

# Vědecký výbor výživy zvířat

## Antibiotická skupinová léčba u evropských hospodářských zvířat - klíčové faktory, podmínky a alternativy

Mgr. Ladislav Čermák, Ph.D.  
prof. MVDr. Eva Skřivanová, Ph.D.

Praha, duben 2023



ISBN 978-80-7403-293-6

## Obsah

	SOUHRN .....	3
	SUMMARY .....	3
1	Úvod do problematiky metafylaxe .....	5
2	Metodika experimentu .....	7
3	Datová a statistická analýza .....	9
4	Výsledky experimentu .....	9
5	Diskuze .....	18
6	Iničiační zdůvodnění metafylaxe .....	19
7	Podmínky metafylaktického použití podle druhu .....	20
8	Indikace onemocnění .....	21
9	Patogeny nejčastěji zacílené metafylaktickou léčbou a následky léčby .....	22
10	Limity studie .....	24
11	Shrnutí .....	25
12	Reference .....	26

## SOUHRN

Veterinární odborníci vynaložili velké úsilí na snížení potřeby používání antibiotik u zvířat. Cílem online průzkumu, který zahájila Federace veterinárních lékařů Evropy (FVE), bylo shromáždit odpovědi od praktických veterinářů se zkušenostmi v terénu s léčbou metafylaktických skupin hospodářských zvířat. Pouze 17 % všech veterinářů (n = 183/1087, všechny druhově specifické odpovědi sloučené) aplikovalo metafylaktickou skupinovou léčbu na 75 % nebo více ze všech jejich léčebných postupů. Významně méně metafylaktických skupinových ošetření bylo hlášeno u smíšených praxí (p = 0,002) a praxí specializovaných na skot (p < 0,001), jakož i malých (p = 0,007) a velmi malých praxí (p = 0,009). Gramnegativní bakterie, většinou složené z *Enterobacteriaceae* a *Pasteurellaceae*, byly v 75,3 % (n = 967/1385) považovány za nejničivější bakteriální patogeny. Respondenti uváděli morbiditu (20,1 %, n = 201/998) a úmrtnost (42,2 %, n = 421/998) jako hlavní důsledky pro zdraví a dobré životní podmínky zvířat, pokud by byla metafylaxe zakázána. Odpovídající veterináři poukázali na očkování; zlepšenou biologickou bezpečnost, včetně hygienických opatření; a zlepšený management zdraví stáda jako tři nejúčinnější alternativní opatření k prevenci metafylaktické léčby. Je však zapotřebí dalšího výzkumu, jak implementovat vhodné alternativy v rámci holistického přístupu založeného na překážkách. Aktivní podpora na národní úrovni bude nezbytná pro vývoj a aplikaci směrnic pro cílenou veterinární léčbu pro praktiky, které podporují porozumění řidičům a zahrnují zahajovací kritéria pro metafylaktické skupinové léčby u hospodářských zvířat.

## SUMMARY

Major efforts have been made by veterinary professionals to reduce the need for antibiotic use in animals. An online survey launched by the Federation of Veterinarians of Europe (FVE) aimed to gather responses from practicing veterinarians with field experience in metaphylactic livestock group treatment. Only 17 % of all veterinarians (n = 183/1087, all species-specific responses merged) applied metaphylactic group treatments to 75% or more of all their treatments. Significantly less metaphylactic group treatments were reported in mixed practices (p = 0.002) and practices specialized in cattle (p < 0.001) as well as small (p = 0.007) and very small practices (p = 0.009). Gram-negative bacteria, mostly composed of *Enterobacteriaceae* and *Pasteurellaceae*, were considered by 75.3% (n = 967/1385) as the most devastating bacterial pathogens. Respondents alleged morbidity (20.1%, n = 201/998) and mortality (42.2%, n = 421/998) as major consequences for animal health and welfare if metaphylaxis would be banned. Responding veterinarians pointed towards vaccinations; improved biosecurity,

including hygiene measures; and improved herd health management as the three most effective alternative measures to prevent metaphylactic treatment. However, more research is needed on how to implement appropriate alternatives in a holistic hurdle approach. Active support on a national level will be necessary for the development and application of targeted veterinary treatment guidelines for practitioners, which promote the understanding of drivers and include initiation criteria for metaphylactic group treatments in livestock.

## 1 Úvod do problematiky metafylaxe

Veterináři a pomocní veterinární odborníci vynaložili velké úsilí na snížení potřeby používání antibiotik u hospodářských zvířat, což vedlo ke snížení prodeje antimikrobiálních veterinárních přípravků v Evropské unii (EU) v letech 2011 až 2020 o 43,2 % (EMA 2021). Zvířata však mohou onemocnět i za nejlepších podmínek chovu a může být nutné je léčit antibiotiky (EPRUMA.eu). Termín skupinová léčba zahrnuje jak profylaxi, tak metafylaxi. Profylaxe je definována jako podání veterinárního léčivého přípravku (VLP) zvířeti nebo skupině zvířat před klinickými příznaky onemocnění, aby se zabránilo výskytu onemocnění nebo infekce (EMA 2019). Naproti tomu metafylaxe je definována jako podání VLP skupině zvířat poté, co byla u části skupiny stanovena diagnóza klinického onemocnění, s cílem léčit klinicky nemocná zvířata a kontrolovat šíření choroby na zvířata v jejich těsném kontaktu, se zvýšeným rizikem přenosu infekce, a na zvířata, která již mohou být subklinicky infikována (EMA - European Medicines Agency). Nové nařízení (EU) 2019/6 uvádí, že „antimikrobiální léčivé přípravky se používají k metafylaxi pouze tehdy, je-li riziko šíření infekce nebo infekčního onemocnění ve skupině zvířat vysoké a nejsou-li k dispozici žádné jiné vhodné alternativy“. (EC 2019).

Dnešní praktiky chovu hospodářských zvířat zahrnují chov zvířat pro produkci potravin ve skupinách jedinců podobného věku, často pocházejících z různých vrhů na farmě nebo dokonce původu. Přestože jsou všechna hlavní chovaná zvířata stájová, odstav představuje hlavní stresor a následný transport (v rámci farmy nebo mezi farmami) s následným přeskupením se k tomu přidává, zejména u telat. Některé studie prokázaly, že metafylaxe v komerčně chovaných podnicích skotu a prasat byla nejčastěji prováděna po odstavení, přepravě a společném mísení, protože tato období stresu jsou často následována onemocněním (Joosten a kol. 2019, Pardon a kol. 2012, Kasabova a kol. 2021). Údaje o prodeji antibiotik odrážejí tato zjištění, protože představují náhradní opatření pro léky pro skupiny zvířat. Zpráva European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) 2021 odhalila, že 86,9 % antimikrobiálních přípravků prodávaných pro veterinární péči v Evropě byly přípravky vhodné pro skupinovou léčbu, tj. perorální prášky, perorální roztoky a premixy (EMA 2021). Zatímco ESVAC neklasifikuje injekční antibiotika jako vhodná pro skupinovou léčbu, dlouhodobě působící injekční antibiotika lze použít také pro metafylaxi, zejména u sajících selat a telat.

Celkově chybí kvantitativní údaje z reálného světa o cílech, hnacích silách, nejběžnějších podmínkách a konkrétních kritériích, kdy a jak se metafylaxe používá u evropských hospodářských zvířat (v tomto dokumentu se odkazuje na skot, malé přežvýkavce, prasata, zajícovitě a drůbež) a také jejich alternativy. Metafylaxe je obvykle zahájena, když několik zvířat ve skupině vykazuje klinickou manifestaci a následnou diagnózu infekčního onemocnění. Evropské národní akční plány, jako je belgický akční plán, stanovený belgickým centrem znalostí o používání antibiotik a rezistenci u zvířat (AMCRA), již řídí

rozhodnutí zahájit metafylaktickou léčbu na základě různých kritérií a znalostí typu/typů patogenů nebo výsledky testování antimikrobiální citlivosti (AST) (AMCRA 2021). Zatímco studie prokázaly, že metafylaxe je úspěšnou metodou pro snížení nemocnosti a úmrtnosti, skupinová léčba zvířat antibiotiky také skrývá rizika. Špatné užívání antibiotik a jejich nadměrné užívání u zvířat byly identifikovány jako hlavní hnací síly rozvoje antimikrobiální rezistence (AMR) u bakterií (Chantziaras a kol. 2014, Ferri a kol. 2017). Metafylaktická léčba antibiotiky má významný vliv na vznik AMR (Checkley a kol. 2010, Mazurek a kol. 2015). Checkley a kol. (2010) zjistili souvislost mezi použitím oxytetracyklinu, ať už v krmivu nebo jako ve formě injekcí, s rozvojem rezistence u fekální *Escherichia coli* u skotu ve výkrmu (Checkley a kol. 2010). Mazurek a spol. (2015) také použili komenzální *E. coli* jako indikátorovou bakterii pro rozvoj AMR a zjistili silnou souvislost mezi rezistencí a metafylaktickým použitím trimethoprimu a sulfamethoxazolu u prasat (Mazurek a kol. 2015). Dozorování antibiotik a opatření ke snížení potřeby ošetřovat farmová zvířata antibiotiky se proto zaměřují na zlepšení pohody zvířat, výživy, genetiky a lepšího využití biologické bezpečnosti, včetně hygienických opatření a vakcinačních schémat (Callaway a kol. 2021, Patel a kol. 2020, Postma a kol. 2016). Kromě toho se strategie koučování, jako jsou řízené intervence, jako společné úsilí chovatelů prasat a jejich veterináře/jiných poradců, ukázaly jako slibný nástroj při snižování používání antimikrobiálních látek (AMU) (Postma a kol. 2017). Dobře probíhá také výzkum alternativ k antibiotikům, včetně pre- a probiotik a bakteriofágů (Kim a kol. 2013, Domingo-Calap a kol. 2018, Silva a kol. 2020, Gaggia a kol. 2010). Přesto je metafylaktická léčba antibiotiky za určitých podmínek považována za nepostradatelný nástroj pro veterinární lékaře. Cílem tohoto průzkumu bylo shromáždit reprezentativní informace z veterinární praxe o důležitých faktorech a nejběžnějších nastaveních metafylaxe u hospodářských zvířat, včetně bakteriálních druhů a klinických stavů u jednotlivých druhů zvířat v různých fázích produkce. Kromě toho byly zkoumány důsledky na zdraví a welfare zvířat a také nejslibnější možnosti alternativní terapie pro metafylaktickou léčbu.

