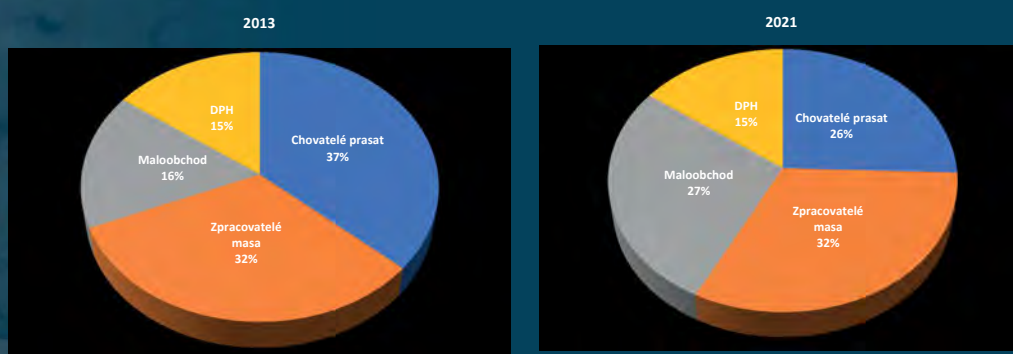
Vývoj ceny v ČR



Vývoj ceny v ČR



Vývoj vertikály vepřového masa



+ 3 Kč/kg => 211 tis. tun poraženo => 0,6. mld. Kč

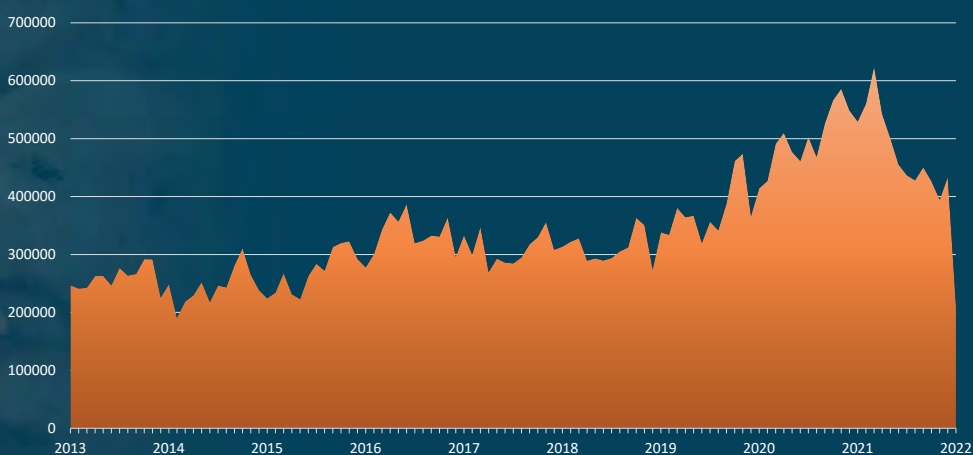
Vývoj ceny obilovin



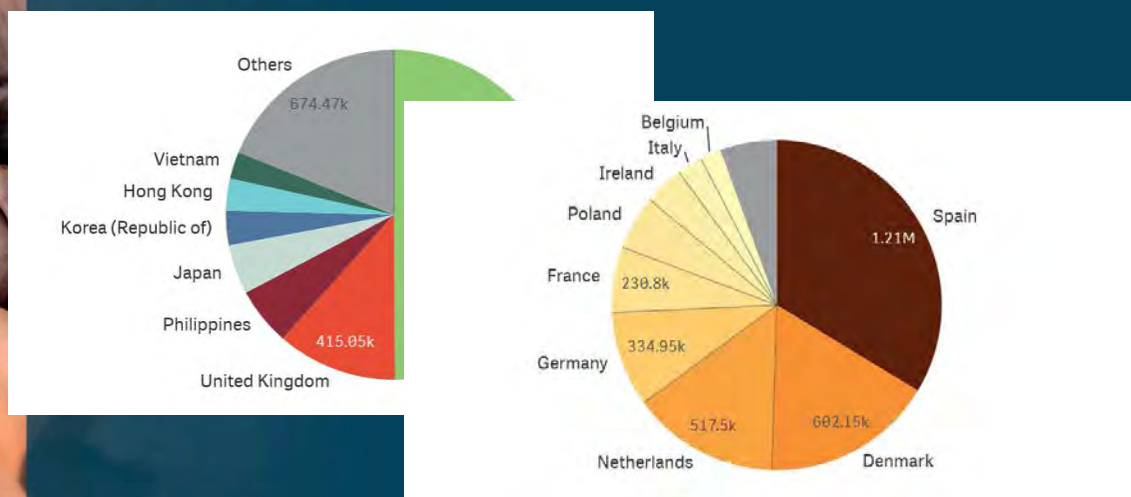
Vývoj nákladů

Hodnoty	leden 2020	leden 2021	leden 2022
Krmiva	18,86 Kč	18,90 Kč	22,63 Kč
Energie	1,07 Kč	1,15 Kč	3,98 Kč
Osobní	3,45 Kč	3,55 Kč	3,68 Kč
Odpisy	2,54 Kč	2,41 Kč	2,37 Kč
Ostatní	5,59 Kč	6,10 Kč	6,36 Kč
Náklad celkem	31,52 Kč	32,11 Kč	39,02 Kč
Realizační cena	36,88 Kč	25,22 Kč	28,46 Kč
Rozdíl	5,36 Kč	-6,90 Kč	-10,56 Kč

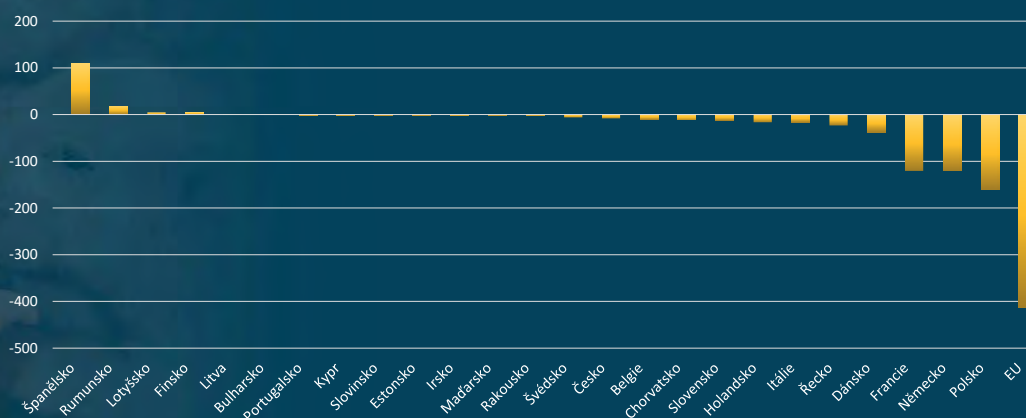
Vývoz z EU



Zahraniční obchod



Stavy prasnic



Dotace

- Nová SZP
 - Podpora vakcinace
 - Welfare
- Národní dotace
 - 8.F.d.
 - 8.F.a.
- Mimořádná pomoc

8.F.a. - Repopulace

- Vyhlášen
- Změna na sazbu – potvrzuje KVS
- Je rozdělen na 4 podprogramy
 - Reprodukce
 - Výkrm spojený s reprodukcí (1:20)
 - Černobílý provoz
- Manuál se schvaluje
- Kdo může čerpat?



Děkuji za
pozornost

Budoucnost užívání VLP v terapii průjmů v chovech prasat

J. BUREŠ,
VUVEL ACADEMY VIII, DUBEN 2022

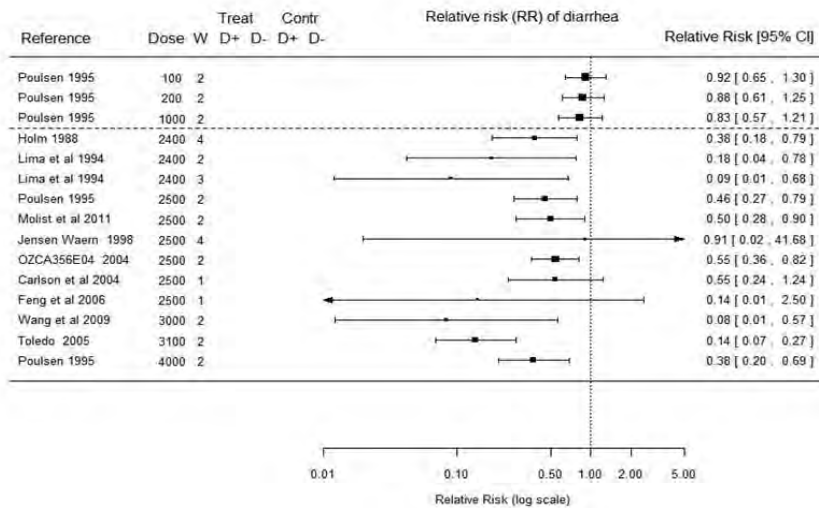
Vymezení problému

- ▶ Infekční onemocnění dosud řešená používáním léčebných dávek ZnO s ohledem na blížící se ukončení registrace těchto přípravků – **červen 2022**
- ▶ Koliinfekce
 - ▶ Průjmová onemocnění selat po odstavu (Post Weaning Diarrhoea)- původce E. coli / ETEC
 - ▶ Edémová choroba (Oedema disease) – původce E.coli VTECH (EHEC)

Zákaz ZnO

- ▶ **Rizika pro životní prostředí**
- ▶ **Antimikrobní rezistence**
- ▶ **Účinnost**
 - ▶ Prevention of PWD – 100 mg/kg – 2500 ppm – for 2 wks
- ▶ **Poměr prospěšnosti a rizika – NEGATIVNÍ**
- ▶ Věda x politika
- ▶ Věda x zájmy
- ▶ Věda a její nedostatky / limity / omezení – „bias“
- ▶ Rizika přístupu „one size fits all“ (harmonizace, centralizace)
- ▶ Příležitost – umíme využít ??
 - ▶ Systémově, technicky, obchodně a z dalších hledisek....

Efficacy



Environmental risk assessment – average scenario

Average scenario

IF accepting a combined use of the added-risk approach and the bioavailability correction, then

- A risk of zinc to soil dwelling species will be reached in approximately **140** (48) years in clay soils
- A risk of zinc to soil dwelling species will be reached in approximately **65** (22) years in sandy soils

IF only using the bioavailability correction, then

- A risk of zinc to soil dwelling species will be reached in approximately **60** (21) years in clay soils
- A risk of zinc to soil dwelling species will be reached in approximately **40** (14) years in sandy soils

Environmental risk assessment – most sensitive soils scenario

The 10 % most sensitive soil, i.e. 90th Percentile of current soil concentration

IF accepting a combined use of the added-risk approach and the bioavailability correction, then

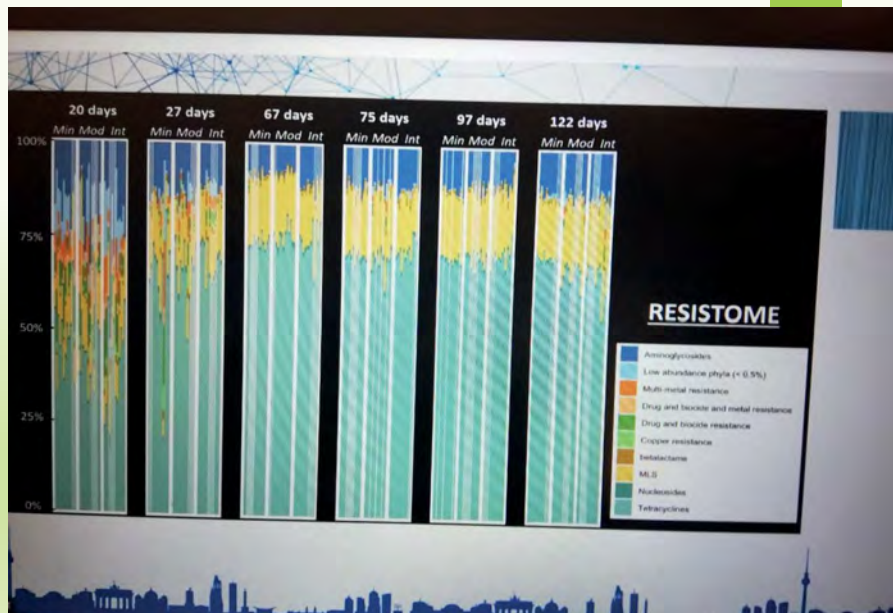
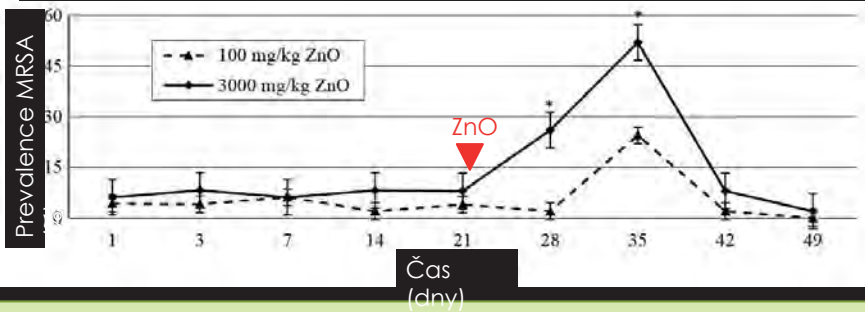
- A risk of zinc to soil dwelling species will be reached in approximately **94** (32) years in clay soils
- A risk of zinc to soil dwelling species will be reached in approximately **12** (5) years in sandy soils

IF only using the bioavailability correction, then

- A risk of zinc to soil dwelling species will be reached in approximately **13** (5) years in clay soils
- A risk of zinc to soil dwelling species will be reached in approximately **0** (0) years in sandy soils

Zn in VMPs / Zn as feed additive (control group) in MRSA prevalence

Prevalence MRSA u skupiny prasat s terapeutickou dávkou ZnO (3000 mg/kg) a kontrolní skupiny prasat (100 mg/kg) od narození do 4 týdnů po odstavení. Podávání ZnO začalo po vzorkování v den 21. (* $P < 0,05$)²



PWD – jsme si dobře vědomi složitosti problému (I)

- ▶ Multifaktoriální onemocnění
- ▶ Ubikvitárně se vyskytující
- ▶ Původce – E. coli (ETEC)
 - ▶ Hlavní faktory virulence – fimbriální adhesiny + enterotoxiny
- ▶ Fimbrie
- ▶ F4 (K88), F18, F41, F5 (K99), F6 (987P), F17
 - ▶ F4 – 3 známé varianty (ab, **ac**, ad) – a – společný epitop
 - ▶ F18 – 2 varianty (ab, **ac**)
 - ▶ ac – PWD
 - ▶ ab – edémová choroba
 - ▶ F18 – adherence na mikrovlnky o stáří cca. 3 týdny – receptory F18 obvykle **ne** před 20. dnem věku
- ▶ Osídlení
 - ▶ Ileum, jejunum (někdy i duodenum)
 - ▶ Dochází k rychlému množení (zvyšování CFU / g tkáně) – 10E9 – 10E10 CFU/g tkáně
 - ▶ **Závažnost infekce – pozitivní korelace s intenzitou osídlení**

PWD – jsme si dobře vědomi složitosti problému (II)

► **Receptory pro F4 a F18**

- Přítomné na kartáčovém lemu epitelu a mikroklicích
- **genetika prasat**
- Přítomnost receptorů
 - F4R+ / F4R-
 - Pro F18 existuje PCR test na vnímavost / rezistenci
- Adhezni status / adhezni kategorie
- F4 vazebné místo – automázní dominantní dědičnost
 - Genetická vnímavost k F4 (pouze, ne pro F18!) – lze stanovit pomocí DNA markerůvých testů – Mucin4 (MUC4) na chromozomu 13 – 3 genotypy
 - Homozygot vnímavý (SS)
 - Heterozygot vnímavý (SR)
 - Homozygot rezistentní (RR)
- F18 – geny pro receptory a chromozomu 6

PWD – jsme si dobře vědomi složitosti problému (III)

- Receptory pro F4 a F18
- **Věk prasat**
- F4 – od narození – v období kolem 26. dne nejvyšší počet F4 receptorů
- F18 – obecně nejsou exprimovány dříve než 20. dne věku
- **Fenotyp prasat**
 - Fenotyp A – adheruje všechny 3 varianty F4
 - Fenotyp B – adheruje F4ab, F4ac
 - Fenotyp C – adheruje F4ab, F4ad
 - Fenotyp D – adheruje F4ad
 - Fenotyp E – neadheruje žádnou F4
 - Fenotyp F – adheruje F4ab

PWD – jsme si dobře vědomi složitosti problému (IV)

► **Toxiny**

- **LT – LT- I, LT – II**
 - cAMP
 - **F4** i F18
- **ST – STa, STb**
 - STa – cGMP
 - STb – mechanismus účinku nebl dosud zcela objasněn
 - **F4 + F18 – Sta + Stb**

► **Prevalence fimbriálních typů – liší se dle lokality, např.**

- **45,1% F4, 33,9% F18, ≤0,6% F6, F5, F41 – studie z BE, FR, DE, NL**
- **AUS – 46% F4, 2% F18**
- **Korea – 21% F18, 16,9% F4, 10% F5, F6, F41**
- **Jap – 45,8% F4, 26,3% F18, 26,3% F6,**

PWD – jsme si dobře vědomi složitosti problému (V)

▶ Výskyt onemocnění

- ▶ Období: typicky prvních 14 dnů po odstavu
- ▶ Trvání: 4 – 14 dnů
- ▶ Postihuje až 70% zvířat
- ▶ Průjem různé intenzity
- ▶ Mortalita – 2 – 7%

▶ Ekonomické dopady

- ▶ Evropa (2014) 40 Eur / prasnici – zejm. prodloužení odchovu + mortalita

Co dále ??

