

# Nowe regulacje prawne ukierunkowane na kontrolowanie narastania problemu lekooporności bakterii w środowisku zwierząt użytkowych

Zygmunt Pejsak<sup>1</sup>, Artur Zalewski<sup>2</sup>

z Instytutu Nauk Weterynaryjnych Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR w Krakowie<sup>1</sup> oraz One Health Consulting<sup>2</sup>

## New legal regulations aimed at controlling the growing problem of antimicrobials resistance in the environment of farm animals

Pejsak Z.<sup>1</sup>, Zalewski A.<sup>2</sup>, University Centre of Veterinary Medicine Jagiellonian University – Agricultural University, Kraków<sup>1</sup>, One Health Consulting<sup>2</sup>

The era of using antibiotics as panaceum for nearly all bacterial diseases is slowly fading to the past. The accelerated increase of antibiotic drug resistance (AMR), in many cases, the loss of an antibiotics effectiveness in both animals and humans, is the main reason. Stringent drug registration procedures, more accurate pre-registration clinical trials are associated with an the increase of registration and manufacturing costs, meaning that less drugs containing new active substances appear on the market. Additionally, medicines for humans have priority over veterinary medicines in access to innovative molecules. European Union legislation responds well to these trends. Since the end of the 1990s, legal acts have appeared to support direction of sustainable development, including sustainable animal production. They apply to all member countries. Initially issued in the form of directives, i.e. recommendations, they have recently been replaced by regulations, i.e. acts with the force of law directly applicable in all Member States. In this article, legal issues related to the aspects of protecting antimicrobials against unreasonable use for livestock are presented and discussed.

**Keywords:** antimicrobial drugs resistance, EU legal regulations, farm animals.

Obserwując, co dzieje się w naszym kraju wokół tematu ograniczenia stosowania antybiotyków, zarówno w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej, można dojść do wniosku, że nie tylko społeczeństwo, ale także niektórzy lekarze medycyny i weterynarii, a przede wszystkim decydenci różnych szczebli, nie zdają sobie sprawy z powagi sytuacji i zagrożenia związanego z wchodzeniem ludzkości w „erę poantybiotykową”. Czas ten zbliża się dużymi krokami w związku z dynamicznie narastającą lekoopornością bakterii na coraz większą liczbę leków przeciwbakteryjnych.

Izolowane z przypadków klinicznych, nieklinicznych i środowiska bakterie, których źródłem są ludzie oraz zwierzęta gospodarskie i towarzyszące człowiekowi, stają się, szczególnie w ostatnich 20 latach, w liczbie coraz szybciej wzrastającej, odporne na aktualnie dostępne leki przeciwbakteryjne (w uproszczeniu na antybiotyki). Jak wynika z wieloautorskiej publikacji z 2010 r. (1), na przełomie wieku XX i XXI dotyczyło to bakterii Gram-dodatnich, w szczególności metycylinoopornego gronkowca złocistego

(MRSA) i wankomycynoopornych szczepów *Enterococcus* spp, (VRE). Natomiast od ok. 15 lat lekooporność rozpowszechnia się dynamicznie wśród bakterii Gram-ujemnych. Problemem staje się wielolekooporność (multiple drug resistance – MDR), czyli oporność na więcej niż trzy grupy antybiotyków. Co gorsza, wśród szczepów wielolekoopornych stwierdza się szczepy bakterii niewrażliwe na żaden z dostępnych antybiotyków (2, 3, 4).

Po raz pierwszy zwrócono uwagę na niebezpieczne, z punktu widzenia ochrony zdrowia ludzi, zjawisko narastania oporności bakterii na antybiotyki (antimicrobial resistance – AMR) w 1969 r. po ogłoszeniu raportu tak zwanego Komitetu Swanna (5). Ten utworzony w Wielkiej Brytanii zespół naukowców alarmował, że w medycynie pojawił się problem związany z niewłaściwym stosowaniem leków przeciwdrobnoustrojowych. Około 50 lat później w dotyczącym problemu narastania lekooporności raporcie przygotowanym w Wielkiej Brytanii przez grupę ekonomistów pod kierunkiem O’Neila *Globalna walka z zakażeniami wywołanymi przez wielooporne drobnoustroje – rekomendacje i raport końcowy* wysunięto prognozę, że w 2050 r. liczba zgonów spowodowana lekoopornymi bakteriami może osiągnąć poziom ok. 10 mln. We wspomnianym raporcie prognozuje się, że choroby, których przyczyną będą bakterie lekooporne, w ciągu najbliższych 50 lat mogą się stać najważniejszą, po nowotworach i chorobach układu krążenia, przyczyną zgonów ludzi oraz sięgających 10% strat w produkcji zwierzęcej (6).