## 2 Metodika experimentu

Průzkum vypracovala Evropská veterinární federace (Federation of Veterinarians of Europe, FVE) společně se čtyřmi evropskými odborníky na veterinární oblast zdraví drůbeže, prasat a skotu, aby byla zajištěna obsahová validita průzkumu, výsledky průzkumu byly analyzovány a interpretovány Jerab a kol. (2022). Pro hlášení byly použity pokyny STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) pro průřezové studie (von Elm a kol. 2008) a Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). Psychometrické testování průzkumu nebylo provedeno. Před distribucí provedlo 18 reprezentativních veterinárních lékařů ze všech sektorů a různých evropských zemí formální testování dotazníku, aby bylo možné identifikovat potenciální potíže s interpretací, a všechny nejasné otázky byly upraveny. Jednapadesáti národním veterinárním asociacím jako členům FVE byly zaslány cílené e-maily s otevřeným odkazem na dotazník na formulářích Google s žádostí o předání průzkumu jejich jednotlivým členům. Formulář průzkumu byl k dispozici v devíti jazycích a obsahoval devět otázek:

1. Ve které zemi pracujete jako veterinární lékař?
2. Kolik let praxe máte jako veterinární lékař?
3. V jakém typu praxe pracujete?
4. Kolik veterinárních lékařů pro hospodářská zvířata pracuje ve vaší praxi?
5. Je ve vaší rutinní práci vyžadována metafylaxe jako možnost léčby? (Odpovězte pouze pro druhy, které léčíte)
6. Jaké procento vaší léčby představuje metafylaxe nebo skupinová léčba? (Odpovězte pouze pro druhy, které léčíte)
7. Kdy se rozhodnete použít metafylaktickou léčbu?
8. Na základě vašich zkušeností, která kombinace „(pod)druh – choroby – patogen“ by měla nejničivější účinek na zdraví a welfare zvířat (nemocnost, mortalita, ztráta produkce, ..), pokud by byla metafylaxe zakázána? Můžete dát až 5 kombinací. Příklad : brojlerové kuře - septicémie - E. coli
  - 8a. Zde prosím uveďte jeden z nejčastějších vzorců metafylaktické léčby, který ve své praxi používáte, zaškrtnutím příslušných políček – druh a velikost skupiny
  - 8b. Zde prosím uveďte jeden z nejčastějších vzorců metafylaktické léčby, který ve své praxi uplatňujete, zaškrtnutím příslušných políček – produkční stádium a onemocnění

8c. Zde prosím uveďte jeden z nejčastějších vzorců metafylaktické léčby, který ve své praxi používáte, zaškrtnutím příslušných políček – antibiotikum a způsob podání

8d. Na základě vašich příkladů, jaké by byly nejvýznamnější zdravotní a sociální důsledky pro stav, který jste uvedli výše, pokud by byla metafylaxe zakázána?

9. Uveďte prosím tři neúčinnější alternativní opatření k prevenci a/nebo léčbě nemocí jinými než metafylaktickými antibiotiky (zejména kolistinem), která musí být k dispozici, aby byla provedena důsledná změna?

Účastníkům byly poskytnuty příslušné informace o projektu, včetně obsahu, sponzorství a účelu. Účast a každá otázka byly dobrovolné a nebyly honorovány. Online průzkum byl přístupný od 23. prosince 2021 do 15. února 2022 s jednou připomínkou 30. ledna 2021. Otázky se týkaly demografie, absolutního a procentuálního využití, rozhodovacího procesu a nejčastějších vzorců (velikost skupiny, stádium výroby, onemocnění, antibiotika třída a způsob podání) metafylaktické skupinové léčby podle druhu. Odpovědi na Q5 nejsou v tomto rukopisu uvedeny. Odpovědi na otevřené otázky (Q8 a 8d) byly standardizovány a kategorizovány pro účely harmonizace. Bylo přijato více odpovědí, které zohlednily veterináře pracující s různými živočišnými druhy, což vedlo k rozdělení respondentů do skupin. S ohledem na nejběžnější vzorce byli veterináři požádáni, aby konkrétně odkazovali na poslední 3 měsíce ve své praxi, aby minimalizovali zkreslení sociální potřeby/reakce (tj. popisovali nejlepší nebo obecně aplikované postupy spíše než skutečné postupy) a vzpomněli si na zaujatost vzhledem k předpokládanému krátkému časovému úseku mezi ošetřeními a účastí v průzkumu. U jednotlivých druhů byly zaznamenány kombinace „(pod)druh-nemoci-patogen“ s nejničivějším účinkem a jejich potenciálními důsledky. Dotazník končil seznamem neúčinnějších alternativních opatření k prevenci a/nebo léčbě jiných nemocí než metafylakticky pomocí antibiotik, která musí být k dispozici, aby byla provedena konzistentní změna). Všechny odpovědi mohli účastníci upravovat až do uzavření průzkumu.



### 3 Datová a statistická analýza

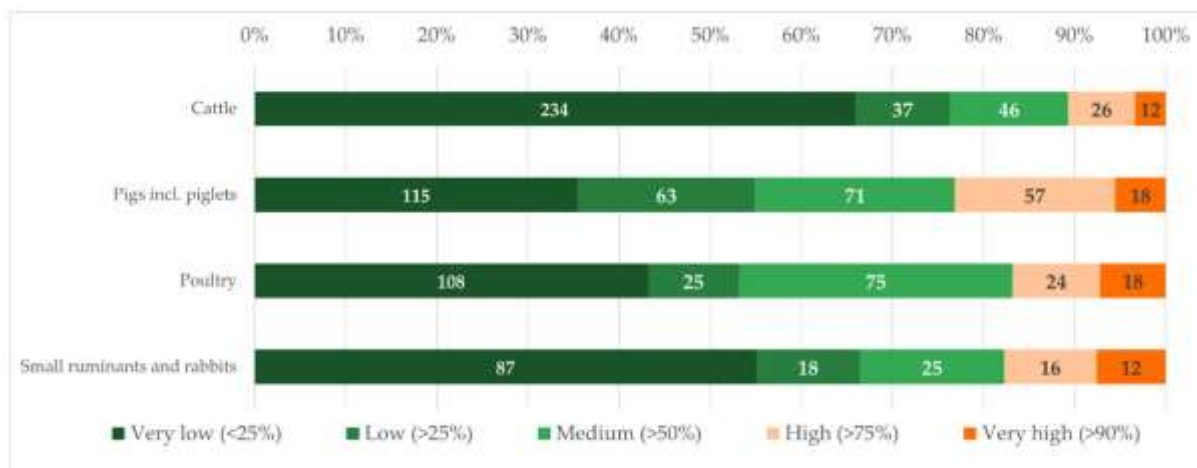
Údaje byly shromažďovány anonymně, pokud si účastníci nepřáli poskytnout e-mailovou adresu z vlastní vůle a s informovaným souhlasem. Jakékoli potenciální kontaktní údaje nebo jména uvedené účastníky během výzkumu byla po přepisu anonymizována. Neúplné nebo duplicitní odpovědi byly odstraněny a první záznam byl uchován pro analýzu. Po vyčištění byla data o hospodářských zvířatech zpracována do tabulky, zpracována v Microsoft® Excel a uspořádána podle metafylaktického použití (skupina 1:  $\leq 74$  %, skupina 2:  $\geq 75$  %) a typu praxe (smíšené, specializované na prasata, specializované na drůbež, specializované na skot a další (králíci a drobní přežvýkavci)). K hodnocení rozdílů mezi dopadem nezávislých proměnných na použití metafylaxe byly použity testy chí-kvadrát ( $\chi^2$ ) a model logistické regrese. Výpočty byly provedeny v softwaru RStudio (statistiky balíčku) a GraphPad (San Diego, CA, USA). Za významnou byla považována P-hodnota  $\leq 0,05$ .

### 4 Výsledky experimentu

Celkem bylo obdrženo 714 odpovědí, z nichž 662 odpovědí splnilo kritéria pro zařazení (tj. veterinární lékaři pracující se suchozemskými zvířaty a/nebo drůbeží). Z geografického hlediska nejvíce odpovědných veterinářů pracovalo ve Španělsku ( $n = 227$ , 34,3 %), následovala Francie ( $n = 108$ , 16,3 %), Německo ( $n = 61$ , 9,2 %), Maďarsko ( $n = 46$ , 7 %), Nizozemsko ( $n = 42$ , 6,3 %) a Polsko ( $n = 35$ , 5,3 %). Většina dotázaných veterinárních lékařů pracovala ve smíšené praxi ( $n = 241$ , 36,4 %), následovali veterináři pracující v praxích specializovaných na skot ( $n = 166$ , 25,1 %) a prasata ( $n = 141$ , 21,3 %). Většina z nich měla praxi  $\geq 25$  let ( $n = 271$ , 41 %) a pouze menšina odpovídajících veterinářů měla praxi  $\leq 5$  let ( $n = 54$ , 8,2 %), zatímco počet veterinářů s praxí 6–15 let ( $n = 178$ , 24 %) byla relativně podobná těm s 16–25 lety praxe ( $n = 159$ , 26,9 %). Veterinární ordinace byly kategorizovány do čtyř velikostí: velmi malá s 1–3 veterináři pracujícími v ordinaci, malá se 4–6 veterináři, střední se 7–9 veterináři a velká s 10 nebo více veterináři.

Veterináři uvádějící, že více než 75 % jejich léčby byla metafylaxe, označili významně méně často ( $p < 0,001$ ) jako cílový živočišný druh skot, v porovnání s ostatními hospodářskými zvířaty (obrázek 1). Logistický regresní model to potvrdil, protože veterináři, kteří uvedli, že metafylaxe tvořila více než 75 % jejich léčby, pracovali výrazně méně často ve smíšených postupech ( $p = 0,00165$ ) a v praxích specializovaných na skot ( $p < 0,001$ ), jakož i malé ( $p = 0,007$ ) a velmi malé praktiky ( $p = 0,009$ ). Logistická regrese neukázala, že by země pobytu ani zkušenosti významně neovlivnily použití metafylaxe u odpovídajících veterinárních lékařů.

**Obrázek 1.** Využití kvantitativní metafylaxe na druhy v absolutních číslech (uvnitř sloupců) a v procentech (osa x) na základě n = 1087 odpovědí z průzkumu na Q6 (možno více odpovědí, všechny druhově specifické odpovědi sloučeny) v šesti kategoriích: Velmi nízká (<25 %), Nízká (>25 %), Střední (>50 %), Vysoká (>75 %), Velmi vysoká (>90 %).



Veterináři na otázku, kdy se rozhodnou použít metafylaktickou léčbu, odpověděli, že to ve stejné míře závisí na závažnosti onemocnění, schopnosti šíření nemoci a dalším laboratorním testování. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v rozhodování o zahájení metafylaktické léčby podle typu praxe (tabulka 1).

**Tabulka 1.** Základ rozhodování v absolutních číslech (Q7 s n = 1158 odpovědí z průzkumu, možnost více odpovědí) a procentech pro každou možnost rozhodnutí podle typu praxe pro zahájení metafylaktické léčby.