Holistický přístup

???

Jak na tom tedy skutečně jsme ?

- ▶ V EU se prakticky všichni tváří, že problém mají vyřešen
 - ▶ Diskuse na Stálém výboru pro VLP (EK)
 - ▶ Je tomu ale v reálu skutečně tak ??????
- ▶ V ČR – existuje určité procento chovů, které ukončilo používání ZnO ani by použití nahradilo antimikrobiky
 - ▶ Genetika
 - ▶ Metody odstavu
 - ▶ Výživa + další
 - ▶ ?? Jaké je skutečné procento;?? Jde o dlouhodobě udržitelný stav; ?? V jakém % dochází k „prolomení opatření“ a výskytu PWDv těchto chovech; ?? Jak tato prolomení řešíme; ?? Lze reálně (ekonomika, další faktory) procento chovů v ČR rozšiřovat – za jakých podmínek;
- ▶ V ČR existuje určité (významné) procento chovů, které používání ZnO dosud neukončilo
 - ▶ ?? Jak velké toto % je; ?? Jaké podmínky musí být splněny, abychom mohli ZnO zcela vyfázovat
- ▶ !!!!! Potřebujeme data, abychom mohli měřit = řídit – již jsme 5 min po 12 !!!!

Jak na tom tedy skutečně jsme – EU



- ▶ „the search for weaning pigs without therapeutic levels of zinc oxide continues
- ▶ „As Denmark prepares for a 2nd edition of the Zero Zinc Summit in June 2022, various approaches and strategies are being researched“
- ▶ „Testing 3 weaning procedures without zinc“
- ▶ „Protein trials – finding the right level“
- ▶ „Weaner feed formulation impacts diarrhoea incidence“
- ▶ „Causes of post-weaning diarrhoea outbreaks“
- ▶ „The diagnostic work during the feed trials performed by Niels Jørgen Kjeldsen and colleagues in SEGES has shown that **in close to half of all diarrhoea outbreaks it has not been possible to detect a significant level of the classical bacterial enteric pathogens (enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC), Lawsonia intracellularis, Brachispira pilosicoli) in pen floor samples.** This indicates that there is a need to develop better and faster diagnostic tools to avoid antibiotic treatment of pigs where diarrhoea bacteria are not present.“

Jak na tom tedy skutečně jsme – EU



Jak na tom tedy skutečně jsme – EU



Alternatives?

- Better Hygiene
- Better Management
- Facilities
- Additives
- Protein reduction
- EUPIG – ideas from 13 countries
- Any idea???



Irish Pig Industry on brink of collapse as farmers fall into a deeper spiral of debt

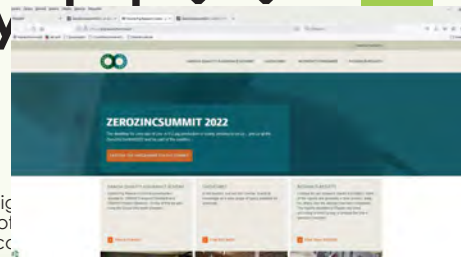
BY ANDREW O'NEILL FOR THE IRISH TIMES | COMMENT: JAMES McCAULEY

In the latest issue of Pig World, writing before Irish Agriculture Minister Charlie McConalogue met more than 100 pig farmers on February 7 to discuss the crisis, Irish pig producer Shane McAuliffe explained the disastrous situation the Irish pig industry finds itself in.

In recent years I have heard myself saying Irish pig farmers are going through the worst financial crisis in 10 years, then a few years later I say 15 years and more recently I have said 20 years.

However, the current financial situation that is occurring means our entire industry is on the verge of total collapse. The situation is so dire that I have had to put my family into a government care of 10 years.

Jak na tom tedy jsme – EU



- ▶ Managing sows, litters, and (or) individual pig antimicrobial use after weaning is an area of research that is a vital element of piglet health and can be addressed by various strategies that **increase colostrum** intake can then influence antimicrobial use in the post-weaning period is difficult to establish. **Modulation of the microbiome** of the suckling piglet has potential to establish a favourable intestinal environment at weaning, that may in turn impact antimicrobial use. **Feed intake after weaning**, that in general is related to better gut function and resilience, is influenced by **pre-weaning intake of feed**, and in association with other factors such as **weaning age**, **farrowing crate design** and **composition of the feed**, can impact positively post-weaning production and assist in reducing overall antimicrobial use
- ▶ The effect of **weaning age** and **feed strategy** on growth performance and gut maturation in pigs
- ▶ **Fibers and other feed ingredients**
Several studies have been performed to investigate if incorporation of fibers and fibrous component could minimize intestinal disorders around weaning of the piglet from the sow. Further, attempts have been performed to **influence the digestive enzymes** in the gastrointestinal tract to enhance the digestive capacity of the piglets post weaning, i.e., gastrointestinal enzyme training. **These strategies will be discussed to enhance robustness of pigs and thereby to replace ZnO**

- ▶ **Ideal protein and low protein diets for piglets**
Many experiments have shown **reduced diarrhoea by reduced protein** in piglet diets, but a **new experiment also shows reduced diarrhoea by increasing level of free amino acid level at constant protein level**. This amino acid effect on diarrhoea - and an experiment with “inverse design” (**increasing threonine at constant lysine level**) **challenges the concept of ideal protein for piglets**. This will be discussed in relation to the Danish recommendations for protein and amino acids for piglets.
- ▶ **Extremely low crude protein** for prevention of post weaning diarrhea
- ▶ **Reducing crude protein** in post-weaning diets without Zinc Oxide and the effects on growth performance, faecal consistency and bacteriological content
- ▶ **Liquid fermented cereals** added probiotics to reduce post-weaning diarrhoea in pigs - an E. coli challenge study

- ▶ Since the ban of the AGP, the **gut health** become central to **maintain the host homeostasis** and prevent the risk of infections occurrence especially in young pigs. In the last years, the need to reduce the therapeutic treatments, increase the studies focused to define the role of feed additives or other bioactive compounds in promote the gut homeostasis by favoring the feed digestion and modulate the gut microbial colonization that in turns can counteract infection diseases as well as promote the physiological development of the host. Application, mode of action, and future perspective for the proper use of **specific biotic and/or abiotic solutions in young pigs** will be presented to highlight the state of the art on these compounds to replace the antimicrobials in the piglet's diet.
- ▶ Effects of a **synbiotic dietary concept** on faecal consistency and growth performance compared to pharmacological dosages of zinc oxide in weaned piglets
- ▶ **Condensed tannin** (Black Wattle extract) can replace zinc oxyde in nursery piglets' rations
- ▶ **Dietary resin acids** improved performance of sows and piglets and acted as an immune modulator for piglets

- ▶ Effects of **Bacillus subtilis DSM32315** supplementation on performance, gut morphology, and microbial metabolites in weaned pig
- ▶ **Orally-active binding proteins** targeting virulence factors from enterotoxigenic Escherichia coli in weaned piglets
- ▶ The mucosal immune system of young piglets is relatively undeveloped and copes badly with novel antigens. Establishment of normal function is driven by exposure to environmental bacteria and by the establishment of an intestinal microbiome. **Manipulating the establishment of intestinal microbial** ecosystems offers a more environmentally acceptable way of controlling immune responses to pathogens and to food and commensal bacteria. Empirical approaches can provide some information but often conflate immunological readouts with 'benefit'. **Rational approaches will require an understanding of the mechanisms involved in the complex, three-way interaction between the microbiome and the immune and metabolic systems.**
- ▶ For pigs to be **immunologically protected against enterotoxigenic E. coli** it is a matter of the **right response** at the **right place** and at the **right time**. Sows can be vaccinated to deliver lactogenic antibodies against the adhesive fimbriae and the secreted toxins of ETEC to the intestine of the suckling piglets, but this protection is abruptly removed at the time of weaning. Therefore, the **challenge** with respect to vaccination of piglets against post-weaning diarrhea is **to replace the passive protection by the milk antibodies with an active local production of antibodies of the special secretory IgA (SigA) type – at the time of weaning**. These SigA antibodies are naturally translocated across the intestinal epithelium to work inside the gut lumen, but they are traditionally only induced in response to **a mucosal challenge**. At SS1 **we are investigating if novel formulations of traditional injection vaccines can induce the appropriate SigA response** in the gut and thus provide the local immunological protection that is needed

- ▶ The influence of **nutritional supplementation** and weaning age on health, immunity and performance of piglets pre- and post-weaning
- ▶ Hemicell HT - a new **beta-mannanase enzyme** - combined with an E. coli F4/F18 vaccination retains post-weaned piglet performance in the presence of challenging protein sources
- ▶ Supplementing sow feed with **fermented rapeseed and seaweed** (EP199) modulates the gut microbiota of sows and improve production results of piglet
- ▶ The most important and effective **management tools to prevent PWD** and the use of medical zinc will be presented. The recommendations are based on experiences from commercial farms, where cost-effectiveness and practical solutions are key factors for successful implementation. The importance of **diet composition** is indisputable, but the importance of **feeding strategy** is often underestimated and examples from practical farms will be presented to demonstrate this. A **production concept for weaner pigs (6-30kgs)** has been developed in Denmark **to successfully phase out the use of medical zinc** – the concept developed by pig advisors, farm veterinarians and Seges will be presented briefly
- ▶ Using a **low-protein diet** for a short period post-weaning reduced the incidence of diarrhea and anti-biotic treatment without compromising the overall growth

- ▶ Post-weaning diarrhea may result in **severe disease** and mortalities if left untreated. In such cases **timely antibiotic therapy is indicated**. Diarrhea outbreaks which are mild and self-limiting may be controlled by preventive measures rather than treatment.

Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) is the major bacterial cause of post-weaning diarrhea. **Diagnosis** of ETEC diarrhea requires laboratory confirmation. Antibiotic resistance occurs frequently in ETEC and may be transferred by plasmids.

When considering **treatment of ETEC** diarrhea outbreaks the following points must be addressed: **Clinical signs and severity, laboratory confirmation and susceptibility testing**, selection of antibiotic class based on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, importance of antibiotic classes for humans, timing of treatment in relation to clinical signs, treatment regimen - single animal or batch and duration of treatment.

Recent research on treatment strategies and duration of treatment will be presented.

- ▶ **Recommendations on diagnostic investigations of post-weaning diarrhea** outbreaks: assessing the prevalence of diarrhea and determining microbiological etiologies
- ▶ **Neomycin** treatment of enterotoxigenic *Escherichia coli*-related post-weaning diarrhoea
- ▶ **Selection of the right antibiotic** for treatment of postweaning diarrhea

An investigation of post-weaning diarrhea control strategies and enterotoxigenic *Escherichia coli* challenge trial methodology

by
Michelle Ross Goodman

A Thesis
presented to
The University of Guelph

In partial fulfillment of requirements
for the degree of
Master of Science

very least this may have helped to reduce the prevalence of diarrhea in the two groups and reduce the likelihood of finding a difference.

These preliminary findings appear to show the vaccine is not advantageous in preventing diarrhea or positively influencing growth in nursery pigs. Due to the difficult nature of natural challenges future studies could examine vaccine efficacy using a controlled ETEC challenge.

Table 2.2: The proportion of pigs with severe diarrhea (fecal score ≥ 2) in the non-vaccinated (NV) and vaccinated (VAC) groups in Trial 1 and 2

Trial	Group	Diarrhea days (%) ^a	P-value	Diarrhea ever (%) ^b	P-value
1	NV (n = 60)	6 (10)	0.002 ^a	26 (43)	0.01 ^a
	VAC (n = 30)	11 (37)		21 (70)	
2	NV (n = 60)	5 (8)	0.236	15 (25)	0.077
	VAC (n = 30)	5 (17)		13 (43)	

^aFecal score 0 = normal, 1 = pasty stool, 2 = watery with clots, 3 = watery without clots
^bFrequency of pigs with diarrhea for > 2 days during the 2 week trial period with percentage of diarrhea positive pigs in the brackets (%)
^cFrequency of pigs with diarrhea at least once during the 2 week trial period with percentage of diarrhea positive pigs in the brackets (%)
^dChi-square P-value < 0.05 (significant)

Table 2.3: Proportion of pigs positive for enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) from rectal swabs in the non-vaccinated (NV) or vaccinated (VAC) groups in Trial 1 and 2

Trial	Group	Number of pigs (%) ^a	P-value
1	NV (n = 60)	18 (30)	0.742
	VAC (n = 30)	8 (27)	
2	NV (n = 60)	13 (22)	0.033 ^b
	VAC (n = 30)	13 (43)	

^aNumber of pigs positive for *E. coli* from rectal swab with or without diarrhea during the full trial period (5 weeks) with percent of positive pigs in brackets (%)
^bChi-square P-value < 0.05 (significant)

ČR ??



WHO GUIDELINES ON USE OF MEDICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS IN FOOD-PRODUCING ANIMALS

Recommendation 3: Prevention use (in the absence of disease)
 We recommend complete restriction of use of all classes of medically important antimicrobials in food-producing animals for prevention of infectious diseases that have not yet been clinically diagnosed.
 Strong recommendation, low quality evidence

Justification
 The GDG determined that this recommendation should be strong, despite the low quality evidence, because complete restriction of all classes of medically important antimicrobials in food-producing animals has potential to confer the large human health benefit of lowered antimicrobial resistance in bacteria isolated from humans. This conclusion is based upon the systematic reviews, narrative reviews and evidence from documented additional

observational studies. In particular, a study on the use of third generation cephalosporins for disease prevention in chickens in Canada found evidence that restriction of this use reduced the prevalence of antimicrobial resistance in bacteria transmitted to humans. Extensive research into mechanisms of antimicrobial resistance also supports the conclusion that using antimicrobials in food-producing animals selects for antimicrobial resistance in bacteria isolated from food-producing animals, which

Recommendation(s) 4: Control and treatment use (in the presence of disease)
Recommendation(s) 4a
 We suggest that antimicrobials classified as critically important for human medicine should not be used for control of the dissemination of a clinically diagnosed infectious disease identified within a group of food-producing animals.
 Conditional recommendation(s), very low quality evidence
Recommendation(s) 4b
 We suggest that antimicrobials classified as highest priority critically important for human medicine should not be used for treatment of food-producing animals with a clinically diagnosed infectious disease.
 Conditional recommendation(s), very low quality evidence

Justification
 The GDG concluded that, although evidence from the systematic reviews and additional studies indicates it will achieve the human health benefit of lowered antimicrobial resistance in bacteria, this recommendation should be conditional due to the very low quality of available evidence. Evidence from the systematic reviews and extensive research into mechanisms of antimicrobial resistance supports the conclusion that using antimicrobials in food-producing

animals selects for antimicrobial resistance in bacteria isolated from food-producing animals, which then spread among food-producing animals, into the environment, and to humans. Furthermore, the undesirable consequences associated with such a restriction of use of antimicrobials appear to be relatively small or non-existent. Finally, several countries have successfully accomplished such a restriction of antimicrobials in food-producing animals, demonstrating its feasibility.

then spread among food-producing animals, into their environment, and to humans. Furthermore, the potential undesirable consequences associated with complete restriction of use of antimicrobials to the prevention of infectious diseases that have not yet been clinically diagnosed in food-producing animals (e.g. adverse effects on animal health and welfare) appear to be relatively small. Finally, several countries have successfully achieved restriction of disease prevention use of antimicrobials in food-producing animals, demonstrating the feasibility of this recommendation.

Remarks
 The GDG acknowledges that, when a veterinary professional judges that there is a high risk

of spread of a particular infectious disease, use of antimicrobials for disease prevention is justified, if such a judgement is made on the basis of recent culture and sensitivity testing results. The antimicrobials used should start with those of least importance for human health (e.g. start with classes not used in humans, and then as listed on the WHO CA List (important and then highly important). Antimicrobials classified as critically important in human medicine on the WHO CA List should be used only when the most recent culture and sensitivity results of bacteria known to have caused the disease indicate that the critically important antimicrobial is the only option. National antimicrobial resistance and antimicrobial use surveillance programmes should evaluate the effects of implementation.

Remarks
 To prevent harm to animal health and welfare, exceptions to recommendations 4a and 4b can be made when, in the judgment of veterinary

professionals, bacterial culture and sensitivity results demonstrate that the selected drug is the only treatment option.