W 2014 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała problem lekooporności za jedno z najważniejszych zagrożeń zdrowotnych. W przygotowanym przez WHO opracowaniu *Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance* ta ciesząca się dużym autorytetem organizacja stwierdziła, że z powodu szybko narastającej lekooporności świat wchodzi w erę poantybiotykową (7). Dowodem potwierdzającym słuszność zaprezentowanej hipotezy są m.in. dane prezentowane w 2018 r. przez WHO, z których wynika, że na świecie umiera rocznie z powodu zakażeń wywołanych przez bakterie odporne na wszystkie antybiotyki ok. 700 tys. osób (8).

Jednym z argumentów pozwalających na wyrażenie powyższej opinii były także wyniki badań lekooporności w krajach Unii Europejskiej (UE). Już siedem lat temu (2015) oszacowano, że z powodu zakażeń wywołanych przez wielolekooporne bakterie zmarło na terenie UE 33 tys. osób (9). Ostatnio publikowane

dane z USA wskazują, że z powodu nieskuteczności antybiotyków umiera w tym kraju rocznie co najmniej 23 tys. osób (10).

Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (Organisation for Economic Cooperation and Development – OECD) w opublikowanym w 2018 r. artykule (11) szacowała, że jeżeli nie zostaną zintensyfikowane działania w walce z AMR, to w latach 2015–2050 w Europie, Ameryce Północnej i Australii może umrzeć ok. 2,4 mln ludzi z powodu zakażeń wywołanych przez bakterie odporne na antybiotyki.

O znaczeniu zjawiska antybiotykooporności świadczą m.in. fakt, że problem ten był przedmiotem szczytu państw G20, który odbył się w 2016 r., a także Zgromadzenia Ogólnego Narodów Zjednoczonych w tym samym roku (12).

W środowisku naukowców zajmujących się tym zagadnieniem coraz powszechniej uważa się, że problem lekooporności bakterii osiągnął rozmiary pandemii (13, 14, 15). Biorąc pod uwagę dane prezentowane m.in. przez wspomniane organizacje, wydaje się, że UE jako pierwsza wprowadziła praktyczne działania ukierunkowane na monitorowanie i ograniczanie problemu lekooporności. Już od ponad 20 lat Komisja Europejska (European Commission) rekomenduje działania, które należy podjąć w walce z antybiotykoopornością. Wśród działań tych na pierwszych miejscach wymienia się: monitorowanie antybiotykooporności i zużycia antybiotyków w medycynie, weterynarii i rolnictwie, w tym identyfikowanie obszarów ich nadużywania. Poprawę standardów sanitarnych w produkcji zwierzęcej, opracowywanie nowych leków przeciwbakteryjnych, szczepionek i testów diagnostycznych oraz promowanie szczepień. Istotne są także kampanie edukacyjne podnoszące świadomość zagrożenia lekoopornością nie tylko profesjonalistów w ochronie zdrowia, ale przede wszystkim społeczeństwa, w tym polityków.

W Polsce od wielu lat na zagadnienie lekooporności uwagę zwracają przede wszystkim eksperci Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, jak i Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów Narodowego Instytutu Leków (13). Wskazują oni, że w naszym kraju w ostatnich latach sytuacja w omawianym zakresie zamiast poprawy ulega zdecydowanemu pogorszeniu. Według dostępnych danych krajowych odsetek opornych bakterii narasta dynamicznie nie tylko w szpitalach, lecz także w lecznictwie otwartym. Zwiększa się liczba bakterii opornych na wszystkie dostępne antybiotyki (16, 17, 18). Zgodnie z cytowanymi danymi narastanie lekooporności zauważalne jest przede wszystkim wśród bakterii najczęściej występujących u ludzi i zwierząt w tym: *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., gronkowców złocistych, enterokoków i pneumokoków. Podobny problem zauważa się w populacji zwierząt (19). Można stwierdzić, że jak na razie efektywność instytucji odpowiedzialnych za podejmowanie działań zmuszających do ograniczenia stosowania leków przeciwbakteryjnych jest zadowalająca.