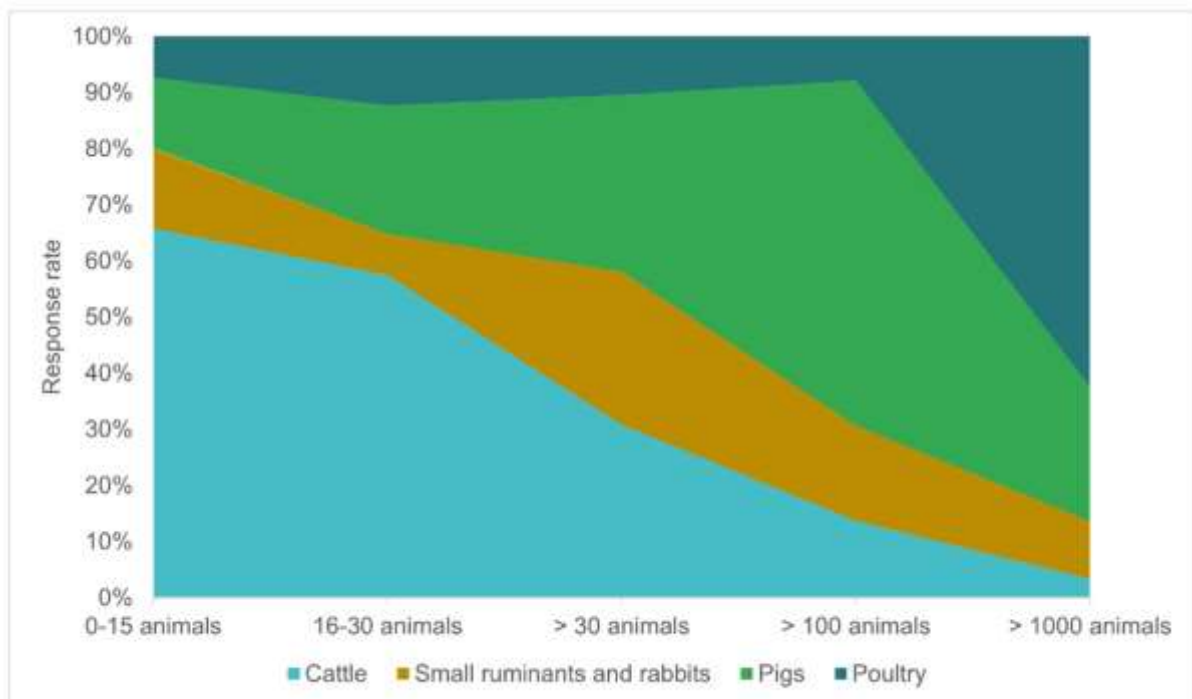
Type of Practice	Decision Making-Basis Depending on the Severity of the Symptoms and the Suspected Agent/ Condition Involved	Known Disease Which Spreads Quickly	Diagnosis of Further Laboratory Testing/Microbiology/ In Vitro Sensitivity Testing	
Mixed practice	39.3% (n = 161)	35.3% (n = 145)	25.4% (n = 104)	
Practice specialized in pigs	38.7% (n = 102)	37.4% (n = 99)	23.9% (n = 63)	
Practice specialized in cattle	36.8% (n = 96)	40.5% (n = 106)	22.9% (n = 60)	
Practice specialized in poultry, incl. chicken and turkeys	36.7% (n = 70)	29.2% (n = 54)	36.1% (n = 67)	
Other:	Cuniculture	31.2% (n = 5)	31.3% (n = 5)	37.5% (n = 6)
	Practice specialized in sheep and goats	40% (n = 6)	33.3% (n = 5)	26.7% (n = 4)
Total	38% (n = 440)	35.8% (n = 414)	26.2% (n = 304)	

Gramnegativní bakterie představovaly 75,3 % z celkového počtu 1385 bakteriálních patogenů, u kterých odpovídající veterináři uvedli (Q8, více možných odpovědí, všechny druhově specifické odpovědi sloučené), že mají nejničivější účinek na zdraví a pohodu zvířat, pokud by byla metafylaxe zakázána. *Enterobacteriaceae* (n= 524/1385, 37,8 %), z toho *E. coli* (n = 497/524, 95 %) představovaly většinu odpovědí u všech druhů a všech typů a také u různých *Pasteurellaceae* (n = 443/1385, 32 %). Mezi grampozitivními bakteriemi byly nejběžnější *Streptococcus suis* u prasat (zahrnující především selata a prasata na výkrm (n = 104/1385, 7,5 %) a *Clostridium perfringens* pro králíky a různé druhy ptáků, včetně brojlerů, masných krůt a nosnic (n = 82/1385, 5,9 %) Intracelulární bakterie byly u ptáků zastoupeny především *Mycoplasma* spp., az toho hlavně *Mycoplasma gallisepticum* u brojlerů (n = 24/1385, 1,7 %) (obr. 2).

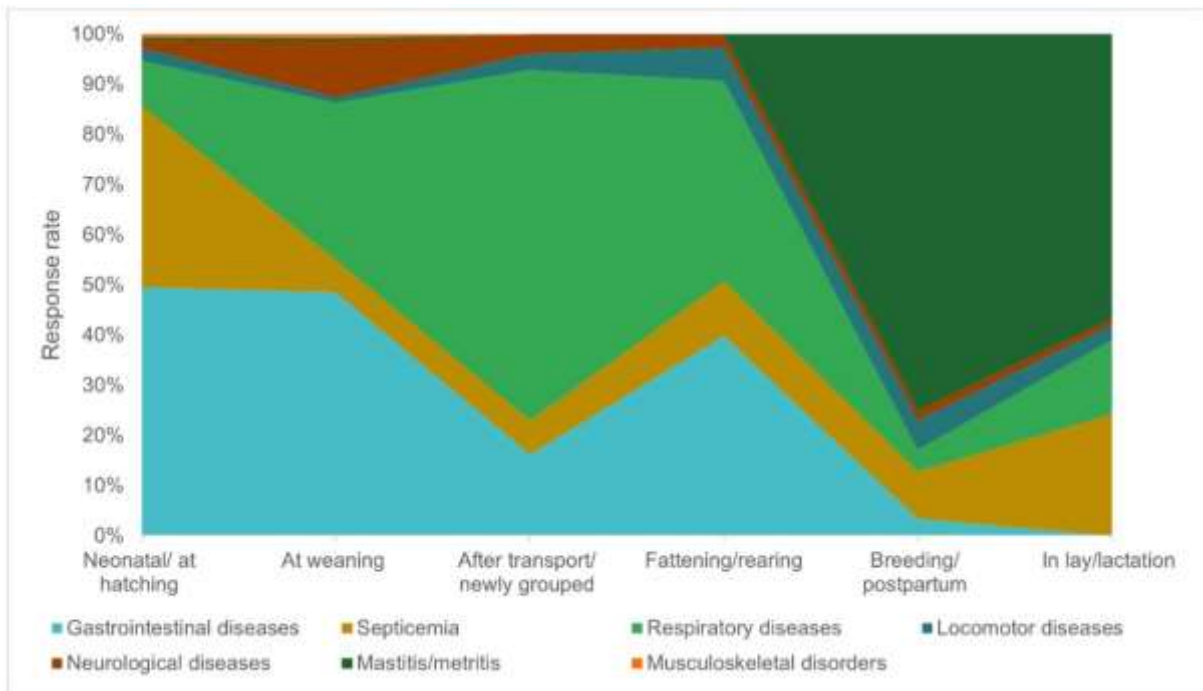


Pokud jde o nejčastější model metafylaktické léčby, který se používá v praxi, odpovídající veterináři uvedli, že pro skupiny 0–15 jedinců byl nejčastějším druhem metafylaktické léčby skot ( $n = 125/190$ , 65,8 %). Pro velikosti skupin  $> 100$  jedinců byla nejčastějším druhem prasata ( $n = 149/242$ , 61,6 %), zatímco pro velikosti skupin  $> 1000$  jedinců byla nejčastěji uváděným druhem (n = 133/213, 62,4 %) drůbež (Obrázek 3A). Ve stádiu novorozenců/líhnutí byly nejčastějšími indikacemi k metafylaktické léčbě gastrointestinální onemocnění ( $n = 160/323$ , 49,5 %) a septikémie ( $n = 117/323$ , 36,2 %). Respirační onemocnění byla stále častěji indikována ve stadiu odstavu ( $n = 117/373$ , 31,4 %) a ve fázi výkrmu/odchovu ( $n = 103/258$ , 39,9 %) a byla nejčastější indikací ve stadiu po transportu/nově seskupeném stádiu ( $n = 216/309$ , 69,9 %). Mastitida/metritida byla nejčastější indikací během chovu/poporodního stádia ( $n = 153/204$ , 75 %) a snášky/laktace ( $n = 96/169$ , 56,8 %) (obrázek 3B). Při pohledu na antimikrobiální třídy byla většina kolistinu podávána *per os* ( $n = 216/241$ , 89,6 %), z toho 74,1 % bylo podáváno prostřednictvím pitné vody ( $n = 160/216$ ). Naproti tomu cefalosporiny třetí a čtvrté generace byly téměř výhradně podávány parenterálně ( $n = 126/134$ , 94 %) (obrázek 3C). Pouze ordinace specializované na drůbež vykazovaly signifikantní korelaci jejich metafylaktického použití s ohledem na způsob aplikace. S ohledem na jejich procento metafylaktických ošetření podávali reagující drůbežáři s vysokým metafylaktickým použitím ( $>75$  % všech ošetření) antibiotika významně častěji ( $p < 0,001$ ) antibiotika *per os* a korelace byla specificky zřejmá pro fluorochinolony, makrolidy, aminoglykosidy, peniciliny bez beta-laktamových inhibitorů a peniciliny s beta-laktamovými inhibitory (každý  $p < 0,001$ , resp.), ve srovnání s lékaři s nižší procento ( $<75$  % metafylaktické léčby). Totéž bylo zřejmé u odborníků pracujících s malými přežvýkavci a zajívcovci (klasifikovanými jako „jiné druhy“), ale pouze pro aminoglykosidy ( $p = 0,028$ ).

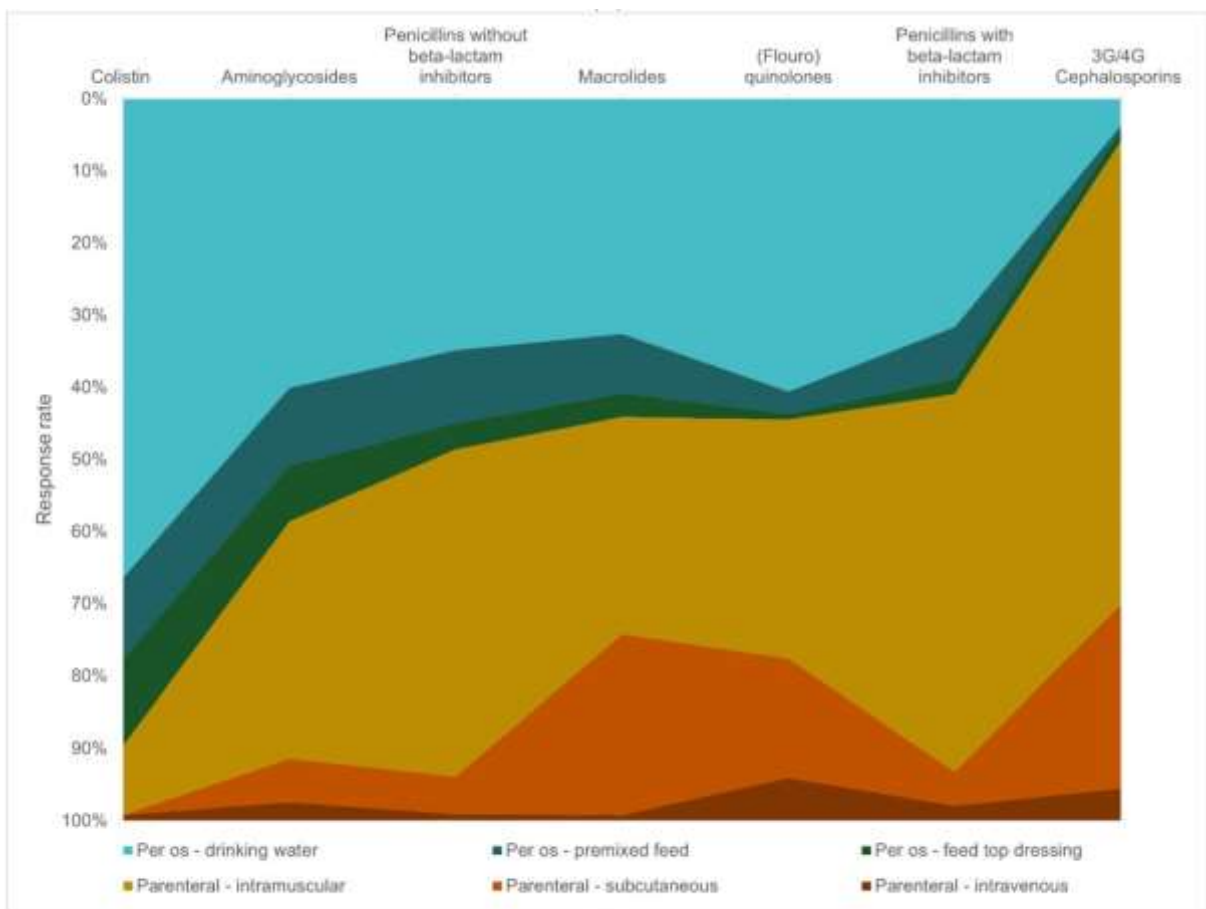
**Obrázek 3.** Nejčastější modely metafylaktické léčby, jak je indikováno odpovídajícími veterináři v procentech (osa x). **(A):** druh (skot, prasata, malí přežvýkavci a králíci, drůbež) a velikost skupiny v pěti kategoriích (0–15 zvířat, 16–30 zvířat, >30 zvířat, >100 zvířat, >1000 zvířat.) **(B):** stádium produkce (novorozenecké/ při vylíhnutí, při odstavu, po transportu/ nově seskupené, výkrm/odchov, chov/ po porodu, ve snášce/laktaci) a onemocnění (onemocnění trávicího traktu, septikémie, onemocnění dýchacích cest, onemocnění pohybového aparátu, neurologická onemocnění, mastitidy /metritida, muskuloskeletální poruchy). **(C):** třída antibiotik (kolistin, aminoglykosidy, peniciliny bez beta-laktamových inhibitorů, makrolidy, (fluoro)chinolony, peniciliny s beta-laktamovými inhibitory, 3G/4G cefalosporiny) a způsob podání (modré odstíny: *per os*-pití voda, *per os*-předmíchané krmivo, *per os*-krmivo tzv. top-dressing (regenerační metoda výživy rostlin, která obnovuje zdraví půdy a podporuje růst prospěšných mikroorganismů), oranžové odstíny: parenterálně-intramuskulární, parenterálně-subkutánní, parenterálně-intravenózní).