Ne vždy se kategorizace překrývají

	AMEG	OIE	WHO		AMEG	OIE	WHO	
AMINOGLYCOSIDES	Yellow	Red	Red	AMINOGLYCOSIDES	Red	Red	Red	Category A ("Avoid") "prohibited"
CEPHALOSPORINS	Yellow	Red	Red	CARBAPENEMS	Red	Red	Red	Category B ("Restrict")
MACROLIDES AND KETOLIDES	Yellow	Red	Red	GLYCOPHETIDES	Red	Red	Red	Category C ("Caution")
PENICILLINS	Yellow	Red	Red	GLYCILYCCLINERS	Red	Red	Red	Category D ("Prudence")
POLYMYXINS	Yellow	Red	Red	LIPOPETIDES	Red	Red	Red	OIE Veterinary critically important Antimicrobials (VZIA)
QUINOLONES	Yellow	Red	Red	MONOBACTAMS	Red	Red	Red	
TETRACYCLINES	Yellow	Red	Red	NITROFURANS	Red	Red	Red	Veterinary important Antimicrobials (VIA)
AMINOGLYCOSIDES	Yellow	Red	Red	NITROIMIDAZOLES	Red	Red	Red	WHO Critically important AB-High Priority
AMINOGLYCOSIDES (with β-lactamase inhibitors)	Yellow	Red	Red	PHOSPHONIC ACID DERIVATIVES	Red	Red	Red	
AMINOGLYCOSIDES (without β-lactamase inhibitors)	Yellow	Red	Red	FLUOROMONIC ACID	Red	Red	Red	Highly important antimicrobials
AMPHENICOLS	Yellow	Red	Red	FLUOROURACIL	Red	Red	Red	Important antimicrobials
ANILINAMIDES/ETHAMBYNS	Yellow	Red	Red	IMINOENZIMES	Red	Red	Red	No opinion
CEPHALOSPORINS (1 st and 2 nd Generation) + CEPHALOSPORINS	Yellow	Red	Red	ISOLONES	Red	Red	Red	
LINCOSAMIDES	Yellow	Red	Red	OXAZOLIDINONES	Red	Red	Red	
PENICILLINS (anti-staphylococcal)	Yellow	Red	Red	SHOULD USE TO TREAT TUBERCULOSIS OR OTHER MYCOBACTERIAL DISEASE	Red	Red	Red	
FLUOROMONICINS	Yellow	Red	Red	STERIOD ANTI-BACTERIALS (FUNGIC ACID)	Red	Red	Red	
STREPTOGRAMINS	Yellow	Red	Red	TOMOPROFEN	Red	Red	Red	
SULFONAMIDES	Yellow	Red	Red					

Nadnárodní kontext

- ▶ **EU**
 - ▶ Akční plán
 - ▶ Legislativa
- ▶ **Platformy - AMR One Health Network – Subgroup to formulate suggestions for AMR actions**
- ▶ **HERA - European Health Emergency Preparedness and Response Authority**
- ▶ **FR PRES – nové aktivity**
 - ▶ Deklarace **TRIO PRES**
 - ▶ **FR- CZ- SE** : Paříž březen 2022



TRÍ PÍLÍRE EU AKČNÍHO PLÁNU

- Making the EU a best practice region
- Boosting research, development and innovation
- Shaping the global agenda

Pozice ČR

- ▶ Všechny hlavní rezervy pro redukci vyčerpány
- ▶ Ekonomické postavení prvovýrobců brání
 - ▶ Rozdíly v národních dotacích
 - ▶ Postavení prvovýrobců v hodnotovém řetězci
 - ▶ Praktiky zejména obchodních řetězců
- ▶ Nutná promyšlená, dlouhodobě koncipovaná dotační politika
 - ▶ Zdraví (ozdravování) a welfare zvířat
 - ▶ Prevence v chovech
- ▶ **Stanovený cíl do 2030 – oficiálně deklarovaný – 50 mg/PCU**
 - ▶ **Lépe: 45 mg/PCU – konkureschopnost, hodnocení SZP**
- ▶ **!!! Je třeba se začít bavit i o kvalitativních cílech**
 - ▶ Def 3 / 4 generace, FQ, kolistin
 - ▶ Skóre pro hodnocení chovů zvířat / potraviny

Šazby na VLD jsou stanoveny dle druhu použitých vakcín.

	Kategorie			
	Prasničky	Prasnice	Selata a předvýkrm	Výkrm
Patogeny, proti kterým se vakcinuje	Clostridium perfringens	Clostridium perfringens	E.coli (poodstavové průjimy)	Actinobacillus pleuropn.
	Porcinní cirkovirus 2	Porcinní cirkovirus 2	E.coli (edémová choroba)	Lawsonia intracel.
	Glasserova choroba (Haemophilus parasuis)	Glasserova choroba (Haemophilus parasuis)	Porcinní cirkovirus 2	Jiné infekční onemocnění v chovu řešitelné pomocí autogenní vakcíny nebo komerční vakcíny (např. Str. suis)
	Mycoplasma spp.	Rotaviry	Mycoplasma spp.	
	Rotaviry	Mycoplasma spp.	Lawsonia intracel.	

Leptospiróza	Leptospiróza	Actinobacillus pleuropn.	
		Jiné infekční onemocnění v chovu řešitelné pomocí autogenní vakcíny nebo komerční vakcíny (např. Str. suis)	
Influenza	Influenza		
Jiné infekční onemocnění v chovu řešitelné pomocí autogenní vakcíny nebo komerční vakcíny	Jiné infekční onemocnění v chovu řešitelné pomocí autogenní vakcíny nebo komerční vakcíny		

Právní předpisy EU



- ▶ **Nařízení 2019/6 – o veterinárních léčivých přípravcích**
- ▶ **Nařízení 2019/4 - o medikovaných krmivech**
 - ▶ Obě nařízení účinnost: 28. ledna 2022
- ▶ Prováděcí nařízení – opět účinnost od 28. ledna 2022
 - ▶ Prováděcí předpisy jsou přijímány v několika etapách
 - ▶ Některé prováděcí předpisy Komise navrhnout nemusí („may“)
- ▶ Řada ustanovení – formulována obecně / nejednoznačně – **výklad ?**
 - ▶ Jedna z možností – úprava podmínek ve vnitrostátních právních předpisech

Právní předpisy:

- nařízení (EU) 2019/6

- ▶ čl. 37(5) - látky zakázané ve veterinární medicíně
- ▶ Čl. 57 – „sběr údajů o prodeji a používání antimikrobik“
- ▶ Čl. 103 – „maloobchodní prodej“
- ▶ Čl. 104 – „internetový prodej“
- ▶ Čl. 105 – „veterinární předpis“
- ▶ Čl. 106 – „používání“
- ▶ Čl. 107 – „používání antimikrobik“
- ▶ Čl. 108 – „záznamy o použití / předepsání / výdeji“
- ▶ Čl. 111 – „hostující VL“
- ▶ Čl. 112 – 114 – „kaskáda“
- ▶ Čl. 115 – „ochranné lhůty“

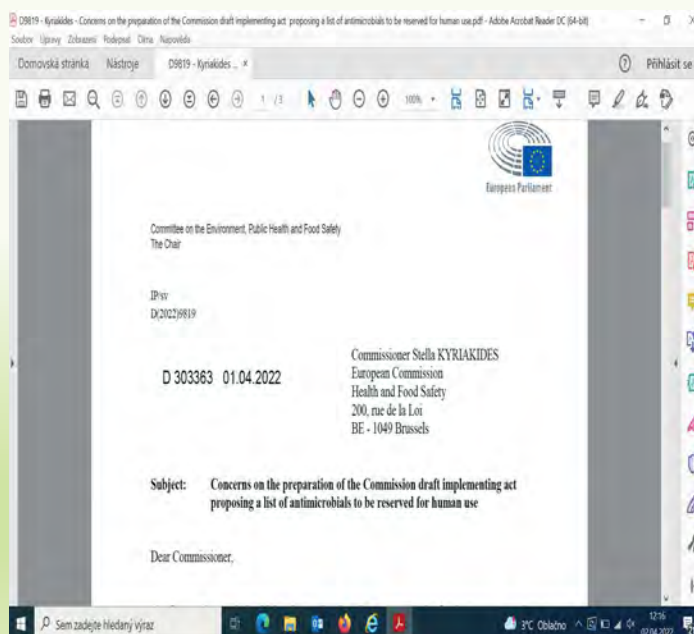
Čl. 37(5)

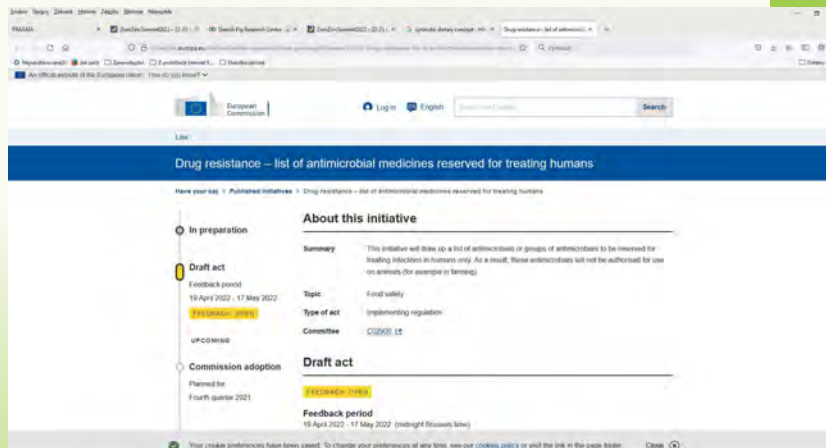
ANNEX

Antimicrobials or groups of antimicrobials reserved for treatment of certain infections in humans

(1) Antibiotics	(2) Antivirals
(a) Carboxypenicillins, including combinations of carboxypenicillins with beta-lactamase inhibitors	(a) Amantadine
(b) Ureidopenicillins, including combinations of ureidopenicillins with beta-lactamase inhibitors	(b) Baloxavir marboxil
(c) Cefibiprole	(c) Celgosivir
(d) Ceftazidime	(d) Favipiravir
(e) Combinations of cephalosporins with beta-lactamase inhibitors	(e) Galidesivir
(f) Siderophore cephalosporins	(f) Lactimidomycin
(g) Carbapenems, including combinations of carbapenems with beta-lactamase inhibitors	(g) Laninamivir
(h) Penems	(h) Methisazone/metisazone
(i) Monobactams	(i) Molnupiravir
(j) Phosphonic acid derivatives	(j) Nitazoxanide
(k) Glycopeptides	(k) Oseltamivir
(l) Lipopeptides	
(m) Oxazolidinones	(l) Peramivir
(n) Macrocycles	(m) Ribavirin
(o) Plazomicin	(n) Rimantadine
(p) Glycylcyclines	(o) Tizoxanide
(q) Eravacycline	(p) Triazavirin
(r) Omadacycline	(q) Umifenovir
	(r) Zanamivir
	(3) Antiprotozoals
	(a) Nitazoxanide

- (2) Antivirals
- (a) Amantadine
 - (b) Baloxavir marboxil
 - (c) Celgosivir
 - (d) Favipiravir
 - (e) Galidesivir
 - (f) Lactimidomycin
 - (g) Laninamivir
 - (h) Methisazone/metisazone
 - (i) Molnupiravir
 - (j) Nitazoxanide
 - (k) Oseltamivir
- (l) Peramivir
- (m) Ribavirin
- (n) Rimantadine
- (o) Tizoxanide
- (p) Triazavirin
- (q) Umifenovir
- (r) Zanamivir
- (3) Antiprotozoals
- (a) Nitazoxanide





https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/11653-Drug-resistance-list-of-antimicrobial-medicines-reserved-for-treating-humans_en

Čl. 106 – „používání“

- ▶ Odst. 1: „Veterinární léčivé přípravky **musí být používány v souladu s registrací.**“
 - ▶ **Finsko** – návrh nového ustanovení: "7. Odchylně od bodu 1. se může odpovědný veterinární lékař na základě své přímé osobní odpovědnosti, a zejména aby se zabránilo nepřijatelnému utrpení, výjimečně a pokud je to vědecky odůvodněno, odchýlit od podmínek registrace za předpokladu, že není ohrožena bezpečnost potravin a veřejné zdraví.,,
 - ▶ **Dánsko** – návrh na doplnění ustanovení: Odchylně od odstavce 1 může členský stát povolit odchylky od podmínek registrace antimikrobiálních látek zkrácením doby trvání léčby za předpokladu, že kratší dobou trvání léčby lze dosáhnout klinického účinku. Odchylky od podmínek registrace nesmí být v rozporu s obezřetným používáním antimikrobiálních látek.
- ▶ Odst. 6: „Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 147, jimiž v případě potřeby doplní tento článek, které stanoví pravidla o vhodných opatřeních k zajištění účinného a bezpečného používání veterinárních léčivých přípravků povolených a předepsaných pro **perorální podávání** ...“

Čl. 107 – „používání antimikrobik“ (I)

- ▶ Odst. 1: „Antimikrobní léčivé přípravky se nepodávají rutinně ani **nejsou používány ke kompenzaci** špatné hygieny, nepřiměřených podmínek chovu nebo nedostatečné péče nebo ke kompenzaci špatného řízení hospodářství.“ - Jak budeme kontrolovat / hodnotit ???
- ▶ Odst. 2: „Antimikrobní léčivé přípravky se nepoužívají u zvířat za účelem stimulace růstu ani zvýšení produkce.“
- ▶ **Odst. 3 – PROFYLAXE - Antimikrobní** léčivé přípravky se nepoužívají pro profylaxi jinak než ve **výjimečných případech**, pro podání **jednotlivému** zvířeti nebo **omezenému počtu** zvířat, je-li **riziko infekce** nebo infekčního onemocnění velmi vysoké, s pravděpodobně **závažnými následky**.
V takových případech se použití **antibiotických** léčivých přípravků pro profylaxi omezuje na podání pouze **jednotlivému zvířeti** za podmínek stanovených v prvním pododstavci.



https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-prophylactic-use-antimicrobials-animals-context-article-1073-regulation-eu-2019/6_en.pdf

Čl. 107 – „používání antimikrobik“ (II)

- ▶ **Odst. 4 – METAFYLAXE** - Antimikrobní léčivé přípravky se použijí pro metafylaxi, pouze je-li riziko šíření infekce nebo infekčního onemocnění ve skupině zvířat vysoké a pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy. Členské státy mohou vydat pokyny ohledně těchto dalších vhodných alternativ a aktivně podpoří vývoj a používání pokynů umožňujících lépe pochopit rizikové faktory spojené s metafylaxí a zařadit do nich kritéria pro její zahájení.
 - ▶ **§ 9a zákona + vyhláška**
- ▶ **Odst. 5** - Léčivé přípravky obsahující antimikrobika uvedená v čl. 37 odst. 5 se nepoužívají v souladu s články 112, 113 a 114.
- ▶ **Odst. 6** - Komise může prostřednictvím prováděcích aktů a s přihlédnutím k vědeckému poradenství agentury stanovit seznam antimikrobik, které se nepoužijí v kaskádě, nebo se použijí za určitých podmínek
- ▶ **Odst. 7 - Členský stát může** dále omezit nebo zakázat používání některých antimikrobik u zvířat na svém území, je-li podávání takových antimikrobik zvířatům v rozporu s prováděním vnitrostátní politiky o obezřetném používání antimikrobik.

Novela ZOL – používání ATM



§ 9a – používání antimikrobních léčiv

- Podmínky pro antimikrobika stanovené nařízením – i pro léčivé přípravky registrované podle zákona (čl. 5(6)) a neregistrované VLP
- Další podmínky odůvodňující použití antimikrobního léčivého přípravku
 - ▶ Předpoklad přítomnosti původce a jeho citlivosti
 - ▶ na základě anamnézy, epidemiologických údajů, výsledku klinického vyšetření, použití rychlých diagnostických metod nebo výsledku vyšetření v laboratoři
 - ▶ Schopnost léčiva dosáhnout v místě infekce při navrženém dávkování účinné koncentrace
 - ▶ V případě léčby skupin schopnost zajistit dávkování v celé skupině
 - ▶ Vliv podání na výskyt a šíření rezistence
 - ▶ Posouzení potřeby použít léčivý přípravek jako profylaxi / metafylaxi

Použití VLP se stanoveným indikačním omezením:

- ▶ VLP s indikačním omezením – budou nově stanoveny vyhláškou
- ▶ Národní omezení pro VLP s indikačním omezením (+ magistraliter + humánní LP), kteří splňují podmínky stanovené vyhláškou
 - ▶ Podmínky s ohledem na složení přípravků
 - ▶ Podmínky s ohledem na okolnosti použití přípravků- například časová tíseň, závažnost onemocnění, riziko vzniku / šíření infekce
 - ▶ Nepoužijí se jako čistá prevence (**profylaxe**)
 - ▶ Infekční původce byl laboratorně stanoven:
 - ▶ **zvíře – hospodářství – epizootologická jednotka** (jednoznačná souvislost s léčeným zvířetem => příklad výsledek AST z rodič hejna/líhně pro danou dávku JDK
 - ▶ **tento nález je v době použití platný** => nelze uznávat výsledky staré a nesouvisející s danými případy (příklad *E.coli* GIT infekce tele vs *E.coli* mastitís dojnice)
 - ▶ U původce byla laboratorně stanovena citlivost
 - ▶ SVS může určit laboratoře oprávněné citlivost stanovovat (metodika, validní interpretační kritéria)
 - ▶ Není dostupný a vhodný jiný přípravek s nižším rizikem
 - ▶ Veterinární lékař hodnotí a zaznamenává účinnost léčby
 - ▶ V případě nedostatečné účinnosti – farmakovigilanční hlášení

Vyhláška navazující na ZOL stanoví podrobné podmínky pro použití antimikrobik v rámci profylaxe a metafylaxe

Vyhláška – např.