Problem narastania lekooporności nie jest niczym nowym. Aleksander Fleming, odkrywca penicyliny (1929), zapewne jako jeden z pierwszych wskazał na możliwość pojawienia się tego zjawiska. Jeszcze przed masowym zastosowaniem tego antybiotyku, w połowie lat 50. ubiegłego wieku wyizolowano szczep gronkowca złocistego wytwarzający penicylinazę – enzym warunkujący oporność na penicylinę. W efekcie masowego stosowania penicyliny po drugiej wojnie światowej, pod koniec lat 50., już ponad 50% izolowanych szczepów tego drobnoustroju było opornych na pierwszy zastosowany w lecznictwie antybiotyk. W odpowiedzi na coraz częściej pojawiającą się oporność *Staphylococcus aureus* na penicylinę wprowadzono do stosowania penicyliny półsyntetyczne stabilne wobec gronkowcowej penicylinazy, najpierw metycylinę (1959 r.), a następnie penicyliny izoksazolilowe, a także cefalosporyny I i II generacji. Niestety, równolegle izolowano szczepy bakterii odporne na nowe antybiotyki. Pierwszy szczep oporny na metycylinę (MRSA) wyizolowano już w 1961 r. (20, 21).

W ostatniej dekadzie XX wieku problem lekooporności zaczął gwałtownie narastać. Przyczyną mogącego mieć katastrofalne dla ludzkości skutki zjawiska było przede wszystkim bezkrytyczne, często nieuzasadnione, nadmierne stosowanie antybiotyków w lecznictwie i zapobieganiu pooperacyjnym bakteryjnym powikłaniom u ludzi. Nie zawsze racjonalnie stosowano antybiotyki także w lecznictwie weterynaryjnym. Na pewno przyczyniło się do pogłębienia problemu lekooporności wprowadzenie do stosowania w produkcji zwierzęcej antybiotykowych stymulatorów wzrostu – ASW. Zakaz ich stosowania wprowadzono w Unii Europejskiej w 2006 r. (22).

Omawiając konsekwencje bezkrytycznego stosowania antybiotyków, warto powołać się na dane z cytowanego wcześniej raportu O' Neila. Ze wspomnianego opracowania wynika m.in., że na ok. 40 mln Amerykanów, którzy otrzymywali antybiotyki z powodu zakażeń układu oddechowego, 27 mln osób (67,5%) otrzymywało je niepotrzebnie, a tylko 13 mln chorych (32,5%) naprawdę ich potrzebowało. Drugim najważniejszym powodem zwiększania się liczby bakterii lekoopornych jest niewłaściwe stosowanie leków przeciwbakteryjnych – zbyt niskie dawki, za krótki okres ich stosowania, źle dobrany antybiotyk ze względu na jego właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne opisane w ulotce przyłecowej, nieuwzględnianie synergistycznego lub antagonistycznego działania równocześnie podawanych dwóch lub większej liczby antybiotyków (23, 24).

Antybiotykooporność determinowana jest genetycznie; u niektórych bakterii istnieje od zawsze (oporność naturalna). W środowisku, w glebie obecne są bakterie naturalnie produkujące antybiotyki. Dysponują one mechanizmami chroniącymi je przed ich własnym produktem. Warunkujące to geny oporności mogą być przekazywane innym bakteriom (25).

Lekooporność nabyta pojawia się w wyniku zachodzących w genomie bakteryjnym mutacji. Najczęściej szerzy się dzięki horyzontalnemu przechodzeniu

genów ją kodujących od bakterii dawcy do wrażliwej na dany antybiotyk bakterii biorcy, która w efekcie nabywa oporność na określony antybiotyk. Łatwość przenoszenia mechanizmów oporności w wyniku horyzontalnego transferu genów z udziałem ruchomych elementów genetycznych, np. plazmidów, transpozonów, a nawet fagów bakteryjnych, wpływa na szerzenie oporności pomiędzy różnymi rodzajami i gatunkami bakterii, także niespokrewnionymi filogenetycznie. Ekspozycja na substancje przeciwbakteryjne należące do różnych klas może prowadzić do ujawnienia się oporności krzyżowej i selekcji przenoszonych ją genów (26). Dodatkowo, jeżeli na przekazywanym materiale genetycznym z bakterii dawcy do bakterii biorcy, obok genu determinującego oporność na jeden antybiotyk, umiejscowione są geny oporności na inne antybiotyki, to taka lokalizacja prowadzi do oporności u bakterii biorcy również na nie, co określa się jako lekooporność wieloraką (27).