(A)



(B)



(C)

Veterináři ze všech typů praxí považovali za nejvýznamnější zdravotní následky v případě zákazu metafylaxe zvýšenou mortalitu (n = 421/998, 42,2 %) a zvýšenou nemocnost (n = 201/998, 20,1 %) (možnost více odpovědí, všechny druhově specifické odpovědi sloučené). U všech typů praxe, kromě drůbeže, byl podle respondentů třetím nejvýznamnějším důsledkem snížení produkce a ekonomické ztráty (n = 134/998, 13,4 %). Pro chovatele drůbeže byl třetím nejvýznamnějším důsledkem nižší welfare (n = 34/184, 18,5 %) (tabulka 2).

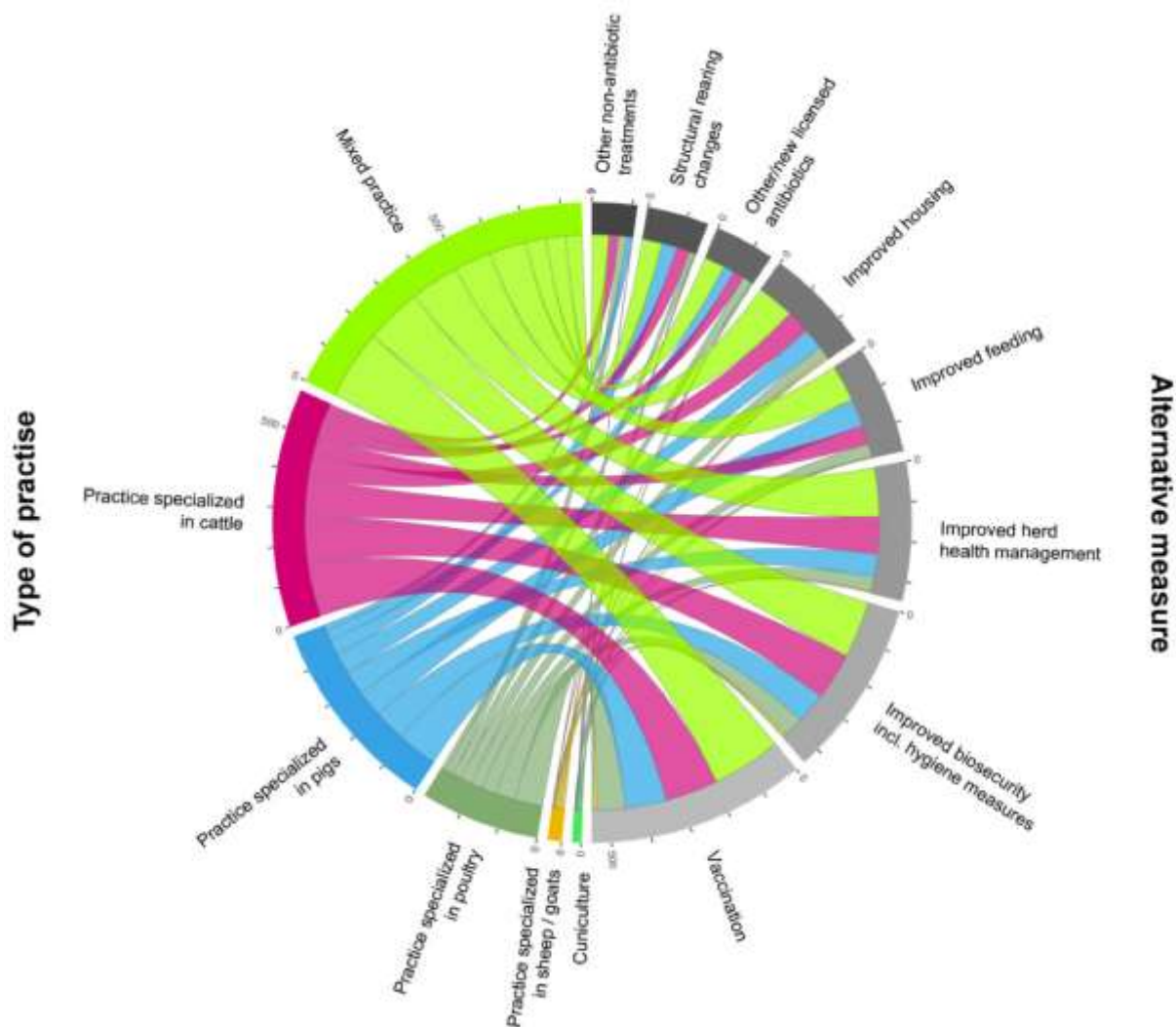
**Tabulka 2.** Nejvýznamnější zdravotní a sociální důsledky pro nejčastější model metafylaktické léčby podle typu praxe, pokud by byla metafylaxe zakázána (Q8 s 998 odpověďmi, možno více odpovědí).

Consequences	Practice Type						Total
	Mixed Practice	Cattle Practice	Pig Practice	Poultry Practice	Sheep/Goat Practice	Cuniculture Practice	
Increased mortality	42.2% (n = 129)	43.1% (n = 110)	46.0% (n = 104)	35.9% (n = 66)	57.1% (n = 8)	30.8% (n = 4)	42.2% (n = 421)
Increased morbidity	21.9% (n = 67)	20.8% (n = 53)	22.6% (n = 51)	13.6% (n = 25)	14.3% (n = 2)	23.1% (n = 3)	20.1% (n = 201)
Decreased production and economic loss	14.0% (n = 43)	12.9% (n = 33)	14.2% (n = 32)	11.4% (n = 21)	14.3% (n = 2)	23.1% (n = 3)	13.4% (n = 134)
Lower welfare	8.2% (n = 25)	7.5% (n = 19)	8.4% (n = 19)	18.5% (n = 34)	7.1% (n = 1)	15.4% (n = 2)	10.0% (n = 100)
Increased antibiotic treatment	5.9% (n = 18)	6.3% (n = 16)	4.9% (n = 11)	3.8% (n = 7)	0.00% (n = 0)	0.00% (n = 0)	5.2% (n = 52)
Increased chronicity	4.3% (n = 13)	7.0% (n = 18)	1.8% (n = 4)	3.3% (n = 6)	0.00% (n = 0)	0.00% (n = 0)	4.1% (n = 41)
Practical/Management issues	1.0% (n = 3)	0.8% (n = 2)	1.3% (n = 3)	10.3% (n = 19)	0.00% (n = 0)	7.7% (n = 1)	2.8% (n = 28)
None	2.3% (n = 7)	1.6% (n = 4)	0.5% (n = 1)	1.1% (n = 2)	7.1% (n = 1)	0.00% (n = 0)	1.5% (n = 15)
Public health risk	0.3% (n = 1)	0.00% (n = 0)	0.4% (n = 1)	2.2% (n = 4)	0.00% (n = 0)	0.00% (n = 0)	0.6% (n = 6)



Respondenti označili očkování (n = 548/2329, 23,5 %) a zlepšenou biologickou bezpečnost včetně hygienických opatření (n = 444/2329, 19,1 %) jako dvě nejúčinnější alternativní opatření k prevenci a zamezení nutnosti metafylaktické léčby (více odpovědí možné, všechny druhově specifické odpovědi se sloučily). Regulační změny a alternativní a doplňková opatření (pre-, probiotika, fytoterapie atd.) byly vnímány jako nejméně účinné s 18 a 17 odpověďmi a nejsou znázorněny na obrázku 4.

**Obrázek 4.** Těťivový (chord) diagram zobrazující vzájemný vztah mezi nejúčinnějšími alternativními opatřeními k prevenci a vyhnutí se potřebě metafylaktické léčby podle typu praxe (Q9 s n = 2329 odpovědí, více možných odpovědí). Délky oblouků na vnějším kruhu jsou úměrné celkovému množství. Vykresleno pomocí JavaScriptu v HTML na základě otevřené knihovny z <https://d3js.org/> (přístup 31. března 2022).



## 5 Diskuze

Zvyšuje se povědomí veřejnosti o tom, jak jsou hospodářská zvířata chována pro produkci potravin, se zvláštním důrazem na dobré životní podmínky zvířat a používání antibiotik. V posledních 20 letech se veterinární profesní asociace postupně zavázaly snižovat potřebu používání antibiotik prostřednictvím podpory lepšího chovu, lepších systémů sledování nemocí a dozoru a opatření biologické bezpečnosti. Nové nařízení o veterinárních léčivech (EU) 2019/6 vstoupilo v platnost v lednu 2022 a zavedlo další požadavky, včetně sběru údajů o používání antibiotik podle druhů, seznamu antimikrobiálních látek vyhrazených pouze pro humánní použití a zvláštních podmínek pro metafylaktické použití antibiotik (EC 2019). Avšak i zvířata, která jsou chována v nejlepších podmínkách, mohou onemocnět a zvířata si také zaslouží léčbu (EPRUMA.eu). Tento průzkum shromáždil 662 odpovědí od veterinárních chovatelů na podmínky jejich metafylaktické léčby.