- ▶ **Co se nepovažuje za profylaxi:**
- ▶ **Mastitidy skotu** v období zaprahování – profylaxe pouze v případech, kdy jsou splněny zdravotní kritéria na úrovni stáda A **SOUČASNĚ** zdravotní kritéria u individuálních zvířat (**jinými slovy – tam kde jsou splněna kritéria pro selektivní zaprahování a přesto se zaprahuje plošně a to včetně zdravých zvířat**)
 - ▶ Speciální přístup pro „čisté“ environmentální mastitidy – asi lze zařadit do zdravotních kritérií
- ▶ Použití antimikrobik **v případě virových infekcí**, kdy virová infekce vyvolává značné poškození tkání nebo významně poškozuje funkci imunitního systému napadeného zvířete
- ▶ **Další.....???**

Vyhláška – např.

- ▶ **Diagnóza klinického onemocnění (Klinické příznaky) – širší vymezení** /definice – např. nevyrovnanost skupiny, kompozitní zdravotní skóre, snížený příjem krmiva, „technologické parametry“, laboratorní vyšetření, nálezy na jatkách, výsledky patoanatomických vyšetření
- ▶ Další..??
- ▶ Viz definice metafylaxe – poté, co byla stanovena **diagnóza klinického onemocnění** v části stáda / hejna

Druh / kategorie zvířat	Původce infekčního onemocnění / diagnóza	Podmínky za kterých je vysoké riziko šíření původce ve stádě / hejnu	Dostupné alternativy k antimikrobním léčivům – podmínky použití, omezení, klady, zápory apod.	Preventivní opatření k předcházení výskytu infekce – hlavní, podmínky použití, omezení, klady, zápory apod.	Další podmínky

Akční plán - ČR

- ▶ Již druhý – „Jedno zdraví“
- ▶ 6 hlavních cílů
 - ▶ Systémy surveillance
 - ▶ Odpovědné používání antimikrobik
 - ▶ Zlepšení informovanosti a posílení spoluodpovědnosti společnosti za zachování účinnosti antibiotik a omezení šíření antibiotické rezistence
 - ▶ Vytvoření metodické infrastruktury
 - ▶ Prevence a kontrola infekcí
 - ▶ Podpora výzkumu a vývoje
- ▶ Období : 2019 – 2022
- ▶ 2022 – vyhodnocení, zahájení přípravy akčního plánu na další období
- ▶ AP 2022 + - je třeba vypracovat v úzké spolupráci a koordinaci s veterinární profesí, chovatelskými svazy, akademickou sférou a dalšími relevantními partnery
- ▶ Kritická je spolupráce s humánní oblastí
- ▶ + životní prostředí (půda (?Mze), voda (?MŽP))

There is evidence that animals self medicate with plants

Table 1. Studies showing evidence of self-selection of plant secondary compounds (PSC) aimed at improving health

Animal	PSC	Effect	Reference
Primates			
Chimpanzee (<i>Pan troglodytes schweinfurthii</i>)	Sesquiterpene lactones and terpenoid glycosides	Antibiotic, antiamoebic, antitumor	Huffman & Sells ¹⁰³ , Duggart et al. ¹⁰⁴
Insects			
Monarch butterfly (<i>Danica plexippus</i>)	Cardenolide	Antiparasitic	Lafont et al. ¹⁰⁵
Woolly bear caterpillar (<i>Caterpillar incognita</i>)	Pyridole alkaloids	Antiparasitic	Singer et al. ¹⁰⁶
Tiger moth caterpillar (<i>Grammia geminata</i>)	Pyridole alkaloids	Antiparasitic	Bernays & Sangha ¹⁰⁷
Birds			
Blackcap (<i>Zyria atricapilla</i>)	Flavonoids	Anticancer, antiinflammatory, immunomodulatory	Caboni et al. ¹⁰⁸ , Beaulieu et al. ¹⁰⁹
Gouldian finch (<i>Zytilora gouldii</i>)	Polyprenols	Anticancer	Caboni et al. ¹⁰⁹
Ruminants			
Sheep (<i>Ovis aries</i>)	Condensed tannins	Antiparasitic	Vilalba et al. ¹¹⁰ , Juhász et al. ¹¹¹
Goats (<i>Capra hircus</i>)	Condensed tannins	Antiparasitic	Copert et al. ¹¹² , Aird et al. ¹¹³

Vilalba et al., 2017

There is, scientific documented, a recent use of medicinal plants by livestock farmers in Europe



Fig. 4. European map of medicinal plants use by livestock farmers in Europe. The map is color-coded by country: red for Italy, orange for Spain, yellow for France, green for Germany, blue for the UK, and grey for other countries.

Pajer et al., 2014

26

Jak tedy se zinkem v dalším krátkodobém horizontu?

- ▶ Ukončení registrace VLP se ZnO – 06/2022
- ▶ Ne nahrazení antimikrobiky – **jasná podmínka !**
- ▶ **Postupné** stažení VLP z oběhu v souladu se ZoL – max 12 měsíců
- ▶ Od 2023 – program podpory vakcinace v chovech prasat
 - ▶ Edémová choroba
 - ▶ PWD
 - ▶ + další infekční choroby
- ▶ Zavádění dalších opatření

Středně / dlouhodobý horizont

- ▶ **Systémové koncepční otázky + řešení**
 - ▶ Dotační politika
 - ▶ Spolupráce
- ▶ **VVI – aplikace výsledků v praxi**
- ▶ **Zákon o léčivech** – např.
 - ▶ Veterinární speciální léčebné programy
 - ▶ Zjednodušená registrace pro rostlinné přípravky

Podpůrné snímky

Problémové oblasti humánní medicína patogeny

...

Řada z nich jsou zoonotická agens !



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS
Priority 1: CRITICAL[#]
<i>Acinetobacter baumannii</i> , carbapenem-resistant
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , carbapenem-resistant
<i>Enterobacteriaceae</i> [*] , carbapenem-resistant, 3 rd generation cephalosporin-resistant
Priority 2: HIGH
<i>Enterococcus faecium</i> , vancomycin-resistant
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant
<i>Helicobacter pylori</i> , clarithromycin-resistant
<i>Campylobacter</i> , fluoroquinolone-resistant
<i>Salmonella spp.</i> , fluoroquinolone-resistant
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , 3 rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant
Priority 3: MEDIUM
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , penicillin-non-susceptible
<i>Haemophilus influenzae</i> , ampicillin-resistant
<i>Shigella spp.</i> , fluoroquinolone-resistant

Jaké skupiny antimikrobik byly v ohrožení, že nebudou moci být registrovány / používány ve vet?

DA: Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) **2021/1760**, kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 **stanovením kritérií pro určení antimikrobik, jež mají být vyhrazena k léčbě určitých infekcí lidí** (říjen 2021)

Cefalosporiny III a IV generace
Fluorochinolony
Polymyxiny (zejména kolistin)
Makrolidy

K tomuto předpisu byla velká diskuse v EP (září 2021) a dalo velké úsilí, aby byl nakonec schválen - v rozumné podobě, hrozil zde zákaz až třetiny ATM používaných ve veterinární oblasti

2021/1760

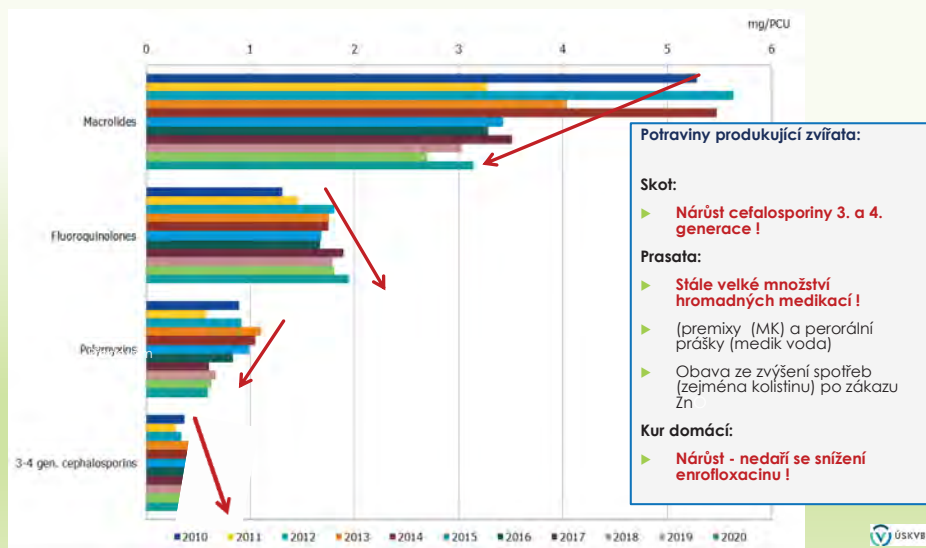
3 základní kritéria všechna současně musejí být naplněna

- A) KRITÉRIUM VELKÉHO VÝZNAMU PRO LIDSKÉ ZDRAVÍ
- B) KRITÉRIUM RIZIKA PŘENOSU REZISTENCE
- C) KRITÉRIUM ZBYTNOSTI POTŘEBY PRO ZDRAVÍ ZVÍŘAT

Nejsou ta, co nám chtěli zakázat

Kriticky významná antimikrobika ?

Aneb: trendy 2010-2020 ČR vet: **indikátory kvality používání**



Celkové spotřeby antimikrobik:

potraviny produkující zvířata vs lidé

celkové spotřeby antimikrobik vs

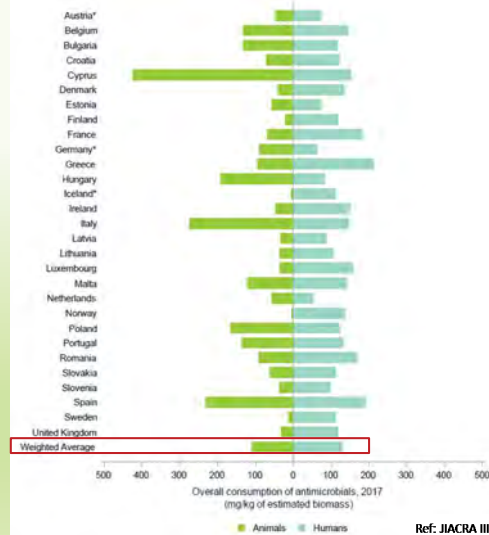
velmi liší mezi státy jak v humánní, tak ve veterinární oblasti !

data je nutno interpretovat v kontextu (viz slovní komentář k ppt)

V roce 2017 mezi 29 EU/EEA státy, které dodaly data jak za veterinární, tak za humánní oblast:

- u **20 zemí** spotřeba u zvířat **nižší** než v humánní oblasti
- u **1 země** spotřeba u zvířat **obdobná** jako v humánní oblasti
- u **8 zemí** spotřeba u zvířat **vyšší** než v humánní oblasti

VÁŽENÝ PRŮMĚR 29 zemí EU/EEA
SPOTŘEBY ATM
Zvířata < Lidé



Spotřeba vybraných skupin antimikrobik: potraviny produkující zvířata vs lidé

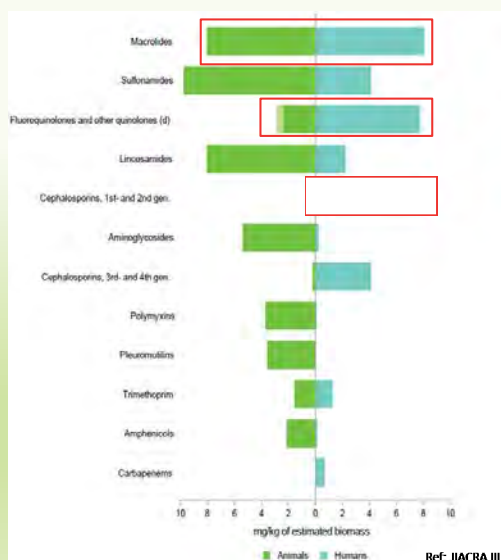
Spotřeba vybraných antimikrobik se velmi liší mezi státy jak v humánní, tak ve veterinární oblasti!
data je nutno interpretovat v kontextu – viz slovní komentář k ppt

ZAMĚŘENO na CIAs data 2017: 29 EU/EEA států, které dodaly data jak za veterinární, tak za humánní oblast:

Srovnání mediány v mg/PCU biomasy

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

- Polymyxiny (kolistin)
 lidé 0,03 < zvířata 1,7



Polymyxiny (kolistin !)

► Proč je potřebuje humánní medicína?

- IV podání jako poslední, životy zachraňující, volba
 - u MDR enterobakterií (*E.coli*, *Klebsiella*), *Acinetobacter baumannii* a *P. aeruginosa*,
 - Gram-negativní bakterie s produkcí specifických širokospektrých betalaktamáz KPC, MBL and OXA či ESBL n. AmpC.
- Inhalační podání u pac s cystickou fibrózou

► A proč je chce zachovat veterinární medicína?

- Perorálně podávané – nevstřebávají se ze střeva
- Infekce *E.coli*, omezená délka podání (7 dnů max)
 - *Spíše prasata*
 - *Výjimečně telata*
 - *Raritně drůbež*
 - ... *Alternativy u prasat to byl i ZnO, z antibiotik pak často aminoglykosidy či fluorochinolony*

Polymyxiny (kolistin !)

- ▶ **Transferabilní rezistence** (mobilní genetické elementy, např. **plasmidy**)
 - ▶ Stejně plasmidy u bakterií vyizolovaných ze zvířat i lidí
- ▶ Zejména **gen mcr-1** (ale i další až mcr-10) **Enterobacterales, Acinetobacter a Pseudomonas** spp. - nálezy ve vodě (odpady nemocnice), kejda, hnůj, z pacientů-lidé, zvířata, z potravin,
- ▶ **mcr and ESBL geny – stejný plasmid u salmonel** z potravin produkujících zvířat = ko-slekce rezistence, v číně dokonce i s NDM širokospektrou betalaktamázou
- ▶ V současnosti z harmonizovaného monitoringu (zdravá zvířata a potraviny) v EU **nízký záchyt** mcr genů u **E.coli** i když se **liší mezi členskými státy**

Cefalosporiny III. a IV.

- ▶ **Proč je potřebuje humánní medicína?**
- ▶ Léčba velmi závažných infekcí meningitidy, pneumonie (jak komunitní, tak nemocniční), bakteriémie, endokarditidy, cef IV- léčba neutropenických onko pacientů se život-ohrožujícími infekcemi (*Pseudomonas* spp.), CEF III a IV potřebné v nemocnicích hlavně na inf vyvolané gramnegativními bakteriemi – pokud nezaberou pak už jedině karbapenemy, kolistin nebo + specifické nové inhibitory betalaktamáz (ceftazidim – avibactam)
- ▶ CEF III:
 - ▶ *Haemophilus influenzae, Enterobacterales (E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella* spp.), včetně izolátů s vybranými typy ESBL
 - ▶ Grampozitivní – streptokoky
 - ▶ Cefazidime *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ CEF IV:
 - ▶ zejména gramnegativní, včetně *P. aeruginosa* a vybraných AmpC produkujících enterobakterií (např. *Enterobacter* spp. jinak obtížně zvladatelné nemocniční kmeny), ale i grampozitivní

Cefalosporiny III. a IV. (ale aminopeniciliny !?)

- ▶ **A proč je chce zachovat veterinární medicína?**
- ▶ Registrovány VLP pro skot, prasata, koně, psy, kočky; nesmí se podávat u drůbeže (ani na vejce/ do vajec, ani jednodenním kuřatům !!!)
- ▶ Registrovány VLP Injekční a IMM či IUT
- ▶ Závažné infekce *E. coli*, které mohou vést až k sepsi, meningitidě a těžkým enteritidám
- ▶ EFSA: **vysoké R k aminopenicilinům (amox)** u patogenních *E. coli* z prasat, koní, ovcí, koz, telat => kdyby zde nebyly použity cef III nebo IV, pak u vybraných GIT inf kolistin, či fluorochinolny (což jsou vše VLP z kategorie HP CIAs), či vybrané aminoglykosidy
- ▶ Infekce respiračního traktu koní a skotu (*Mannheimia haemolytica*) a prasat (*Actinobacillus pleuropneumoniae*), metritis u skotu a prasat (*E. coli*) a interdigitální nekrobacilóza (*Fusobacterium* spp.) – pokud nelze použít antimikrobika první volby (včetně penicilinů či aminopenicilinů)

Cefalosporiny III. a IV. (ale aminopeniciliny !?)