Transfer genów do bakterii następuje dzięki kontaktom bezpośrednim zwierząt, zwłaszcza gospodarskich, między sobą lub z człowiekiem. Pośrednimi nośnikami bakterii antybiotykoopornych lub ich genów oporności mogą być: aerozole, surowce i żywność pochodzenia zwierzęcego, kał, gnojowica, nawóz zwierzęcy, gleba, pola uprawne i uprawy, zasoby wodne, ścieki oraz inne zanieczyszczenia środowiska. Do tego należy dodać zanieczyszczenia ze szpitali, ferm wielkotowarowych zwierząt gospodarskich, lecznic weterynaryjnych, ubojni, zakładów przetwórstwa żywności, kuchni, stołówek, magazynów żywności, sklepów spożywczych i tym podobnych miejsc koncentracji bakterii antybiotykoopornych oraz genów antybiotykooporności. Sprzyja rozprzestrzenianiu się lekoopornych bakterii potęgujące się zjawisko przemieszczania się ludzi na duże odległości (28).

Przy zaistniałej, genetycznie determinowanej, oporności na antybiotyki przyczyną pojawiania się w coraz większej przewadze, w porównaniu do bakterii antybiotykowrażliwych, bakterii antybiotykoopornych jest presja selekcyjna wywierana przez aplikowane zwierzętom lub człowiekowi antybiotyki. Zjawisko to w mieszanych populacjach bakteryjnych eliminuje bakterie wrażliwe na rzecz opornych na dany antybiotyk. W weterynarii zanieczyszczenie środowiska bakteriami lekoopornymi związane jest zwłaszcza z bezkrytycznym, często doustnym, niekiedy rutynowym podawaniem substancji przeciwbakteryjnych dużym grupom drobiu czy świń (24). Według danych Europejskiej Agencji Leków (EMA) preparaty przeznaczone do stosowania doustnego stanowiły aż 57% całkowitej masy substancji czynnych sprzedanych antybiotyków (29). Co ciekawe, z tej grupy najczęściej wykorzystywane są antybiotyki podawane w wodzie. Na drugim miejscu znalazły się antybiotyki stosowane w postaci premiksów paszowych, a dopiero na trzecim antybiotyki iniekcyjne. Można stwierdzić, że powszechne stosowanie w medycynie i weterynarii antybiotyków należących do tych samych klas, z reguły bez wykonania niezbędnych badań laboratoryjnych, przyczynia się do selekcji opornych bakterii u ludzi i zwierząt oraz ich rozprzestrzenienia w przyrodzie. Stosowane

w leczeniu antybiotyki zazwyczaj nie są całkowicie metabolizowane w przewodzie pokarmowym ludzi czy zwierząt. Stąd wraz z kałem trafiają do środowiska (oczyszczalnie ścieków, nawóz zwierzęcy, gleba, zbiorniki wodne), gdzie ma miejsce selekcja w kierunku zwiększania liczby antybiotykoopornych szczepów bakteryjnych. Drugim najważniejszym powodem narastania lekooporności wydaje się być nieprawidłowe stosowanie antybiotyków, to znaczy aplikowanie ich przez zbyt krótki okres czasu lub też w niewłaściwych dawkach. Problemem jest też stosowanie antybiotyków niewłaściwie dobranych. Zwierzęta gospodarskie niejednokrotnie postrzegane są jako potencjalne źródło patogenów, czy też ich genów oporności, stwarzając ryzyko przeniesienia wspomnianych czynników na ludzi.

U zwierząt, podobnie jak u ludzi, mamy do czynienia z opornymi na metycylinę szczepami MRSA i *S. pseudintermedius* (MRSP), a także wielolekoopornymi bakteriami Gram-ujemnymi. Wzrost oporności na antybiotyki obserwuje się coraz częściej wśród wywołujących zakażenia u zwierząt pałeczkami Gram-ujemnymi (*Pseudomonas aureginosa*, *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Salmonella infantis* i *Campylobacter*).

Przedstawiając dane dotyczące szerzenia się lekooporności bakterii występujących w organizmach zwierzęcych lub w środowisku, zazwyczaj wykorzystuje się przykłady odnoszące się do bakterii chorobotwórczych lub warunkowo chorobotwórczych. Podkreślić jednak należy, że w bliżej nieokreślonym stopniu również bakterie niechorobotwórcze, czyli komensale, stanowią źródło genów determinujących antybiotykooporność (30). Oczywiście, że im antybiotykoopornych szczepów jest więcej, tym zagrożenie jest wyższe (27).