Více než polovina drůbežářů ( $n = 133/250$ , 53,2 %) uvedla velmi nízké až nízké použití metafylaxe, což je v ostrém kontrastu se současnou tržní praxí: Za prvé, drůbež je téměř výlučně chována ve větších hejnech a jakékoli onemocnění diagnostikované v hejna drůbeže vyžadují léčbu celé skupiny bez ohledu na míru nemocnosti, a proto nevyhnutelně léčbu části zvířat, která (zatím) nevykazují klinické příznaky, což odráží právní definici metafylaxe (Joosten a kol. 2019, Kasabova a kol. 2021, Chantziaras a kol. 2014). Za druhé, veterinární medicínské produkty (VMP) pro drůbež jsou téměř výlučně dostupné jako perorální přípravky, a proto vylučují individuální léčbu (EMA 2019, EMA - European Medicines Agency). Tento rozpor je potenciálně způsoben rozdílnými interpretacemi legální metafylaktické léčby. Je možné, že mnozí drůbežáři rychle extrapolují závažnost onemocnění na základě hrubé patologie a svých zkušeností, přičemž považují celé hejno za nemocné a vyžadující léčbu. Evropská léková agentura (EMA) definuje pět stavů onemocnění, kterými může hostitel postupovat po expozici patogenu a podle interakce hostitel-mikrob na základě Casadevall a Pirofski (2000) (Casadevall a kol. 2000). Mezi stavem 2 (kolonizovaný, neinfikovaný, bez onemocnění) a stavem 3 (infikovaný, bez onemocnění) a stavem 4 (infikované, subklinické onemocnění) je jen tenká hranice (EMA 2019). Tato tenká hranice mezi profylaktickou a metafylaktickou léčbou je v polních podmínkách často nejasná.

Veterináři-respondenti pracující v malých a velmi malých ordinacích s menší pravděpodobností podávali metafylaktickou léčbu. To bylo potenciálně způsobeno veterináři v menších ordinacích, kteří převážně pracovali s méně integrovanými farmami, kde je individuální léčba schůdnější a podporuje důvěryhodný vztah mezi veterinářem a farmářem. To bylo podpořeno mnoha studiemi, které ukázaly, že veterináři jsou považováni za primární poradce pro zemědělce (Casadevall a kol. 2000, Friedman a kol. 2007, Jones a kol. 2015, Golding a kol. 2019). Veterináři pracující v menších ordinacích by mohli mít lepší vztah s farmáři, protože je pravděpodobnější, že budou mít opakované návštěvy u stejného

farmáře, čímž se vytvoří lepší vztah mezi veterinářem a farmářem se silnější komunikací, dodržováním předpisů a spoluprací (Dernburg a kol. 2007, Vaarst a kol. 2002). Ukázalo se, že spolupráce navázaná na základě opakovaných návštěv stejného veterinárního lékaře zvýšila znalosti zemědělců o problematice AMR a zlepšila dodržování doporučení ohledně snížení AMU jako strategie pro boj s AMR (Highham a kol. 2018, Rayner a kol. 2019). Velikost farmy byla diskutována kontroverzně jako rizikový faktor, některé studie ukázaly, že větší farmy s teletem a prasaty měly významně vyšší frekvenci léčby antimikrobiálními látkami (Hommerich a kol. 2019, Yun a kol. 2021). Jiné evropské studie však tuto souvislost nenalezly (Gallin-Anliker a kol. 2019, Scali a kol. 2020). Smíšené praktiky a praktiky specializované na skot měly výrazně nižší metafylaktické využití ve srovnání s jinými typy praktik v našem průzkumu. Jen málo veterinářů uvedlo, že aplikuje metafylaktickou léčbu ve skupinách skotu s více než 100 jedinci ( $n = 33/279$ , 11,8 %). To naznačuje, že odpovídající veterináři většinou ošetřují malá stáda telat nebo jednotlivý dospělý skot, ale nepracují výlučně s velkými chovy telat, u kterých bylo prokázáno, že podávají většinu antibiotik k metafylaktické nebo profylaktické léčbě (viz dále) (Pardon a kol. 2012). To přispělo k léčbě nižší metafylaktické skupiny ve smíšených praktikách a praktikách specializovaných na dobytek.

Lokace významně neovlivňovala metafylaktické užívání, což mohlo být způsobeno geografickým zkreslením, protože většina odpovědí byla obdržena ze zemí s nadprůměrným prodejem antibiotik (EMA 2021). Zpráva ESVAC však naznačila, že rozdíly v prodeji mezi zeměmi lze částečně vysvětlit rozdíly v demografii zvířat, výskytem bakteriálních onemocnění, výběrem antimikrobiálních látek, dávkovacími režimy, typy zdrojů dat a zvyky veterinárních lékařů při předepisování (EMA 2021).

## 6 Iniciační zdůvodnění metafylaxe

Průzkum ukazuje, že závažnost onemocnění, vnímání schopnosti onemocnění se rychle šířit a další laboratorní testování, včetně AST, stejně ovlivnily volbu odpovídajících veterinářů zahájit metafylaktickou léčbu. To je v souladu s dřívějším průzkumem o faktorech ovlivňujících návyky evropských veterinářů při předepisování antibiotik, ve kterém veterináři pracující se zvířaty určenými k produkci potravin označili AST za nevlivnější faktor jejich zvyků při předepisování antibiotik (De Briyne a kol. 2014). Další laboratorní testování, jako je AST, bylo začleněno do mnoha národních akčních plánů jako povinný krok před použitím určitých kritických antibiotik (AMCRA 2021, Direction générale de l'alimentation) a je zahrnuto v pokynech EU pro národní akční plány pro boj s AMR (EC, European Commission). Vedle národních akčních plánů by laboratorní testování mělo být rutinnější a přístupnější zkrácením doby mezi testováním a výsledky a snížením ceny AST (De Briyne a kol. 2014). Šíření nemoci bylo hlavní hnací silou pro zahájení metafylaxe, uznávajíc, že kontrola a prevence epidemie nemoci by

měla být skutečným účelem antibiotické metafylaxe. Pro kontrolu této dynamiky onemocnění je třeba vzít v úvahu mnoho vnitřních a vnějších faktorů, např. kvalitu a kvantitu imunologického pokrytí mohou snížit stresové faktory, např. (brzké) odstavení, kastrace a disbudding (Baptiste a kol. 2017). Způsoby chovu zvířat, jako je vysoká hustota osazení nebo špatné větrání, které podporují šíření infekčních chorob, navíc oslabují imunitní systém (Callan a kol. 2002). Metafylaxe proto představuje jeden z nejcennějších nástrojů ve veterinární sadě nástrojů a musí být používána s maximální péčí a uvážením, pod přísným veterinárním dohledem spolu s dalšími vylepšeními metod chovu zvířat. Součástí definice metafylaxe by proto měl být práh nemocnosti (např. míra ataků  $> x \%$  v  $x$  po sobě jdoucích dnech, exponenciální vývoj případů nebo známá onemocnění s rychlým vývojem a mortalitou). Koncepce modelu infekčního onemocnění by měla být začleněna a reprezentována nejlepší pravděpodobností, že daná infekční nemoc překročí hranici morbidit v epidemii. Například kvantitativní práh nemocnosti, který překračuje 10 % po 2 až 3 po sobě jdoucí dny, stanovil Edwards (2010) a Smith a kol. (2015) jako nejlepší pravděpodobnost použití metafylaxe, abychom se vyhnuli „bodu, odkud není návratu“ s masovou úmrtností a utrpením zvířat.

## 7 Podmínky metafylaktického použití podle druhu

Výsledky naší studie ukázaly, že léčba metafylaktické skupiny byla výraznější u prasat a drůbeže než u jiných druhů, např. skotu. To souvisí s produkčními metodami těchto druhů, které jsou často chovány ve velkých skupinách, což ztěžuje oddělení a ošetření jednotlivých zvířat, protože ani zvíře, ani ošetřovatel nejsou zvyklí na stres z opakovaného odchyty a hádek. Kromě toho jsou VMP formulované pro individuální léčbu pro tyto druhy méně dostupné. U skotu byla pro metafylaxi nejvíce indikována velikost skupiny 0–15 jedinců ( $n = 125/279$ , 44,8 %). V belgické studii na telatech, kde bylo 88 % antibiotik podáváno jako metafylaxe nebo profylaxe, byla průměrná velikost stáda 679 telat u mléčných, 588 u kříženců a 484 u masných telat (Pardon a kol. 2012). Protože pouze 14,3 % ( $n = 40/279$ ) odpovídajících veterinářů uvedlo metafylaktické ošetření skotu ve stádech s více než 100 jedinci nebo více, veterináři, kteří se zúčastnili tohoto průzkumu, pravděpodobně léčili dospělý skot, který je většinou chován v menších skupinách. Vzhledem k tomu, že metafylaktická léčba v produkci skotu je výraznější u telat, mohla by distribuce odpovídajících veterinářů skotu částečně vysvětlit, proč veterináři pracující v ordinacích specializovaných na skot byli výrazně nižšími uživateli metafylaktické skupinové léčby. To se také odráží ve výrazně nižším metafylaktickém použití u skotu a ve smíšených praktikách, ve kterých by se metafylaktická skupinová a terapeutická individuální léčba vyrovnaly a dosáhly stejné úrovně (obrázek 2).

## 8 Indikace onemocnění

Respondenti veterináři uvedli gastrointestinální onemocnění jako nejčastější indikaci léčby ve fázi odstavu a ve fázi výkrmu/odchovu. Rámec otázek neumožňoval druhově specifické výsledky, ale u prasat to bylo v souladu se studií, která uvádí, že léčba gastrointestinálních onemocnění tvořila 75 % a 60 % indikací předepsaných antibiotik po dobu 10 let u dánských odstavčat a dokrmovaných selat (Jensen a kol. 2014). Ve stejné studii bylo druhou nejčastější indikací pro obě skupiny respirační onemocnění, což bylo také indikováno v našem průzkumu. Je to podobné jako v celoevropské studii, která ukázala, že gastrointestinální indikace spolu s respiračními indikacemi představovaly více než 60 % antibiotické léčby u prasat (De Briyne a kol. 2014). Podle výsledků studie Jerab a kol. (2022) tvořily muskuloskeletální, pohybová a neurologická onemocnění pouze menšinu indikací k metafylaktické léčbě ve fázi novorozence/líhnutí. To je odlišné od výsledků Jensen a kol. (2014), kteří uvedli, že tyto indikace tvoří většinu předepsaných antibiotik během neonatální fáze selat. Rozpor však lze částečně vysvětlit demografickým údajem odpovídajících veterinářů, uvážíme-li, že pouze 21,3 % (n = 141) odpovídajících veterinářů pracovalo v ordinacích specializovaných na prasata. Respirační onemocnění tvořila 40 % indikací pro metafylaktickou léčbu u odpovídajících veterinářů ve fázi odchovu/výkrmu, což je vedle gastrointestinálních onemocnění (40 %) nejčastější indikace pro léčbu během této produkční fáze. Observační studie na masném skotu v severní Itálii přinesla podobné výsledky, kde antibiotická léčba respiračních onemocnění tvořila většinu AMU (68 %) (Diana a kol. 2020).