GRAMNEGATIVNÍ:

- ▶ *E. coli*, *Salmonella* spp. and *Klebsiella* spp.: **plasmid ESBL nebo AmpC**
- ▶ Další mechanismy AMR:
 - ▶ Hyperexprese chromozomálních AmpC beta-lactamases
 - ▶ efflux pumpy
 - ▶ snížená propustnost buň obalů u gramnegativních bakterií

GRAMPOZITIVNÍ

- ▶ Získaná AMR –penicilin vázající proteiny se sníženou afinitou k beta-laktamům – MRSA (např. *mecA* geny v rámci přenosných genových kazeť SCC

Zkřížená R často mezi CEF III a IV, i když cef IV někdy zachovávají účinnost

- ▶ *E. coli* EFSA/ECDC mandatory EU surveillance: prevalence producentů ESBL-a AmpC je nízká, ale liší se napříč státy a sektory a jsou i důkazy o přenosu AMR k cef III a IV ze zvířat na člověka.
- ▶ MRSA – se liší stát od státu a opět mezi sektory (nejvíce prasata, ale i skot – mléko, výjimečně drůbež)

Kde je hlavní problém cef III a IV: skot a prasata



- ▶ Ceftiofur (= cef III)
 - ▶ **Injekční – skot** – nulová OL pro mléko
 - ▶ Používání i na „zootecnické indikace“
 - ▶ Kvůli nulové OL nadužívání pro onemocnění končetin, či endometritidy
 - ▶ **Injekční – prasata**
 - ▶ **Selata – plošné – „prevence“ *S.suis* ... a další inf**
- ▶ Cefoperazon (= cef III)
 - ▶ IMM – LC dojnice
- ▶ Cefchinom (= cef IV)
 - ▶ Injekční skot i prasata (zde spíše omezené používání)
 - ▶ **IMM – DC dojnice !!**

Fluorochinolony



- ▶ **Enterobakterie**
 - ▶ Snížená citlivost: chromozomální mutace v DNA gyrase a topoisomerase IV jsou-li mutace vícenásobné => klinicky významná R ... geny *gyr* a *par*
 - ▶ Plasmidově přenosná AMR – PMQR – současně ! geny: *qnr*, *oqxAB*, *aac(6')-Ib-cr*, *qep* a *crpP* např. u izolátů ***Salmonella* Rissen**
 - ▶ PMQR *aac(6')-Ib-cr* gen !!! Také snížená citlivost k aminoglykosidům (kanamycin, tobramycin, a amikacin)
 - ▶ *oqxAB* i R k dezinfekčním a detergentním látkám !
- ▶ KO selekce R s dalšími antimikrobiky i jinými látkami !
- ▶ ***Campylobacter* spp**
 - ▶ Jedna mutace v *gyrA* vyvolá vysokou R f fluorochinolonom
 - ▶ CmeABC efflux pumpy - *Campylobacter jejuni*.
 - ▶ J epokázáno, že fluorochinolonomová R se u *Campylobacter* spp. vyvíjí velmi rychle po expozici enrofloxacinu!

ATM: společné parametry pro produkty D1 až D5 pro splnění Q CZ drůbež

1. Nepoužívání antimikrobních léčiv preventivně
2. Výjimečné používání makrolidů
3. Výjimečné používání fluorovaných chinolonů s respektováním indikačního omezení
4. Nepoužívání polymyxinů (kolistinu)
5. Nepoužívání cefalosporinů 3. a 4. generace

Ad 1) potvrzení proškoleného vet lékaře 1 x za rok pro vlastní chov

Ad 2- 5) vyžádání potvrzení od ošetřujícího vet lékaře dodavatele při přemísťování/ nákupu + potvrzení proškoleného vet lékaře 1 x za rok pro vlastní chov

Možnost řešení salmonelových průjmů prasat pomocí vakcinace

Ján Matiašovic
Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i.

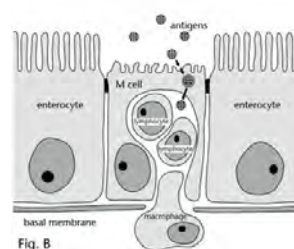
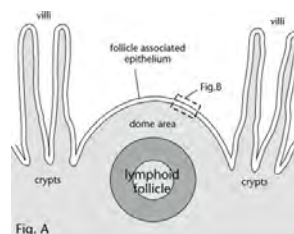


Salmonelové infekce prasat

- Ve střední a západní Evropě téměř výhradně netyfoidní sérovary
- *S. Typhimurium*
- *S. Derby*
- *S. Infantis*
- (EFSA 2009)
- Představují riziko pro zdraví lidí - zoonózy

Salmonelové infekce prasat

- infekce per os
- kolonizace tonzíl
- přežití průchodem žaludku
- kolonizace ilea, céka, kolonu
- vylučování *Salmonell* trusem
- aktivní vstup do lymfoidních tkání střeva
přes epitel a M buňky
- bakteriémie, diseminace do celého organismu
- intracelulární přežívání (makrofágy)
- **bacilonosičství, příležitostné vylučování trusem**



Jepson and Clark 2001

Salmonelové infekce prasat

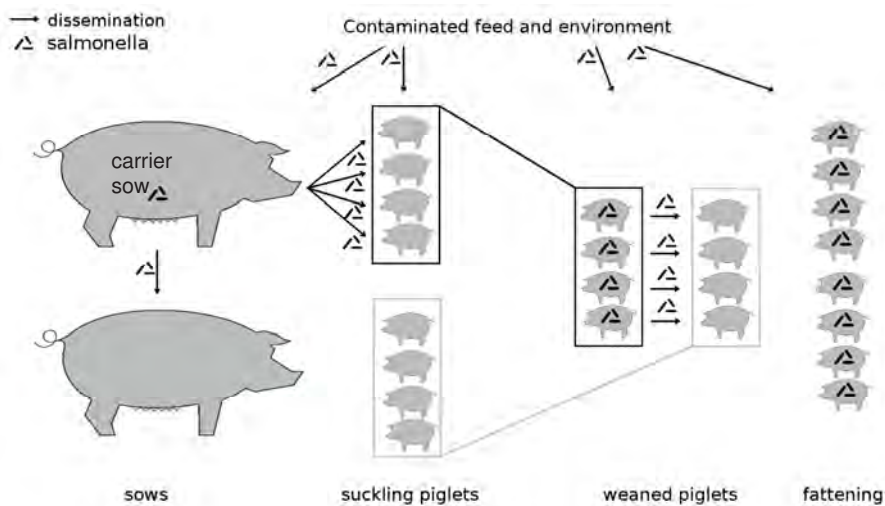
- teplota, ztráta apetitu, zácpa/průjem (žlutý páchnoucí)

Klinické příznaky infekce často nejsou výrazné, ale mohou být i závažné.

Důsledky i subklinických infekcí jsou nepříznivé

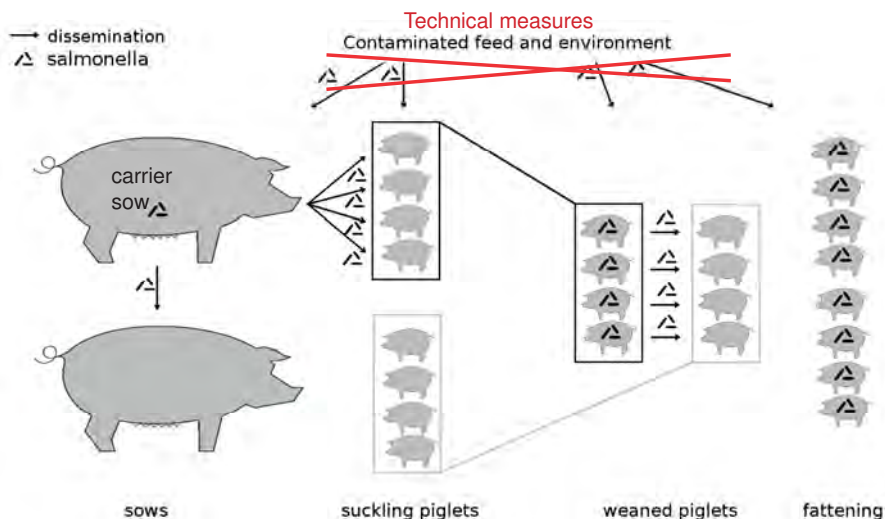
- prodloužení doby výkrmu až o 15 dní (Nielsen et al. 1997)
- zoonóza – legislativní opatření

Zdroje salmonel a cesty šíření infekce



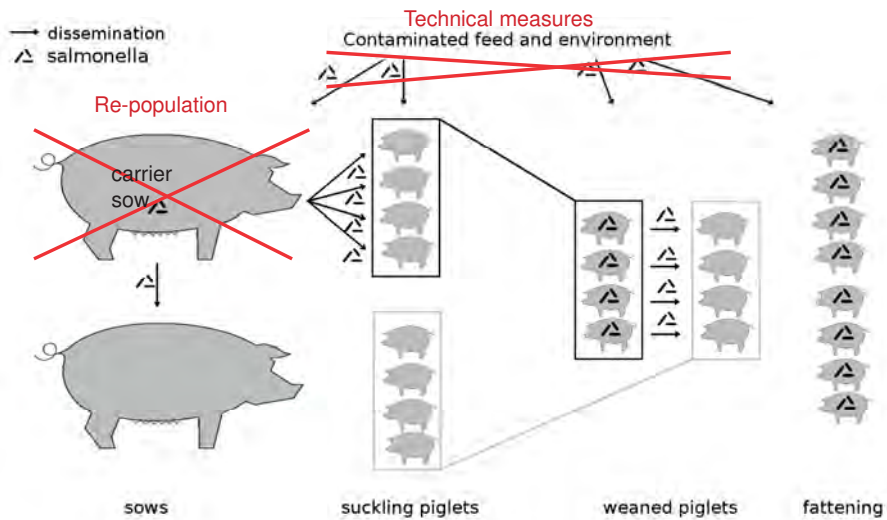
Matiasovic 2012

Opatření proti šíření infekce



Matiasovic 2012

Opatření proti šíření infekce



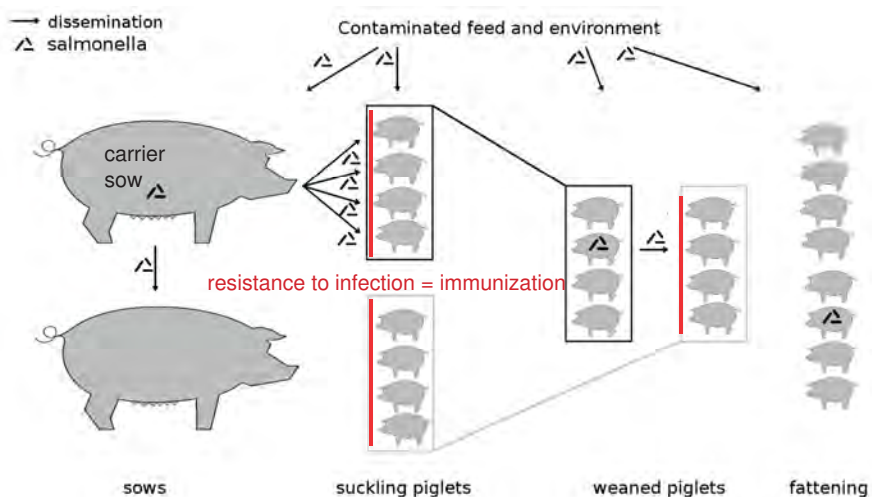
Matiasovic 2012

Opatření proti šíření infekce

Technická a zootecnická opatření mohou být účinná, ale jejich selhání má za následek opětovné promoření chovu.

Je nutné zvýšit odolnost zvířat vůči infekci.

Opatření proti šíření infekce



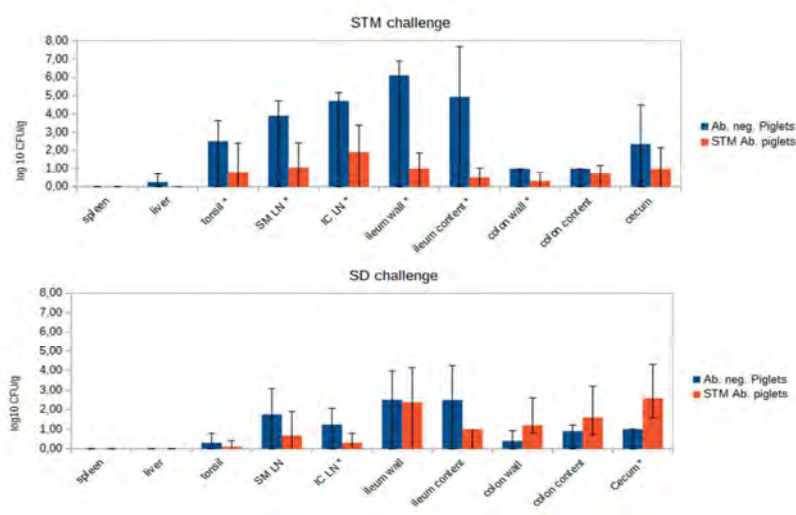
Vakcinace proti salmonelovým infekcím prasat

- Snahy použít vakcíny proti *S. choleraesuis* proti netyfoidním sérovarům (hl. *S. Typhimurium*) nebyly úspěšné (Farzan and Frienship 2010)
- **Živé vakcíny** mohou být účinné (Haesebrouck a kol. 2004, Hur a kol. 2011), ale je zde určité riziko přetrvávání vakcinačního kmene

živá atenuovaná vakcína SALMOPORC STM, CEVA: atenuovaná *S. Typhimurium*

- Bylo prokázáno, že **inaktivovaná vakcína *S. Typhimurium*** aplikovaná prasnicím může být účinná v redukcí výskytu *S. Typhimurium* ve stádě (Roesler et al. 2006) nebo v redukcí přenosu salmonel do organismu sajících selat (Matiasovic et al. 2013)

Křížová protektivita proti jiným sérovarům – imunizace *S. Typhimurium* a infekce *S. Typhimurium* and *S. Derby*



Gebauer et al. 2016

Trivalentní vakcína

Založená na bakterinech *S. Typhimurium*, *S. Derby* a *S. Infantis* a adjuvans ISA206.

Prasnice byly vakcinovány měsíc a 14 dní před porodem. Kontrolní prasnice nebyla vakcinována.

Infekce: sající selata 4. den po narození, 1 x 10⁷ CFU *S. Typhimurium*, *S. Derby* a *S. Infantis*
utracení a kvantitativní bakteriologie 72 hodin po infekci

Trivalentní vakcína

Chráněnost sajících selat vyjádřená jako log₁₀ CFU na gram tkáně, tři dny po infekci

Animal group	Ileocaecal lymph node			Ileum wall			Colon wall		
	STM	SD	SI	STM	SD	SI	STM	SD	SI
Piglets from vaccinated sows	0.20 ^a N=10	0.71 ^a N=12	0.85 ^a N=13	1.73 ^a N=10	1.18 ^a N=12	Pos=7 Neg=6 Chi 2 ^a	1.60 ^a N=10	1.07 ^a N=12	1.10 ^a N=13
Piglets from Ab negative sows	4.84 ^b N=9	3.98 ^b N=10	4.87 ^b N=8	6.03 ^b N=9	4.07 ^b N=10	Pos=8 Neg=0 Chi 2 ^b	4.33 ^b N=9	2.08 ^b N=10	4.56 ^b N=8

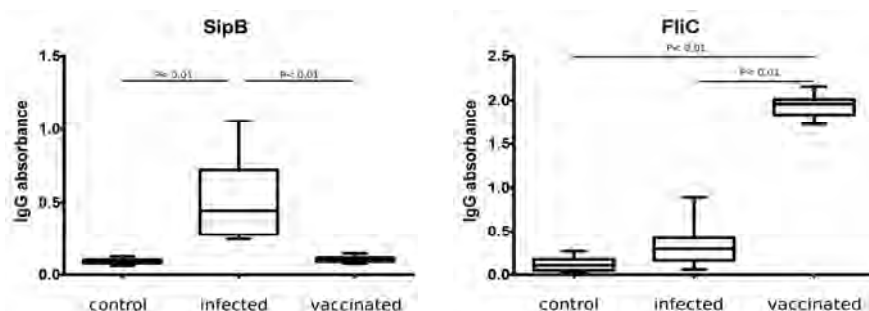
Hodnoty ve sloupcích označené (a,b) se významně liší (P<0.05). N= počet zvířat ve skupině.

Pasivní imunizace prostřednictvím kolostra a mléka účinně snížila množství salmonel v orgánech sajících selat. To je důležitý předpoklad pro zabránění rozvinutí infekce a šíření patogena.

Trivalentní vakcína

Rozlišení infikovaných a vakcinovaných zvířat

Protilátky proti proteinu salmonel SipB převažují u infikovaných zvířat, zatímco protilátky proti FliC u zvířat vakcinovaných. Chráněno patentem č. 305077.



Gebauer et al. 2016b

Trivalentní vakcína BioSuis Salm GLP challenge test (Bioveta)

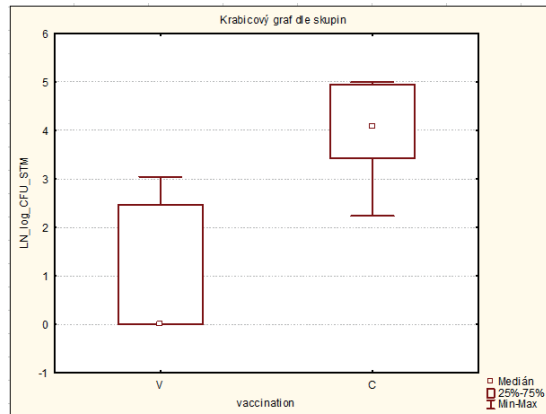
8 březích prasniček v experimentu. **4 vakcinované** (podle SPC) a **4 nevakcinované**.

15 selat bylo **2 dny po porodu infikováno** (1×10^6 CFU) *S. Typhimurium*, *S. Derby* a *S. Infantis*. Utracení selat 72 h po infekci, kvantitativní bakteriologie z orgánů.

15 selat bylo **30 dnů po porodu infikováno** (1×10^6 CFU) *S. Typhimurium*, *S. Derby* a *S. Infantis*. Utracení selat 72 h po infekci, kvantitativní bakteriologie z orgánů.