Způsob podávání různých tříd antibiotik je nevyhnutelně ovlivněn dostupností veterinárních léčivých přípravků schválených v příslušných zemích. V rámci EU se dostupnost VMP velmi liší, na Islandu je k dispozici 296 VMP včetně vakcín ve srovnání s 2944 ve Francii (EC, European commission. 2014). Kromě toho se způsoby podávání v jednotlivých evropských zemích liší v důsledku licencovaných rozdílů VMP v preferovaných způsobech podávání a rozdílů v národních akčních plánech (EC, commission notice. 2015). Podle zprávy ESVAC (2021) byly fluorochinolony téměř kompletně podávány parenterálně prostřednictvím injekčních přípravků ve Švédsku, zatímco ve Španělsku bylo přibližně 37 % a v Polsku přibližně 90 % fluorochinolonů podáváno perorálně (EMA 2021). Kromě toho druhy nejčastěji léčené třídou antibiotik také ovlivňují formulaci antibiotika z pohledu farmaceutického průmyslu. Obecně se perorální přípravky nejčastěji používají pro skupinovou léčbu spíše než pro individuální léčbu, jak bylo uvedeno v italské studii o antimikrobiálním použití při výkrmu hovězího skotu (Nicola a kol. 2021) a podobné studii na telatech ve Švýcarsku (Lava a kol. 2016). Antibiotika, která jsou primárně podávána drůbeži a prasatům, budou s větší pravděpodobností formulována pro perorální podání, protože s těmito druhy bude pravděpodobněji zacházeno jako se skupinou prostřednictvím krmiva nebo vody. Nižší AMU spolu s individuální správou jsou však motivovány jak národními srovnávacími systémy, jako je dánský systém „žlutých karet“ nebo belgický systém BD100,

tak průmyslově řízenými přístupy řízení kvality (Sanders a kol. 2020). Na základě odpovědí našeho průzkumu byly cefalosporiny třetí a čtvrté generace téměř kompletně podávány parenterálně, zatímco o něco více než polovina makrolidů a fluorochinolonů byla podávána parenterálně. Ve studii o antimikrobiálním použití ve stádech prasat od porodu po konec výkrmu v Belgii, Německu, Francii a Švédsku byla zjištěna podobná distribuce pro způsob podání cefalosporinů třetí a čtvrté generace (88 %) a makrolidů (61 %) (Sjölund a kol. 2016). V jejich studii však byla parenterálně podávána pouze 4 % fluorochinolonů, což je mnohem nižší část, než jak uvedli odpovídající veterináři v průzkumu (Jerab a kol. 2022). Údaje ve studii se však zaměřily na prasata a měly menší geografické pokrytí než tento průzkum, což by mohlo vysvětlit nesrovnalosti ve způsobu podávání fluorochinolonů. Vztah mezi cestou podání a skupinovou či individuální léčbou může také vysvětlovat výrazně vyšší podíl antibiotik podávaných *per os* vysoce metafylaktickými uživateli u drůbeže ve srovnání s uživateli s nízkými metafylaktickými účinky.

## 9 Patogeny nejčastěji zacílené metafylaktickou léčbou a následky léčby

Podle průzkumu se očekávalo, že *Enterobacteriaceae* budou nejničivější patogeny/komplex onemocnění způsobující onemocnění a snižující welfare, pokud by byla metafylaxe zakázána. Již dříve bylo prokázáno, že *E. coli* byla považována za nejčastější bakteriální onemocnění u drůbeže, což vedlo ke kolibacilóze, což se týká různých lézí včetně vzduchových vaků, septikémie, salpingitidy, peritonitidy a omfalitidy (Nair a kol. 2013). U prasat byly infekce *E. coli* často kontrolovány pomocí metafylaktické léčby antibiotiky, ale očekávalo se, že zákaz metafylaktické léčby povede k ekonomickým ztrátám spolu se značnými zdravotními problémy (Temtem a kol. 2016). Jak je vidět z dat (Jerab a kol. 2022), neonatální kolibacilóza u prasat byla již ve Francii identifikována jako jedna z hlavních terapeutických mezer (Temtem a kol. 2016). Vakcinace selat proti kmenům *E. coli* se ukázala jako účinná alternativa kontroly průjmu po odstavení na úrovni farmy (RFSA 2021, Sammul a kol. 2021). Ačkoli jsou dostupné jak orální živé vakcíny, tak intramuskulární toxoidní vakcíny, jejich spektrum je omezeno na určité kmeny *E. coli* (*E. coli* F4/F18 a STx2e produkující *E. coli*, resp.). V Estonsku však byla pozorována významná souvislost mezi zvýšenou vakcinací selat proti *E. coli* a snížením užívání kolistinu (Sammul a kol. 2021). Nové technologie, jako jsou podjednotkové vakcíny, by mohly být použity jako jediná vakcína v rámci programu porodu, kojení a odstavení k ochraně proti patogenní *E. coli* (Jabif a kol. 2021). Dopad těchto patogenů je urychlen nedostatkem dostupnosti jiných vhodných alternativ, jako jsou neantimikrobiální přísady do krmiva (Vanrollegheem a kol. 2019).

Reagující veterináři označili zvýšenou mortalitu, zvýšenou nemocnost a ekonomické ztráty za tři nejvýznamnější zdravotní důsledky, pokud by byla metafylaxe zakázána. To potvrdilo dřívější zjištění,

protože se ukázalo, že metafylaxe je účinným nástrojem používaným k udržení zdraví stáda a snížení morbidity a mortality u masného skotu (Baptiste a kol. 2017). Zákaz metafylaxe bez implementace změn v systémech chovu nebo jiných alternativních opatření by vedl ke zvýšení úmrtnosti, nemocnosti a tím i k ekonomickým ztrátám (Ives a kol. 2015). Praktické problémy a problémy s managementem chovu uváděli většinou drůbežáři. Vzhledem k tomu, že metafylaxe je jediným možným způsobem léčby komerčně chované drůbeže, zákaz metafylaxe v současných systémech chovu drůbeže by byl velmi náročný. Zatímco četnost léčby drůbeže v některých zemích může a musí se snížit, mělo by se to nejlépe provést vytvořením dobře definovaných pokynů pro léčbu na vnitrostátní úrovni pro odborníky, které umožní cíleným způsobem lépe vyjasnit prahové hodnoty nemocnosti na onemocnění a AMR profil identifikovaných patogenů, který by měl být stanoven před ošetřením hejn drůbeže.

Nejvíce indikovanými alternativami k antibiotikům, jak bylo vidět v průzkumu, byly vakcinace, biologická bezpečnost včetně hygienických opatření a lepší management zdraví stáda. To vše jsou strategie, které se ukázaly jako účinné při snižování expozice patogenům, čímž se snižuje výskyt onemocnění a potřeba antibiotické léčby. Žádné z alternativních opatření však nemůže zcela nahradit antibiotickou skupinovou léčbu při epidemickém rozvoji onemocnění. S nařízením EU 2019/6, které stanoví právní základy pro autogenní vakcíny, by mohly být tyto vakcíny zaváděny častěji jako zásadní nástroj pro boj proti bakteriálním infekcím a snížení AMU (EC 2019). I když bylo dosaženo slibného vývoje, zejména v případě vakcín, alternativy musí být kombinovány v rámci holistického přístupu založeného na bariérách (Grein a kol. 2022). Bariérový systém obsahuje řadu synergických opatření, včetně očkování a biologické bezpečnosti, přičemž každá překážka hraje zásadní roli při snižování rizika expozice patogenům a za druhé šíření patogenů. Původně byl implementován na konzervaci potravin (Leistner a kol. 2000). Opatření, jako jsou vakcinační protokoly a vnitřní a vnější biologická bezpečnost, včetně hygienických opatření, jsou zahrnuta do systému BioCheck.UGent, který hodnotí biologickou bezpečnost farem pro hospodářská zvířata a drůbež za účelem posouzení rizika zavlečení a šíření patogenů (Leistner 2014). Použitím nástroje BioCheck.UGent k posouzení postupů biologické bezpečnosti u 58 irských prasečích farem bylo zjištěno, že tyto postupy vedly ke snížení úmrtnosti selat a prasat na konci výkrmu, a to na 8 % a 23 % (Rodrigues da Costa a kol. 2019). Kromě toho, když byl nástroj BioCheck.UGent použit k hodnocení 30 holandských a belgických brojlerových farem a následnému vzdělávání farmářů v oblasti zlepšování jejich biologické bezpečnosti a antimikrobiálního dozoru, 6% zvýšení biologické bezpečnosti a 7% snížení AMU, bez negativních dopadů na parametry produkce, bylo hlášeno (Caekebeke a kol. 2021). Na evropské úrovni vedla efektivní implementace různých alternativních opatření v produkci prasat, jako je zlepšení biologické bezpečnosti, vakcinace, zlepšení krmení a zdravotní péče, k významnému snížení AMU (Raasch a kol. 2020). Aby se zmírnily základní důvody opětovného výskytu ptačí patogenní *E. coli* na drůbežích farmách, jako je tvorba

biofilmu, je třeba použít adekvátní hygienická opatření (Grakh a kol. 2022, Benameur a kol. 2021). Implementace alternativ v bariérovém systému však musí být pro zemědělce proveditelná, protože často vyžadují finanční investice. Dotazovaní veterinární lékaři v Nizozemsku uvedli ekonomické úvahy jako hlavní faktor při rozhodování, zda zvolit alternativní opatření či nikoli (Speksnijder a kol. 2015). Další faktory, jako je klima a dostupnost, rovněž ovlivňují účinnost alternativních opatření a také možnost a motivaci zemědělců je zavádět. Digitalizace, včetně nástrojů precizního chovu hospodářských zvířat (soubor elektronických nástrojů a metod pro řízení hospodářských zvířat zahrnujících automatizované monitorování zvířat za účelem zlepšení jejich produkce/reprodukce, zdraví, welfare a dopadu na životní prostředí) pro sledování zdraví stáda, nabízí velký potenciál, ale v současnosti má nevýhody v jejich dostupnosti a škálovatelnosti (Leistner a kol. 2000, Berckmans 2017). Škálovatelná komercializace je pro odvětví živočišné výroby slibným krokem, aby byla farmářům nabídnuta konzistentní a ekonomicky životaschopná služba pro implementaci precizního chovu na úrovni zemědělských podniků (Banhazi a kol. 2012).

## 10 Limity studie

Jazyková dostupnost a geografické pokrytí průzkumu vedly k dostatečné velikosti vzorku podpořené vícejazyčnými dotazníky. I dobře přeložené průzkumy však mohou být zkresleny kulturními problémy. Hlavními úvahami byla mezikulturní ekvivalence škál a to, zda by respondenti mohli být zaujatí k tomu, aby odpovídali na otázky způsobem, který je společensky přijatelný. Navíc většina odpovědí byla obdržena ze čtyř zemí s nadprůměrným prodejem antibiotik (EMA 2021) a šest zemí bylo bez odpovědi, což ovlivnilo reprezentativnost a omezilo extrapolaci na plnohodnotný evropský pohled. Vzhledem k tomu, že používání antibiotik a prevalence metafylaktické a skupinové léčby se mezi členskými státy EU liší, geografické rozložení odpovědí by mohlo ovlivnit výsledky průzkumu, což by vedlo ke zkreslení. Kromě toho FVE informovala respondenty průzkumu o svých obavách z rozsáhlého zákazu metafylaxe, který může mít za následek vysokou morbiditu, mortalitu a zničující ztráty ve výrobě. To může vést ke kontextuálnímu zkreslení, protože průzkum se spoléhal na dobrovolné odpovědi odborníků z praxe. Určitým prvkem zaujatosti studie bylo, že odpovědnými veterináři by mohli být ti, kteří si více uvědomují uvážlivé užívání antibiotik a následně antibiotika podávali nebo předepisovali obezřetněji. Žádost o sledování výsledků průzkumu od 368 z 662 odpovídajících veterinářů představuje velký zájem ze strany praktických lékařů, kteří se zabývají tématem metafylaktické léčby antibiotiky. Přes tato omezení poskytují výsledky průzkumu cenný pohled na způsob, jakým veterináři pro hospodářská zvířata aplikují metafylaktickou léčbu v Evropě.