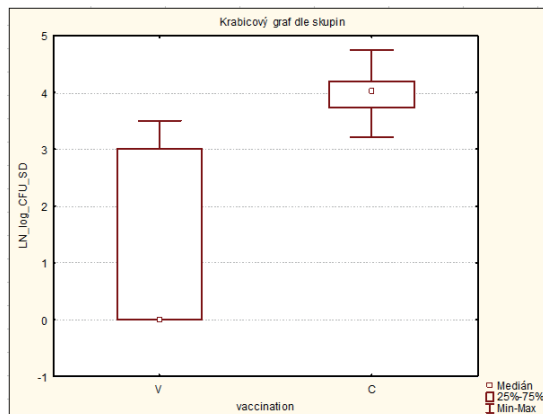
Trivalentní vakcína – GLP challenge test (Bioveta) 2. den Nástup imunity

Ileo-cékální mízní uzlina, infekce STM



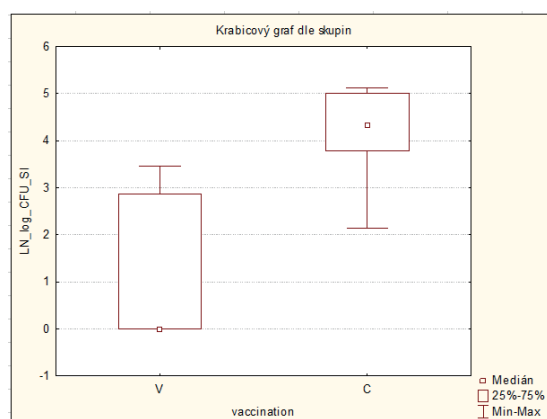
Trivalentní vakcína – GLP challenge test (Bioveta) 2. den Nástup imunity

Ileo-cékální mízní uzlina, infekce SD



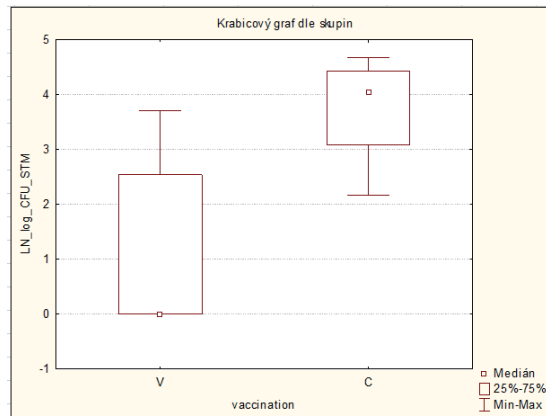
Trivalentní vakcína – GLP challenge test (Bioveta) 2. den Nástup imunity

Ileo-cékální mízní uzlina, infekce SI



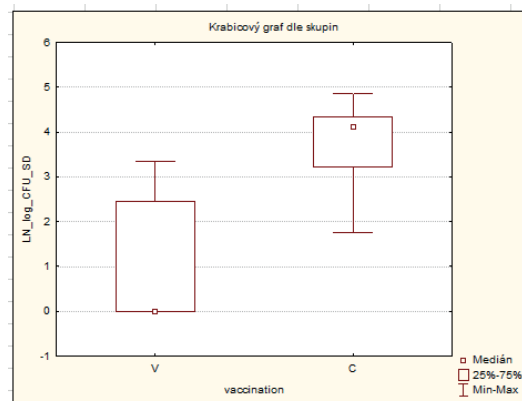
Trivalentní vakcína – GLP challenge test (Bioveta) 30. den Trvání imunity

Ileo-cékální mízní uzlina, infekce STM



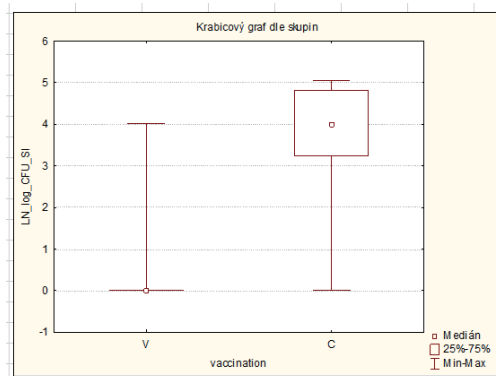
Trivalentní vakcína – GLP challenge test (Bioveta) 30. den Trvání imunity

Ileo-cékální mízní uzlina, infekce SD



Trivalentní vakcína – GLP challenge test (Bioveta) 30. den Trvání imunity

Ileo-cékální mízní uzlina, infekce SI

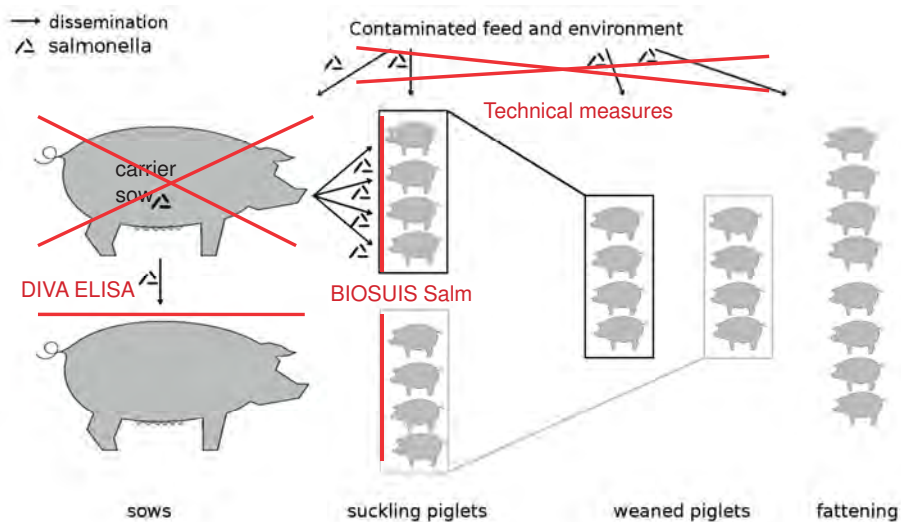


Shrnutí

Vakcinace prasnic a následná pasivní imunizace sajících selat je účinným nástrojem pro snížení kolonizace selat. Ochrana přetrvává i 30 dní po narození.

Je možné rozlišit infikovaná zvířata od vakcinovaných zvířat.

Jak zabránit šíření salmonel v chovu



Spolupracovníci

Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i.

Ján Matiašovic
Jan Gebauer
Alena Osvaldová
Hana Kudláčková
Hana Havlíčková
František Šišák
+ další

Experimentální stáje

Eduard Göpfert
Dan Kovařík
Dušan Zbořil

Bioveta a.s.

Vladimír Vrzal

Vývoj bakteriálních vakcín

Marcel Kosina



Vlastní zkušenosti s řešením průjmových onemocnění selat

MVDr. Arpád Csörgő
(praktický veterinární lékař, Gabčíkovo)



Clostridia - spolutvůrce novorozeneckých průjmů

Jan Bernardy

VÚVeL Brno

27.4.2022

VÚVeL

Příčina onemocnění



- *C. perfringens* je velká G+ bakterie, která roste za nepřítomnosti kyslíku (anaerob) a využívá škrob a laktózu. Produkovat spory a přetrvávat neomezeně dlouho v prostředí.
- Klostridiové infekce postihují mláďata všech hospodářských zvířat, nejčastěji prasat a přežvýkavců.
- U lidí je původcem střevních onemocnění (koliky, vodnaté průjmy, enteritidy, enterotoxikémie) 8–14 hodin po konzumaci .

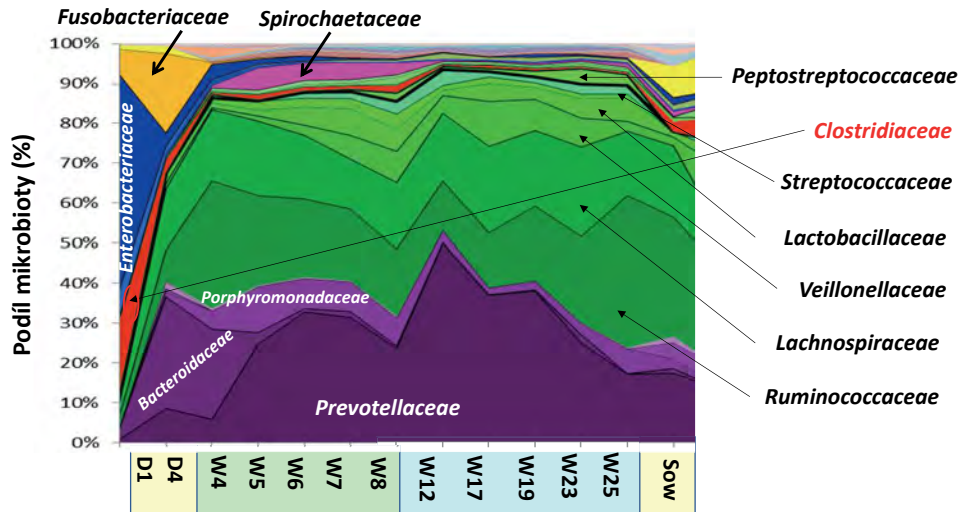
VÚVeL

Rozdělení u prasat

- **C. perfringens typu A** - α toxin a enterotoxin: průjem
- **C. perfringens typu C** - β toxin: střevní krvácení, úhyn
- **C. difficile** - TcdA and TcdB toxiny: průjem, u lidí těžký průběh
- Infekce perorálně, množí se rychle v poslední části tenkého a v tlustém střevu, od 2 dnů věku toxin ničen trávicím enzymem trypsinem a onemocnění omezeno na prvních 48-72 hodin života.
- Onemocnění selat brání pasivní imunita z mleziva imunní matky
- U odstavených selat jen vzácně

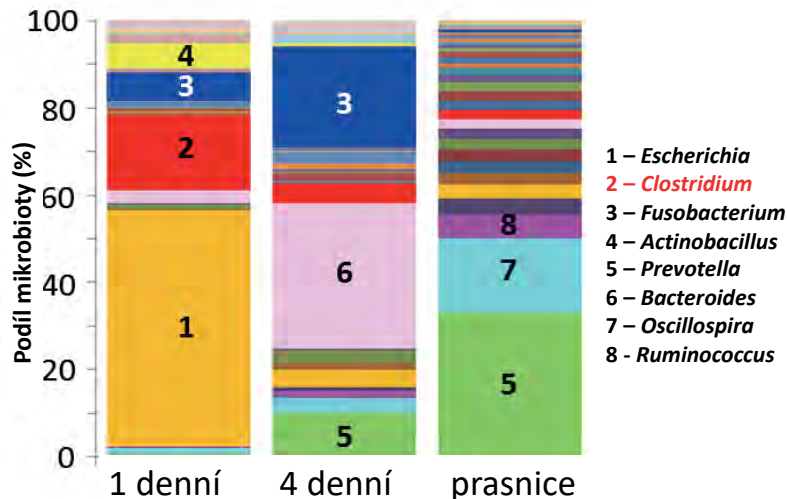
VÚVeL

Vývoj střevní mikroflóry prasat v závislosti na věku



Kubasova T, et al. Housing Systems Influence Gut Microbiota Composition of Sows but Not of Their Piglets. PLoS One. 2017 Jan 13;12(1):e0170051.

Srovnání mikrobioty prasnic a jejich selat



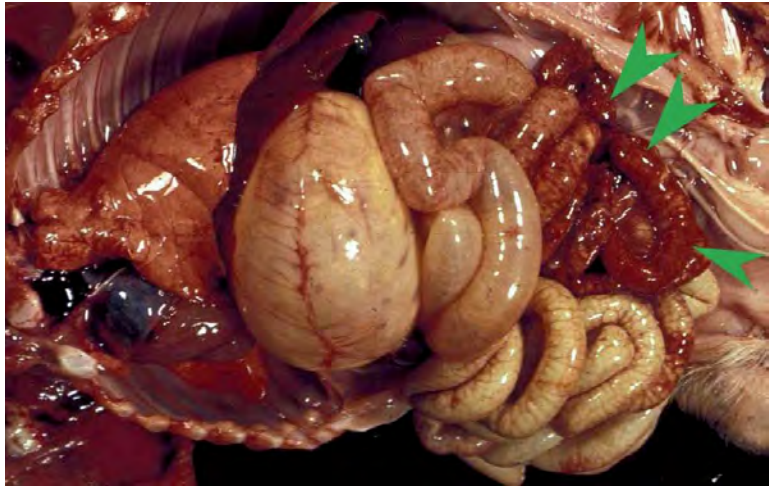
Gerzova L, et al. Characterization of Antibiotic Resistance Gene Abundance and Microbiota Composition in Feces of Organic and Conventional Pigs from Four EU Countries. PLoS One. 2015 Jul 28;10(7):e0132892.

Přenos

- *C. perfringens* se mezi prasaty šíří pozřením bakteriálních buněk nebo spor obsažených v materiálu kontaminovaném infikovaným trusem.
- K infekci po narození od prasnice (a ze spor, které přetrvávají v prostředí i po povrchovém čištění).
- V chovech –z nedostatečné hygieny, hlodavců, kontaminovaného vybavení a oblečení.

Typ C – nekrotická enteritida

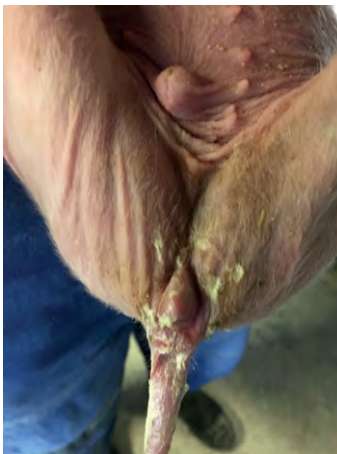
- β toxin *C. perfringens* typu C ničí buňky tenkého střeva, ztráta krve do střeva
- Smrtelné průjemy s krvavými skvrnami u selat ve věku 36-48 hodin jednoznačná infekce *C. perfringens* typu C.
- V některých případech mohou zvířata uhynout dříve, než se průjem projeví.



Typ A

- Mírnější průběh, α toxin a enterotoxin - vylučování tekutiny v tenkém střevě, zánět a průjem. Predispozice *Cystoisospora suis* apod.
- Selata ztrácejí kondici. Oblast konečníku polepená nažloutlými výkaly. Výkaly obsahují hlen, ale často jsou krémové nebo pastovité a mají narůžovělou barvu.
- U odstavených prasat - šedavý, někdy hlenovitý průjem trvající 3-7 dní. Nechutenství, ztráta kondice a okolí konečníku - výkaly

Typ A - Klinický dopad na selata



C. difficile

- Obdobná *C. perfringens* A
- Od prvního dne nažloutlá, kašovitá až tekutá stolice: 6-7 bodů Bristolské stupnice. Na střevě nekrózy a ulcerace pokryté pablánami.
- Selata - ztrácejí zájem o mléko, vpadlé oči, vyhublá, elasticita kůže snižená = dehydratace
- Úmrtnost 2 %, nemocnost 35 %.
- Neléčená selata 50 % se spontánně obnoví do 4-5 dnů, 25 % do 2 týdnů, 25 % déle,

Léčba a prevence

- Prevence: **vakcinace prasnic 2-4 týdny před porodem typ A + C-diff**
- Injekce 2 ml **hyperimunního antiséra** proti toxinu **typ C** novorozeným selatům poskytuje úplnou ochranu a obvykle chrání i zvířata, u nichž se ještě nevyvinuly klinické příznaky.
- K **léčbě** lze použít perorální i inj. **penicilin, ampicilin**, podaný brzy po narození - zabrání výskytu onemocnění.
- **Zlepšení hygieny** mohou zastavit propuknutí nákazy, ale trvalejší kontroly se dosáhne vakcinací.

Vakcíny

typ C

Coglamune (Ceva) A,C,D

Gletvax6 (Zoetis) B,C,beta, epsilon, E.coli, F4ab, F4ac, F5, F6

Porcilis® ColiClos (MSD Animal Health GmbH) E. coli F4ab, F4ac, F5, F6, LT, C. perfr typ C beta toxoid

typ A/C.diff

Clostriporc A (Ceva) beta2, alfa

Suiseng Diff/A (Hipra) C.perfr A alfa tox, C.diff.

Suiseng Coli (Hipra), Coli, LTb toxin, C.novyj, C. perf A

Enteroporc Coli AC (Ceva) E. coli fimbrie, C.perf. beta 1 toxoid, alfa and beta-2 toxoid

Biosuis entero (Bioveta) coli, rotavirus, beta tox.

Děkuji za pozornost, Vám, kolegům a zejména
Soně Šlosárkové a Tereze Krejčířové za
uspořádání semináře VUVeL Academy

v rámci projektu 20/009/0121a/564/000011

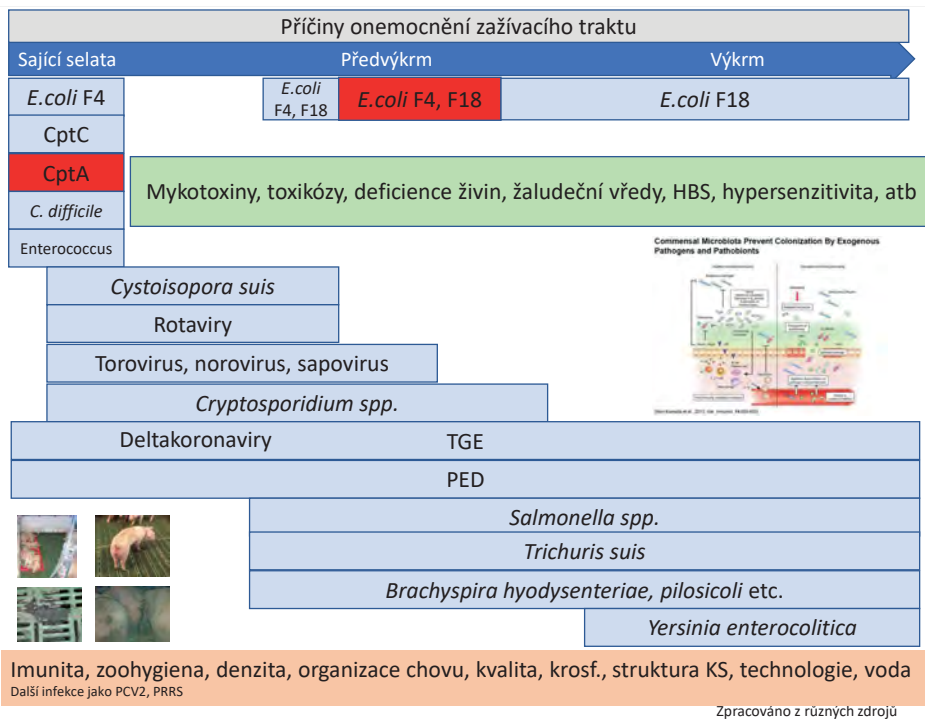
Bernardy J, Zouharová M, Krejčí J, Nedbalcová K, Mikulášek S, Faldyna M **Případová studie koinfekce *Clostridium perfringens* a *Clostridium difficile* u novorozených selat**, Veterinářství 2018;71(3)

Krejčí J, Zouharová M, Bernardy J. **Klostridiové enterální infekce selat**. Veterinářství 2016; 68(4):296-300

Krutova M, Zouharova M, Matejkova J, Tkadlec J, Krejčí J, Faldyna M, Nyc O, Bernardy J **The emergence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 078 in piglets in the Czech Republic clusters with *Clostridium difficile* PCR ribotype 078 isolates from Germany, Japan and Taiwan**, Int J Med Microbiol., 2018 Oct; 308(7):770-775

Příčiny a řešení poodstavových průjmů

Jiří Malášek, 27. dubna 2022, VÚVeL Brno

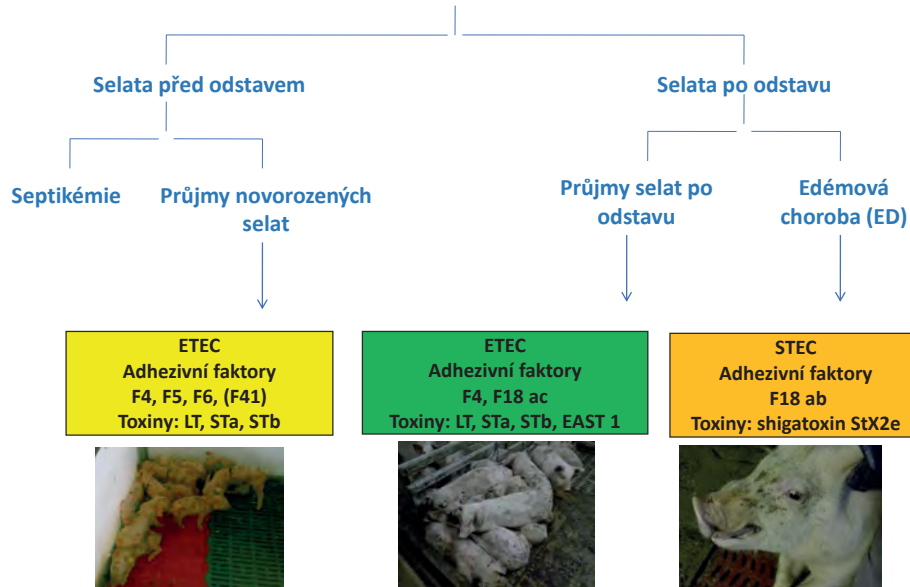


Escherichia coli



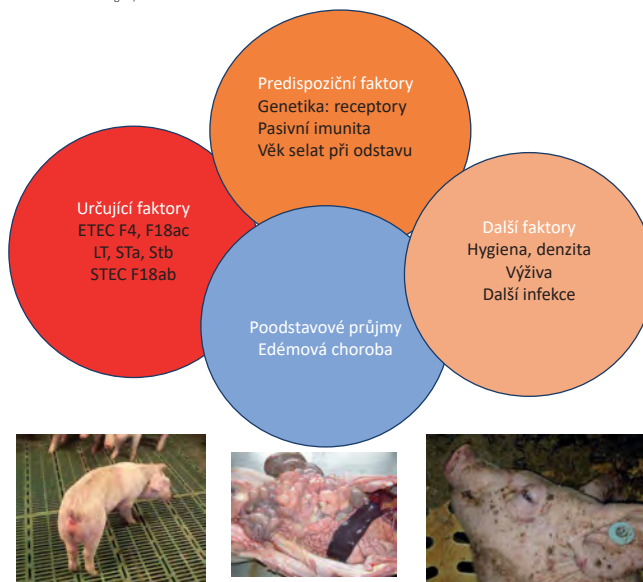
- Theodor Escherich (1857-1911), německý pediatr
- *E.coli* je součástí střevní mikroflóry zvířat i člověka, virulentní kmeny vyvolávají průjmy, celková onemocnění; 2011 EHEC zdroj bio zelenina
- Nosokomiální onemocnění (získané v nemocnicích)
- Nárůst rezistence *E.coli* k antibiotikům
- Eduard Salajka a Pavel Alexa, přínos pro veterinární medicínu

Onemocnění *E. coli* u prasat



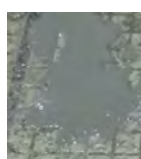
Poodstavové průjmy, edémová choroba Etiologie

Zpracováno podle: Mohamed Rhouma and col Post weaning diarrhea in pigs: risk factors and non-colistin-based control strategies, Acta Veterinaria Scandinavica 2017;59:31



E. coli (ETEC) průjmová onemocnění po odstavu (PWD)

- Období po odstavu a později - přesun- začátek výkrmu
- Odstavem končí laktogenní imunita, změna prostředí, míchání selat
- ZnO v KS, problémy po vysazení
- Faktory virulence *E. coli*: **F4** enterotoxiny STa, STb, LT, **F18** STa, STb, LT
- **Sekreční průjmy**, dehydratace, úhyny



E.coli (STEC) edémová choroba, klinické příznaky

- Obvykle **akutní průběh**, náhlý úhyn selat v dobré kondici, nervové příznaky, otok víček, otok víček a hlavy, změna hlasu, obvykle bez průjmu, bez horečky, (kašel)
- Chronický průběh-retardace růstu



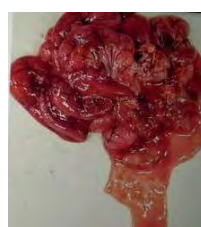
Edémová choroba, patologie laryngální edém, petechie na endokardu a epikardu, změny na mozku



Gut edema

zdroj, foto webinář SHIC F18 - Associated Gut Edema Management– září 2021

- PWD: F4, F18, LT, StA, StB
- ED: F18, Stx2e
- GE: F18, LT, STA, STB, Stx2e

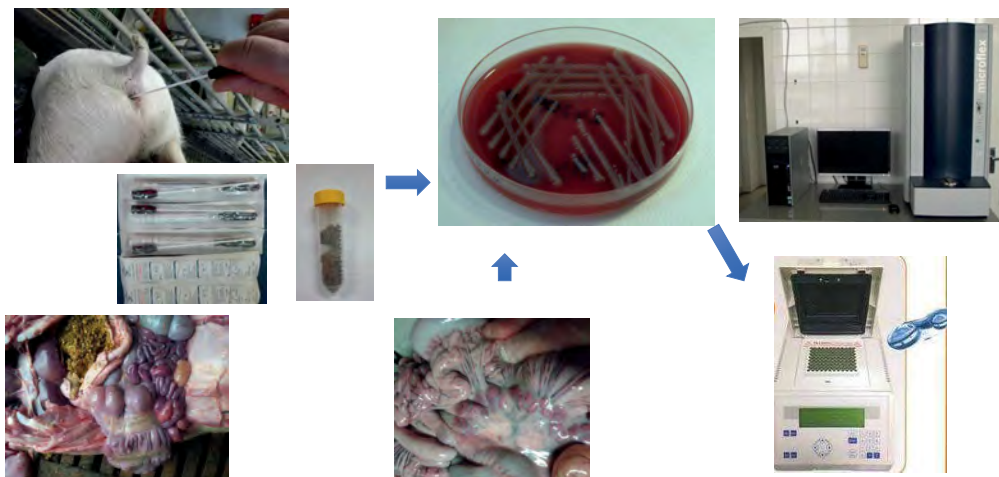


Gut edema, kazuistika

- 7 farem s odstavenými selaty, odstav v 18, 21 dnech
- **F 18 (kompetitivní inhibice) opakovaná vakcinace, různé šarže**
- 14 dní po naskladnění: 90-100 % morbidita, 15-20 % mortalita, snížení po hromadné inj. aplikaci či přes vodu
- Mnoho intervencí, ale nižší účinnost, izoláty rezistentní k atb.
- **Klinika: průjmy, zapadlé oči - dehydratace, náhlé úhyny, nervové příznaky, otoky víček**
- Nebyla změna ve složení KS, porovnání virů před a po vzplanutí
- Nízká kvalita pitné vody na farmách

Diagnostika

- Dg.: **klinické příznaky, pitva, histologie** – mozkový kmen – oblasti s krváceninami a malacie, degenerativní angiopatie arteriál s edémem okolní tkáně (subklinické příznaky), **výtěry střeva, sekční materiál – laboratoř: hemolytické *E.coli* F4, F18 produkující enterotoxiny LT, STA, STb nebo shigatoxin Stx2e**
- Tyto kmeny nemusí být vždy zachyceny, zejména u uhynulých zvířat (ED), opakovat vyšetření



Diagnostika (SVÚ Jihlava), začátek výkrmu, klinická ED

Molekulárně biologické vyšetření

Detekce faktorů virulence *Escherichia coli*

	LT	STa	STb	Stx ₁	Stx ₂	Stx _{2e}	eae A	EAST1
VI 5639/1	pozit	negat.	pozit	negat.	negat.	-	negat.	pozit
VI 5639/2	pozit	negat.	pozit	negat.	negat.	-	negat.	pozit
VI 5639/3	negat.	pozit	pozit	negat.	pozit	pozit	negat.	negat.
VI 5639/4	negat.	pozit	pozit	negat.	pozit	pozit	negat.	negat.

Detekce faktorů virulence *Escherichia coli* – kolonizační faktory

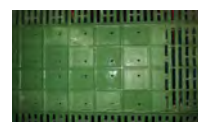
	F4 (K88)	F5 (K99)	F6 (P987)	F18	F41
VI 5639/1	pozit.	negat.	negat.	negat.	negat.
VI 5639/2	pozit.	negat.	negat.	negat.	negat.
VI 5639/3	negat.	negat.	negat.	pozit.	negat.
VI 5639/4	negat.	negat.	negat.	pozit.	negat.

Rotaviry

- Průjmy sajících i odstavených selat
- Průběh závisí na virulenci kmene, množství viru pasivní imunitě a věku selat
- RNA virus, neobalený, **ubikvitární a odolný**
- „Chřipka střeva“, **kmeny A, B, C**, humánní kmeny
- Není krosprotektivita mezi A, B, C a ani mezi A kmeny
- Průjmy nejčastěji 3. až 7. den stáří, žluté či bílé, hrudky nestráveného mléka, **časté zvracení**
- Jsou vakcíny účinné?

Mají selata dostatek antigenních stimulů pro rozvoj imunitního systému?

- Sele se rodí téměř sterilní
- První kontakt je ve vaginálním kanále s poševní mikroflórou
- Další zdroje matka, prostředí, krmivo, lidé
- **Kontakt s různými organismy - význam pro rozvoj imunitního systému**
- Germ-free prasata mají málo vyvinutý imunitní systém
- Dnes: přísný hygienický protokol (čištění, dezinfekce)-**minimální expozice různorodou mikroflórou**
- **Vliv antibiotik** pro prasnice a selata na správný rozvoj mikrobiomu
- Má smysl umývat prasnice před příchodem na porodnu? Dezinfekce?

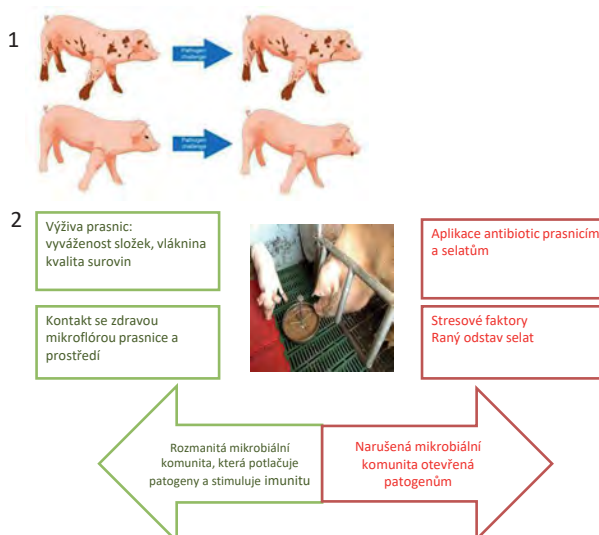


Vícepočetné vrhy, zdravý mikrobiom střeva, imunita

Obr. 1: Selata v prostředí s více mikroby se lépe vyrovnají s onemocněním, je to důsledek různorodé mikrobiální komunity a vyvinutějšího imunitního systému

Obr. 2: Faktory ovlivňující rozvoj zdravého mikrobiomu, volně upraveno

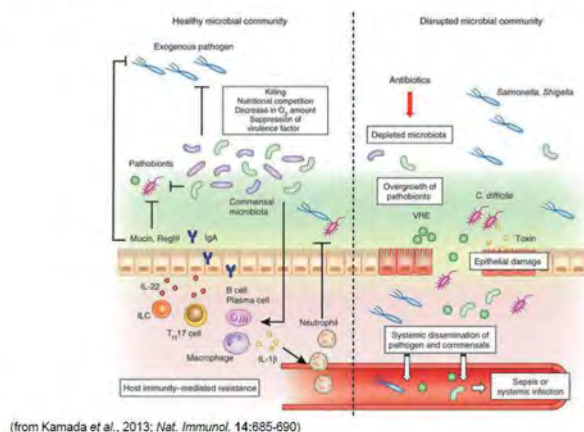
Zdroj: www.pig333.com, Ben Willing, Janell Fouhse



Všechna onemocnění začínají ve střevě

Hippokrates z Kósu, 460-370 př.n.l., otec moderní medicíny

Commensal Microbiota Prevent Colonization By Exogenous Pathogens and Pathobionts



Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood
P.D. Browne, E. Claassen and M.D. Cabana (eds.)