## 11 Shrnutí

Nové nařízení EU o veterinárních léčivých přípravcích (ES) 2019/6 stanoví, že antimikrobiální látky jako metafylaxe by se měly používat pouze tam, kde je riziko šíření nakažlivého bakteriálního onemocnění vysoké a nejsou k dispozici žádné jiné vhodné alternativy. Veterinární profesní asociace důrazně obhajují zásady antimikrobiálního dozoru a zodpovědné používání, přesto výsledky průzkumu ukázaly, že zákaz metafylaktické skupinové léčby pravděpodobně povede k vysoké morbiditě a úmrtnosti, většinou kvůli infekcím gramnegativními bakteriemi, jako jsou *Enterobacteriaceae*. Specifické indikace proto nevyhnutelně vyžadují celoskupinovou léčbu hospodářských zvířat a drůbeže při rozvoji epidemického onemocnění, aby bylo možné účinně zachovat zdraví a dobré životní podmínky zvířat. Šíření nemocí bylo hlavní hnací silou pro zahájení metafylaxe, přičemž se uznává, že kontrola epidemie nemoci by měla být skutečným účelem antibiotické metafylaxe. Další neuvážené omezení dostupnosti veterinárních antibiotik určených k léčbě hejna, skupiny nebo stáda může vést k praktickému zákazu účinné léčby metafylaxí v chovu zvířat. Je zapotřebí více výzkumu, aby bylo možné zavést vhodné alternativy v rámci holistického přístupu založeného na překážkách, jako jsou zlepšené zemědělské podmínky, opatření biologické bezpečnosti mezi produkčními cykly a očkování, protože snížení potřeby používat antibiotika nebude dosaženo jediným alternativním opatřením. Další alternativy, jako jsou probiotické a prebiotické krmné přísady, by také byly prospěšné, aby byly zahrnuty do systému překážek. Kromě toho bude nezbytná aktivní podpora pro vývoj a aplikaci cílených vnitrostátních pokynů pro léčbu při rozhodování pro odborníky s ohledem na systémy chovu, podmínky chovu a specializaci, které podporují porozumění řidičům a zahrnují kritéria pro zahájení metafylaxe u hospodářských zvířat.

O tom, že si soukromí a úřední veterinární lékaři i chovatelé začali uvědomovat důležitost zodpovědnějšího přístupu k antibiotikům, svědčí klesající spotřeba antibiotik v českých chovech hospodářských zvířat, která se dle dostupných údajů ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac_en.pdf)) v letech 2008-2018 snížila o polovinu. Pokles pokračoval i v následujících letech, mezi roky 2020 a 2021 dosáhl 11 %. V rámci srovnávaných evropských zemí zaujímá Česká republika se svými 50 mg/PCU (PCU = populačně korekční jednotka) místo hluboko pod průměrem spotřeb veterárních antibiotik Evropy (84,4 mg/PCU). Dobrou zprávou je skutečnost, že jejich spotřeba veterárních antibiotik v českých chovech hospodářských zvířat se dlouhodobě snižuje a v porovnání s ostatními evropskými zeměmi je podprůměrná (Státní veterinární správa, [www.svscr.cz](http://www.svscr.cz)).

## 12 Reference

- AMCRA. *Advies “Maatregelen Voor Een Verantwoord Antibioticumgebruik Bij Groepsbehandeling”*; Belgian Knowledge Centre on Antibiotic Use and Resistance in Animals; AMCRA: Brussels, Belgium, 2021.
- Banhazi, T.M.; Lehr, H.; Black, J.L.; Crabtree, H.; Schofield, P.; Tschärke, M.; Berckmans, D. Precision Livestock Farming: An International Review of Scientific and Commercial Aspects. *Int. J. Agric. Biol. Eng.* **2012**, *5*, 1–9.
- Baptiste, K.E.; Kyvsgaard, N.C. Do Antimicrobial Mass Medications Work? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials Investigating Antimicrobial Prophylaxis or Metaphylaxis against Naturally Occurring Bovine Respiratory Disease. *Pathog. Dis.* **2017**, *75*, ftx083.
- Benameur, Q.; Gervasi, T.; Giarratana, F.; Vitale, M.; Anzà, D.; La Camera, E.; Nostro, A.; Cicero, N.; Marino, A. Virulence, Antimicrobial Resistance and Biofilm Production of *Escherichia coli* Isolates from Healthy Broiler Chickens in Western Algeria. *Antibiotics* **2021**, *10*, 1157.
- Berckmans, D. General Introduction to Precision Livestock Farming. *Anim. Front.* **2017**, *7*, 6–11.
- Caekebeke, N.; Ringenier, M.; Jonquiere, F.; Tobias, T.; Postma, M.; van den Hoogen, A.; Houben, M.; Velkers, F.; Sleenckx, N.; Stegeman, A.; et al. Coaching Belgian and Dutch Broiler Farmers Aimed at Antimicrobial Stewardship and Disease Prevention. *Antibiotics* **2021**, *10*, 590.
- Callan, R.J.; Garry, F.B. Biosecurity And Bovine Respiratory Disease. *Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract.* **2002**, *18*, 57–77.
- Callaway, T.R.; Lillehoj, H.; Chuanchuen, R.; Gay, C.G. Alternatives to Antibiotics: A Symposium on the Challenges and Solutions for Animal Health and Production. *Antibiotics* **2021**, *10*, 471.
- Casadevall, A.; Pirofski, L. Host-Pathogen Interactions: Basic Concepts of Microbial Commensalism, Colonization, Infection, and Disease. *Infect. Immun.* **2000**, *68*, 6511–6518.
- De Briyne, N.; Atkinson, J.; Borriello, S.P.; Pokludová, L. Antibiotics Used Most Commonly to Treat Animals in Europe. *Vet. Rec.* **2014**, *175*, 325.
- Dernburg, A.R.; Fabre, J.; Philippe, S.; Sulpice, P.; Calavas, D. A Study of the Knowledge, Attitudes, and Behaviors of French Dairy Farmers Toward the Farm Register. *J. Dairy Sci.* **2007**, *90*, 1767–1774.

Diana, A.; Santinello, M.; Penasa, M.; Scali, F.; Magni, E.; Alborali, G.L.; Bertocchi, L.; De Marchi, M. Use of Antimicrobials in Beef Cattle: An Observational Study in the North of Italy. *Prev. Vet. Med.* **2020**, *181*, 105032.

Direction générale de l'alimentation. Ecoantibio 2: Plan. National de Réduction Des. Risques d'antibiorésistance En Médecine Vétérinaire (2017–2022); Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. Available online: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>.

Domingo-Calap, P.; Delgado-Martínez, J. Bacteriophages: Protagonists of a Post-Antibiotic Era. *Antibiotics* **2018**, *7*, 66.

EC COMMISSION NOTICE: Guidelines for the Prudent Use of Antimicrobials in Veterinary Medicine. Official Journal of the European Union; European Commission. 2015. Available online: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/2015\\_prudent\\_use\\_guidelines\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/2015_prudent_use_guidelines_en_0.pdf).

EC. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR); European Commission. Available online: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr\\_2017\\_action-plan\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf).

EC. Commission Staff Working Document Impact Assessment Accompanying the Document Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Veterinary Medicinal Products; European Commission. 2014. Available online: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-13289-2014-ADD-2/en/pdf>.

EC. Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on Veterinary Medicinal Products and Repealing Directive 2001/82/EC; European Commission. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&rid=1>.

Edwards, T.A. Control Methods for Bovine Respiratory Disease for Feedlot Cattle. *Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract.* **2010**, *26*, 273–284.

EMA - European Medicines Agency. Question and Answer on the CVMP Guideline on the SPC for Antimicrobial Products; European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/question-answer-cvmp-guideline-summary-product-characteristics-antimicrobial-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/question-answer-cvmp-guideline-summary-product-characteristics-antimicrobial-products_en.pdf).

- EMA. Reflection Paper on the Prophylactic Use of Antimicrobials in Animals in the Context of Article 107(3) of Regulation (EU) 2019/6; European Medicines Agency. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-prophylactic-use-antimicrobials-animals-context-article-1073-regulation-eu-2019/6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-prophylactic-use-antimicrobials-animals-context-article-1073-regulation-eu-2019/6_en.pdf).
- EMA. Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 31 European Countries in 2019 and 2020; European Medicines Agency. 2021. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf).
- EPRUMA. Best-Practice Framework for the Use of Antibiotics in Food-Producing Animals-REACHING FOR THE NEXT LEVEL; European Platform for the Responsible Using of Medicines in Animals. Available online: <https://epruma.eu/home/best-practice-guides/>.
- Eysenbach, G. Improving the Quality of Web Surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J. Med. Internet Res.* **2004**, *6*, e34.
- Ferri, M.; Ranucci, E.; Romagnoli, P.; Giaccone, V. Antimicrobial Resistance: A Global Emerging Threat to Public Health Systems. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 2857–2876.
- Friedman, D.B.; Kanwat, C.P.; Headrick, M.L.; Patterson, N.J.; Neely, J.C.; Smith, L.U. Importance of Prudent Antibiotic Use on Dairy Farms in South Carolina: A Pilot Project on Farmers' Knowledge, Attitudes and Practices. *Zoonoses Public Health* **2007**, *54*, 366–375.
- Gaggia, F.; Mattarelli, P.; Biavati, B. Probiotics and Prebiotics in Animal Feeding for Safe Food Production. *Int. J. Food Microbiol.* **2010**, *141*, S15–S28.
- Gallin-Anliker, T.; Wiedemann, S.; Bähler, C.; Kaske, M. Usage Of Antimicrobials On Seven Farms Of Beef Producers In Switzerland. *Schweiz. Arch. Fuer Tierheilkd.* **2021**, *163*, 859–870.
- Gelaude, P.; Schlepers, M.; Verlinden, M.; Laanen, M.; Dewulf, J. Biocheck.UGent: A Quantitative Tool to Measure Biosecurity at Broiler Farms and the Relationship with Technical Performances and Antimicrobial Use. *Poult. Sci.* **2014**, *93*, 2740–2751.
- Golding, S.E.; Ogden, J.; Higgins, H.M. Shared Goals, Different Barriers: A Qualitative Study of UK Veterinarians' and Farmers' Beliefs about Antimicrobial Resistance and Stewardship. *Front. Vet. Sci.* **2019**, *6*, 132.
- Grakh, K.; Mittal, D.; Prakash, A.; Jindal, N. Characterization And Antimicrobial Susceptibility Of Biofilm-Producing Avian Pathogenic *Escherichia coli* From Broiler Chickens And Their Environment In India. *Vet. Res. Commun.* **2022**, *46*, 537–548.