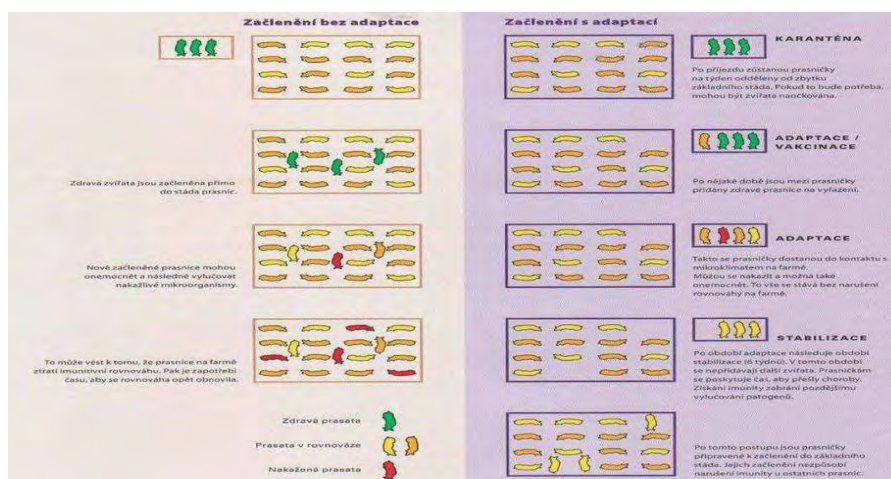
DOI 10.3920/978-90-8686-839-1_4, © Wageningen Academic Publishers 2017

Chapter 4 The impact of birth and postnatal medical interventions on infant gut microbiota

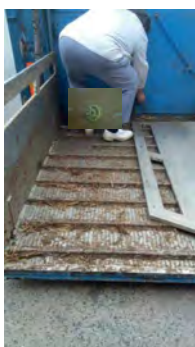
A.L. Kozyrsky^{1*}, S.L. Bridgman¹ and M.H. Tun^{2,1} ¹Department of Pediatrics, University of Alberta, 3-527 Edmonton Clinic Health Academy, 1140587h Avenue, Edmonton, AB T6G 1C9, Canada; ²School of Public Health, University of Alberta, 3-300 Edmonton Clinic Health Academy, 11405 87h Avenue Edmonton, AB T6G 1C9, Canada; kozyrsky@ualberta.ca

- Počáteční kolonizace a **vývoj komplexního mikrobiomu dětí** může být ovlivněna lékařskými intervencemi jako je **císařský řez a aplikace antibiotik**
- Děti po císařském řezu: více infekcí, resp. problémů, alergie astma, nadváha, důvod: aplikace antibiotik matce, není kontakt s vaginální mikroflórou
- **Po aplikaci antibiotik novorozencům se narušuje rovnováha bakterií- narušení vývoje imunitního systému**, např. více astmatu a obezity
- Personál a pacienti v kontaktu s rezistentními kmeny, hospitalizace novorozenců delší jak 2 dny ovlivňuje jejich mikrobiální rovnováhu střeva
- Vliv rané umělé výživy, předčasný porod

Adaptační program, nakoupené prasničky, vlastní prasničky



Biosekurita externí, interní



Kontrola a prevence PWD: léčba; manažment, výživa, adaptace, biosekurita

- Léčba dle antibiogramu, kolistin; rehydratace, teplo
- Organické kyseliny, další aditiva, vláknina, chutnost a stravitelnost krmiva, kvalitní suroviny, sušená krevní plazma, probiotika a prebiotika
- Množství enterobakterií v surovinách, hygiena krmných systémů a vodních řádů
- Plynulý příjem KS před a po odstavu (hlavně *E.coli* průjmy)
- Restrikce krmiva, méně bílkovin, obvykle jsou postižena nejlepší prasata
- Nákup prasniček z chovů prostých virulentních kmenů, ale jak mít jistotu?
- Nákup geneticky odolných linií? Šlechtění-přirozená rezistence u prasat, která nemají receptory na F18
- Adaptace prasniček, biosekurita

E.coli průjmy po odstavu, kontrola vakcinací

- Jediná registrovaná vakcína v EU (Coliprotec F4/F18)
- Živé nepatogenní bakterie F4ac, F18ac
- Orální aplikace od 18. dne stáří selat
- Individuální aplikace nebo podání v pitné vodě
- Imunita 7 dní po aplikaci
- Nepodávat současně antibiotika, dezinfekční přípravky (živá vakcína)
- Použití stájových vakcín?
- Použití bakteriofágů v případě ETEC (JOURNAL OF SWINE HEALTH&PRODUCTION September and October 2016)
- ED: velmi dobrá účinnost komerčních vakcín

Problematika ZnO

- Zinek je stopový prvek, má řadu biologických funkcí, nutný pro růst a zdraví prasat, 150ppm Zn (622 mg ZnO odpovídá 500 mg Zn)
- Terapeutické dávky ZnO: 2500 ppm, max. 2 týdny
- Prevence průjmů po odstavu, používán po roce 1990
- WHO doporučuje zinek spolu s rehydratací jako jedinou léčbu průjmů; ne atb, ne probiotika, ale Zn
- 16. 6. 2017 Standing Committee on Veterinary Medicinal Products, Brusel: **členské státy EU musí během 5 let přestat používat ZnO v léčebných dávkách, 26. 6. 2022.** Odůvodnění: příznivý vliv na prevenci selat nepřevyšuje rizika pro prostředí
- Hlavní argument: **podíl (s antibiotiky) na zvýšeném výskytu MRSA, vyšší výskyt multirezistentních *E.coli* a salmonel**

Problematika ZnO, jak ZnO působí?

- **Zvyšuje nepropustnost střevní sliznice**-pevnější spojení mezi enterocyty, tím snižuje bakteriální adhezenci enterotoxigenních *E.coli*
- ZnO redukuje sekreci iontů do lumina střeva
- Dále moduluje imunitní odpověď sliznice, snižuje projevy zánětu
- **Nemá tedy přímý antibakteriální účinek**
- Doporučená délka podávání je 14 dní, delší podávání nemá efekt, zaznamenané případy – podávání až 60 dnů
- **Vliv na pH GIT:** zvyšuje pH v žaludku, v ileu a céku, ne v kolonu
- **Vliv na mikrobiom střeva:** zvyšuje koliformní bakterie a enterokoky, redukuje laktobacily (prospěšná mikroflóra)
- Toxicita ZnO pro prasata je nízká, 86% je vyloučeno trus

Jak ZnO nahradit?

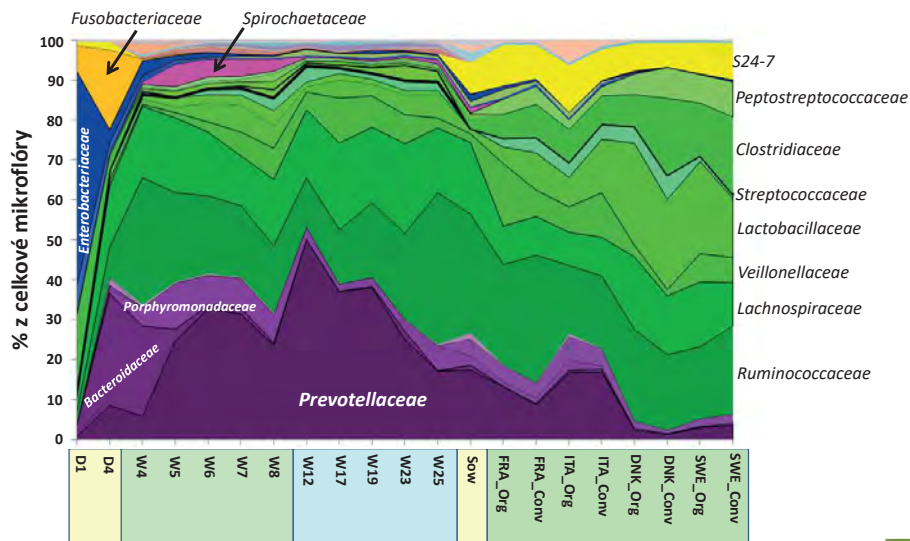
- **Komplexní opatření v manažmentu**
- Porodna: imunita selat, zastoupení parit, vyrovnaná a zdravá robustní selata (věk a váha) při odstavu s dobrým příjmem KS
- Snižit kontakty během odstavu, udržet skupiny, hygiena prostředí
- **Výživa**
- Plynulé přechody KS, kvalita surovin, vláknina, čerstvé krmení, chutnost a stravitelnost, komfortní přístup ke krmivu a kvalitní vodě, hygiena krmení
- Suché x mokré krmení
- Aditiva: probiotika, prebiotika, organické kyseliny, fyto-genní látky, enzymy, sušená krevní plazma přírodní jíly, mořském řasy
- Známe vzájemné vztahy jednotlivých aditiv?

Probiotika jako alternativa k léčbě průjmů selat

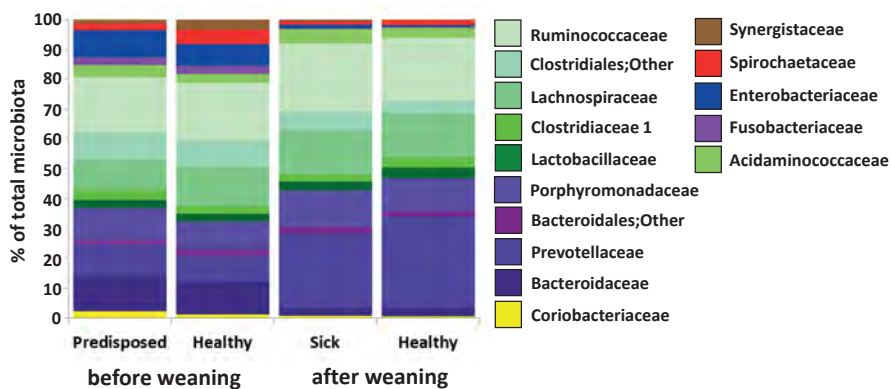
Ivan Rychlík

Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno

Střevní mikroflóra prasat v průběhu života

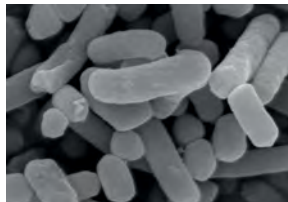
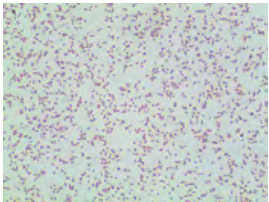
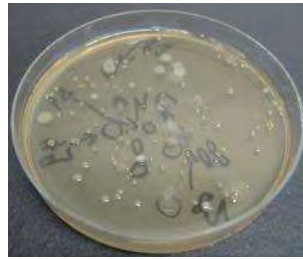
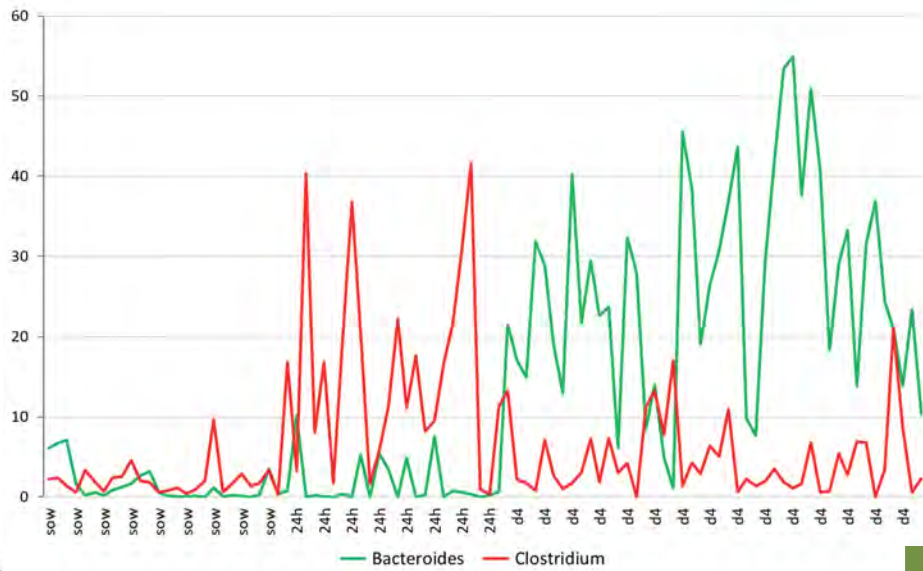


Střevní mikroflóra selat v době odstavu



Karasova et al, Development of piglet gut microbiota at the time of weaning influences development of postweaning diarrhea - A field study. Res Vet Sci 2021;135:59-65.

Bacteroides vers Clostridium in newborn piglets

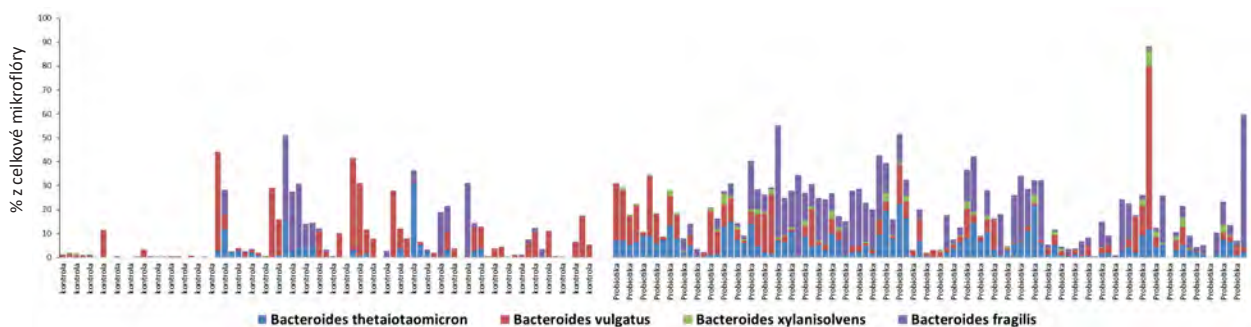


ATTGCGCGAAGTGTGAAAGCGCGAGGATGTAC
 ACAGTCCACAGCACGAGAGCTCTCCGTGTGCTC
 GCCTGTCGCTCGCTCGTATATAATGATCATCATCA
 TCAGTCGATACATTATAATCCTTGCGCCTC



Složení probiotické směsi a účinnost kolonizace

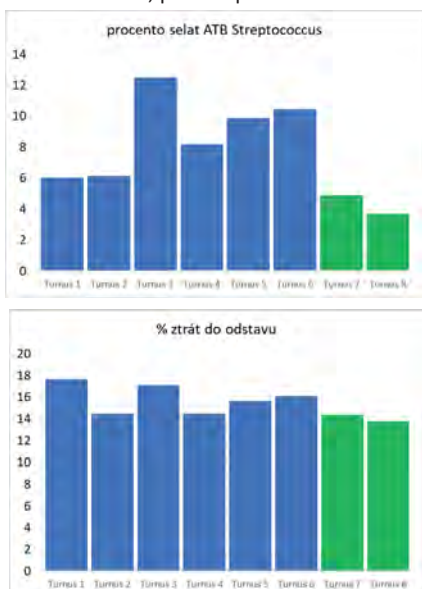
Bacteroides thetaiotaomicron
 Bacteroides vulgatus
 Bacteroides fragilis
 Bacteroides xylanisolvens



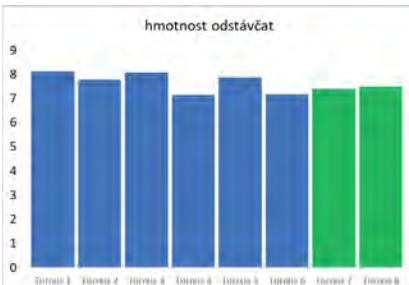
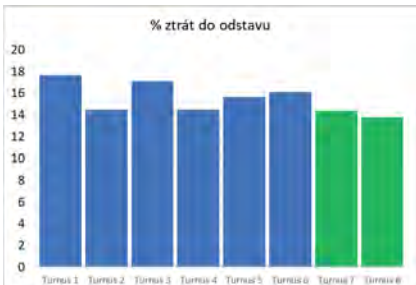
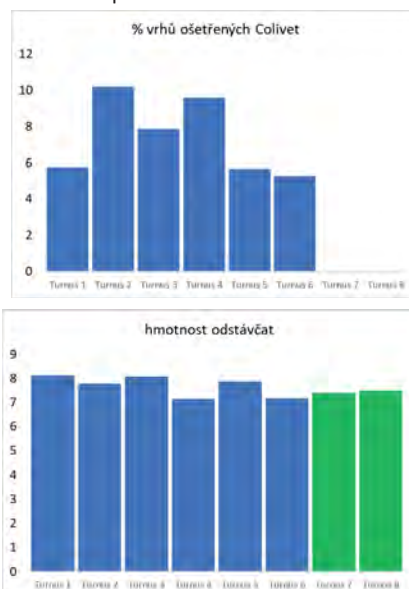
Celkem otestováno na více než 8000 selatech

Farma A

preventivně 2. den, pak dle příznaků kolem 10. dne



dle příznaků okol 5. a 6. dne

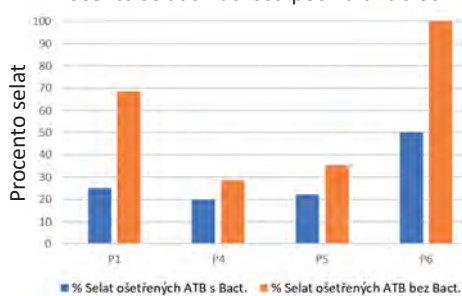


Farma B

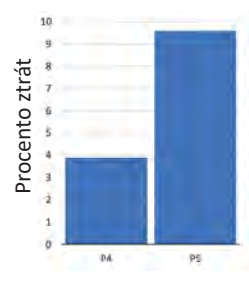
Počet vrhů v jednotlivých turnusech



Procento selat s nutností použití antibiotik



Procento ztrát do odstavu



Další komentáře uživatelů

Směs se dobře podává, spíše se vyplácí podání v prvních 8 hodinách než později

Nemá smysl s podáním spěchat, aplikace pro ráno narozená selata je nejvhodnější kolem oběda

Selata po ošetření probiotickou směsí, která přesto musela být přeléčena antibiotiky, tak na podání ATB reagovala lépe než kontroly bez probiotik

Selata po probiotických byla lépe osvalená, celkově zdatná v době odstavu

Souhrn

V životě selat jsou dvě zcela odlišná období ve vztahu k složení střevní mikroflóry, před odstavem a po odstavu

Pro selata do odstavu je charakteristická přítomnost *Bacteroides*

Pro selata po odstavu a prasata ve výkrmu nebo reprodukci je charakteristická přítomnost *Prevotella*

Různé druhy a izoláty rodu *Bacteroides* lze získat v čistých kulturách a bezpečně podávat novorozelým selatům

Podání bakterií rodu *Bacteroides* zlepšuje celkový zdravotní stav selat do odstavu což vede ke snížení ztrát selat do odstavu (cca kolem 2 %) a snížení potřeby administrace antibiotik (to až na polovinu dosavadního objemu)

Tento zásah se nijak neodlišuje od přirozeného rozvoje střevní mikroflóry selat, jen umožní včas a homogenně mezi selaty v celém vrhu správně nasměrovat rozvoj mikroflóry trávicího traktu – ověřeno na více než 8000 selatech

Uvažujeme o přípravě podobné směsi korigující rozvoj mikroflóry po odstavu

Copyright:

Výzkumný ústav veterinárního
lékařství, v. v. i. Brno
Hudcova 296/70, 621 00

Tel.: +420 773 756 631
E-mail: vri@vri.cz

www.vri.cz