- Grein, K.; Jungbäck, C.; Kubiak, V. Autogenous Vaccines: Quality of Production and Movement in a Common Market. *Biologicals* **2022**, *76*, 36–41.
- Higham, L.E.; Deakin, A.; Tivey, E.; Porteus, V.; Ridgway, S.; Rayner, A.C. A Survey of Dairy Cow Farmers in the United Kingdom: Knowledge, Attitudes and Practices Surrounding Antimicrobial Use and Resistance. *Vet. Rec.* **2018**, *183*, 746.
- Hommerich, K.; Ruddat, I.; Hartmann, M.; Werner, N.; Käsbohrer, A.; Kreienbrock, L. Monitoring Antibiotic Usage in German Dairy and Beef Cattle Farms—A Longitudinal Analysis. *Front. Vet. Sci.* **2019**, *6*, 244.
- Chantziaras, I.; Boyen, F.; Callens, B.; Dewulf, J. Correlation between Veterinary Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Food-Producing Animals: A Report on Seven Countries. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, *69*, 827–834.
- Checkley, S.L.; Campbell, J.R.; Chirino-Trejo, M.; Janzen, E.D.; Waldner, C.L. Associations between Antimicrobial Use and the Prevalence of Antimicrobial Resistance in Fecal *Escherichia coli* from Feedlot Cattle in Western Canada. *Can. Vet. J.* **2010**, *51*, 853–861.
- Ives, S.E.; Richeson, J.T. Use of Antimicrobial Metaphylaxis for the Control of Bovine Respiratory Disease in High-Risk Cattle. *Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract.* **2015**, *31*, 341–350.
- Jabif, M.F.; Gumina, E.; Hall, J.W.; Hernandez-Velasco, X.; Layton, S. Evaluation of a Novel Mucosal Administered Subunit Vaccine on Colostrum IgA and Serum IgG in Sows and Control of Enterotoxigenic *Escherichia coli* in Neonatal and Weanling Piglets: Proof of Concept. *Front. Vet. Sci.* **2021**, *8*, 640228.
- Jensen, V.F.; de Knecht, L.V.; Andersen, V.D.; Wingstrand, A. Temporal Relationship between Decrease in Antimicrobial Prescription for Danish Pigs and the “Yellow Card” Legal Intervention Directed at Reduction of Antimicrobial Use. *Prev. Vet. Med.* **2014**, *117*, 554–564.
- Jerab, J.; Jansen, W.; Blackwell, J.; Hout, J.; Palzer, A.; Lister, S.; Chantziaras, I.; Dewulf, J.; De Briyne, N. Real-World Data on Antibiotic Group Treatment in European Livestock: Drivers, Conditions, and Alternatives. *Antibiotics*. **2022**, *11*, 1046.
- Jones, P.J.; Marier, E.A.; Tranter, R.B.; Wu, G.; Watson, E.; Teale, C.J. Factors Affecting Dairy Farmers’ Attitudes towards Antimicrobial Medicine Usage in Cattle in England and Wales. *Prev. Vet. Med.* **2015**, *121*, 30–40.
- Joosten, P.; Sarrazin, S.; Van Gompel, L.; Luiken, R.E.C.; Mevius, D.J.; Wagenaar, J.A.; Heederik, D.J.J.; Dewulf, J. EFFORT consortium Quantitative and Qualitative Analysis of Antimicrobial Usage at

- Farm and Flock Level on 181 Broiler Farms in Nine European Countries. *J. Antimicrob. Chemother.* **2019**, *74*, 798–806.
- Kasabova, S.; Hartmann, M.; Freise, F.; Hommerich, K.; Fischer, S.; Wilms-Schulze-Kump, A.; Rohn, K.; Käsbohrer, A.; Kreienbrock, L. Antibiotic Usage Pattern in Broiler Chicken Flocks in Germany. *Front. Vet. Sci.* **2021**, *8*, 673809.
- Kim, K.H.; Lee, G.Y.; Jang, J.C.; Kim, J.E.; Kim, Y.Y. Evaluation of Anti-SE Bacteriophage as Feed Additives to Prevent *Salmonella Enteritidis* (SE) in Broiler. *Asian Australas. J. Anim. Sci.* **2013**, *26*, 386–393.
- Lava, M.; Schüpbach-Regula, G.; Steiner, A.; Meylan, M. Antimicrobial Drug Use and Risk Factors Associated with Treatment Incidence and Mortality in Swiss Veal Calves Reared under Improved Welfare Conditions. *Prev. Vet. Med.* **2016**, *126*, 121–130.
- Leistner, L. Basic Aspects of Food Preservation by Hurdle Technology. *Int. J. Food Microbiol.* **2000**, *55*, 181–186.
- Mazurek, J.; Bok, E.; Stosik, M.; Baldy-Chudzik, K. Antimicrobial Resistance in Commensal *Escherichia coli* from Pigs during Metaphylactic Trimethoprim and Sulfamethoxazole Treatment and in the Post-Exposure Period. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2015**, *12*, 2150–2163.
- Nair, V.L.; Swayne, D.E.; Glisson, J.R.; McDougald, L.R.; Nolan, L.K.; Suarez, D.L. *Diseases of Poultry*; Wiley: Somerset, UK, 2013; ISBN 978-1-118-71973-2.
- Nicola, I.; Gallina, G.; Cagnotti, G.; Gianella, P.; Valentini, F.; D’Angelo, A.; Bellino, C. A Retrospective, Observational Study on Antimicrobial Drug Use in Beef Fattening Operations in Northwestern Italy and Evaluation of Risk Factors Associated with Increased Antimicrobial Usage. *Animals* **2021**, *11*, 1925.
- Pardon, B.; Catry, B.; Dewulf, J.; Persoons, D.; Hostens, M.; De Bleecker, K.; Deprez, P. Prospective Study on Quantitative and Qualitative Antimicrobial and Anti-Inflammatory Drug Use in White Veal Calves. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 1027–1038.
- Patel, S.J.; Wellington, M.; Shah, R.M.; Ferreira, M.J. Antibiotic Stewardship in Food-Producing Animals: Challenges, Progress, and Opportunities. *Clin. Ther.* **2020**, *42*, 1649–1658.
- Postma, M.; Backhans, A.; Collineau, L.; Loesken, S.; Sjölund, M.; Belloc, C.; Emanuelson, U.; grosse Beilage, E.; Nielsen, E.O.; Stärk, K.D.C.; et al. Evaluation of the Relationship between the Biosecurity Status, Production Parameters, Herd Characteristics and Antimicrobial Usage in Farrow-to-Finish Pig Production in Four EU Countries. *Porc. Health Manag.* **2016**, *2*, 9.

- Postma, M.; Vanderhaeghen, W.; Sarrazin, S.; Maes, D.; Dewulf, J. Reducing Antimicrobial Usage in Pig Production without Jeopardizing Production Parameters. *Zoonoses Public Health* **2017**, *64*, 63–74.
- Raasch, S.; Collineau, L.; Postma, M.; Backhans, A.; Sjölund, M.; Belloc, C.; Emanuelson, U.; Stärk, K.; Dewulf, J. Effectiveness of Alternative Measures to Reduce Antimicrobial Usage in Pig Production in Four European Countries. *Porc. Health Manag.* **2020**, *6*, 1–12.
- Rayner, A.C.; Higham, L.E.; Gill, R.; Michalski, J.-P.; Deakin, A. A Survey of Free-Range Egg Farmers in the United Kingdom: Knowledge, Attitudes and Practices Surrounding Antimicrobial Use and Resistance. *Vet. Anim. Sci.* **2019**, *8*, 100072.
- RFSA. Cartography of Therapeutic Gaps in FRANCE; Réseau Français pour la Santé Animale. 2021. Available online: [https://www.reseau-francais-sante-animale.net/le-rfsa/cartographie -des-gaps-therapeutiques/](https://www.reseau-francais-sante-animale.net/le-rfsa/cartographie-des-gaps-therapeutiques/).
- Rodrigues da Costa, M.; Gasa, J.; Calderón Díaz, J.A.; Postma, M.; Dewulf, J.; McCutcheon, G.; Manzanilla, E.G. Using the Biocheck.UGent™ Scoring Tool in Irish Farrow-to-Finish Pig Farms: Assessing Biosecurity and Its Relation to Productive Performance. *Porc. Health Manag.* **2019**, *5*, 4.
- Sammul, M.; Mõtus, K.; Kalmus, P. The Use of Colistin in Food-Producing Animals in Estonia—Vaccination as an Effective Alternative to Consumption of Critically Important Antimicrobials in Pigs. *Antibiotics* **2021**, *10*, 499.
- Sanders, P.; Vanderhaeghen, W.; Fertner, M.; Fuchs, K.; Obritzhauser, W.; Agunos, A.; Carson, C.; Borck Høg, B.; Dalhoff Andersen, V.; Chauvin, C.; et al. Monitoring of Farm-Level Antimicrobial Use to Guide Stewardship: Overview of Existing Systems and Analysis of Key Components and Processes. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 540.
- Scali, F.; Santucci, G.; Maisano, A.M.; Giudici, F.; Guadagno, F.; Tonni, M.; Amicabile, A.; Formenti, N.; Giacomini, E.; Lazzaro, M. The Use of Antimicrobials in Italian Heavy Pig Fattening Farms. *Antibiotics* **2020**, *9*, 892.
- Silva, D.R.; de Cássia Orlandi Sardi, J.; de Souza Pitanguí, N.; Roque, S.M.; da Silva, A.C.B.; Rosalen, P.L. Probiotics as an Alternative Antimicrobial Therapy: Current Reality and Future Directions. *J. Funct. Foods* **2020**, *73*, 104080.

- Sjölund, M.; Postma, M.; Collineau, L.; Lösken, S.; Backhans, A.; Belloc, C.; Emanuelson, U.; Beilage, E.G.; Stärk, K.; Dewulf, J. Quantitative and Qualitative Antimicrobial Usage Patterns in Farrow-to-Finish Pig Herds in Belgium, France, Germany and Sweden. *Prev. Vet. Med.* **2016**, *130*, 41–50.
- Smith, G. Antimicrobial Decision Making for Enteric Diseases of Cattle. *Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract.* **2015**, *31*, 47–60.
- Speksnijder, D.C.; Jaarsma, A.D.C.; van der Gugten, A.C.; Verheij, T.J.M.; Wagenaar, J.A. Determinants Associated with Veterinary Antimicrobial Prescribing in Farm Animals in the Netherlands: A Qualitative Study. *Zoonoses Public Health* **2015**, *62*, 39–51.
- Temtem, C.; Kruse, A.B.; Nielsen, L.R.; Pedersen, K.S.; Alban, L. Comparison of the Antimicrobial Consumption in Weaning Pigs in Danish Sow Herds with Different Vaccine Purchase Patterns during 2013. *Porc. Health Manag.* **2016**, *2*, 23.
- Vaarst, M.; Paarup-Laursen, B.; Houe, H.; Fossing, C.; Andersen, H.J. Farmers' Choice of Medical Treatment of Mastitis in Danish Dairy Herds Based on Qualitative Research Interviews. *J. Dairy Sci.* **2002**, *85*, 992–1001.
- Vanrolleghem, W.; Tanghe, S.; Verstringe, S.; Bruggeman, G.; Papadopoulos, D.; Trevisi, P.; Zentek, J.; Sarrazin, S.; Dewulf, J. Potential Dietary Feed Additives with Antibacterial Effects and Their Impact on Performance of Weaned Piglets: A Meta-Analysis. *Vet. J.* **2019**, *249*, 24–32.
- von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *J. Clin. Epidemiol.* **2008**, *61*, 344–349.
- Yun, J.; Muurinen, J.; Nykäsenoja, S.; Seppä-Lassila, L.; Sali, V.; Suomi, J.; Tuominen, P.; Joutsen, S.; Hämäläinen, M.; Olkkola, S.; et al. Antimicrobial Use, Biosecurity, Herd Characteristics, and Antimicrobial Resistance in Indicator *Escherichia coli* in Ten Finnish Pig Farms. *Prev. Vet. Med.* **2021**, *193*, 105408.