Największy problem w terapii stanowią drobnoustroje wielolekooporne (multidrug resistance – MDR). Do grupy tej zalicza się szczepy bakteryjne charakteryzujące się brakiem wrażliwości na przynajmniej jeden antybiotyk, z co najmniej trzech grup antybiotyków aktywnych wobec danego szczepu. Do szczepów MDR zalicza się m.in. MRSA.

Drugą problemową grupę stanowią bakterie o rozszerzonej oporności (extensively drug resistance – XDR). Kwalifikuje się do nich te gatunki bakterii, które wrażliwe są tylko na jeden antybiotyk z dwóch grup terapeutycznych. Do patogenów XDR, które stały się szczególnie niebezpieczne, zalicza się Gram-ujemne pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemazy. Karbapenemazy są bakteryjnymi enzymami hydrolizującymi wiązania beta-laktamowe w cząsteczce karbapenemów (antybiotyków beta-laktamowych). Antybiotyki z tej grup uznawano dotychczas w medycynie za „leki ostatniej szansy”. Jedynym skutecznym lekiem w terapii zakażeń takimi drobnoustrojami jest kolistyna. Niestety w efekcie nadużywania tego leku, także przez lekarzy weterynarii, pojawiła się oporność eliminująca, w pewnym stopniu, z terapii również i ten antybiotyk.

Do trzeciej grupy zaliczane są szczepy bakteryjne odporne na wszystkie dostępne antybiotyki (pandrug resistance – PDR). Do kategorii tej kwalifikowane są

najczęściej izolaty należące do gatunków: *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* i *E. faecium*.

Warto podkreślić, że zjawisko dynamicznego narastania oporności na bakterie poza leczeniem zamkniętym jest szczególnie zauważalne tam, gdzie prowadzona jest intensywne produkcja przede wszystkim trzody chlewnej i drobiu, sprzyja temu problemowi rosnący międzynarodowy obrót zwierzętami (28).

Unia Europejska jest pierwszym regionem na świecie, w którym zaczęto wprowadzać ograniczenia w stosowaniu antybiotyków. Uznano, że zdrowie i bezpieczeństwo ludzi jest ważniejsze niż efekty ekonomiczne w produkcji zwierzęcej. Proces ten zainicjowano już 2006 r. W pierwszej kolejności wprowadzono zakaz stosowania antybiotyków jako stymulatorów wzrostu (ASW). Jednym z kolejnych kroków było wdrożenie w 2011 r. obowiązku monitorowania zużycia antybiotyków we wszystkich krajach UE. Celem tego było uwidocznienie skali zużycia antybiotyków m.in. w rolnictwie. Mimo braku entuzjazmu w tym względzie w niektórych krajach ostatecznie dane dotyczące zużycia antybiotyków stopniowo zaczęto zbierać w coraz większej liczbie państw UE. Aktualnie są one ewidencjonowane w 31 krajach Europy (28 krajach UE, w tym w Polsce) oraz w Islandii, Norwegii i Szwajcarii.

Dane dotyczące skali sprzedaży środków przeciwdrobnoustrojowych są przedstawiane w przeliczeniu mg/PCU – population correction unit. W uproszczeniu wylicza się, ile miligramów antybiotyków wykorzystano do produkcji jednej jednostki (1 kg biomasy – 1 kg masy ciała zwierzęcia). Dla ustalenia wielkości PCU pod uwagę brana jest m.in. populacja zwierząt danego gatunku/kategorii w określonym kraju. PCU dla każdej kategorii zwierząt oblicza się, mnożąc liczbę zwierząt hodowanych w danym kraju i liczbę zwierząt poddanych ubojowi (świnie, drób, bydło, owce, kozy, indyki i króliki) przez ich masę ciała w momencie ich leczenia. Całkowite PCU dla kraju jest sumą PCU zwierząt hodowanych oraz PCU zwierząt eksportowanych po odjęciu PCU zwierząt z importu (29).

Z ostatniego raportu Europejskiej Agencji Leków (dokument EMA/58183/2021) dotyczącego sprzedaży leków przeciwbakteryjnych w latach 2019–2020 wynika, że we wspomnianych 31 krajach Europy sprzedano w 2020 r. prawie 5578 ton substancji przeciwbakteryjnych przeznaczonych dla weterynarii. W Polsce we wspomnianym okresie sprzedano 853,7 tony antybiotyków, co stanowi 15,4% z całej sprzedanej w wymienionych krajach puli leków przeciwbakteryjnych. Najwięcej sprzedano penicyliny – prawie 278 ton, tetracyklin – prawie 206 ton i makrolidów – prawie 113 ton.

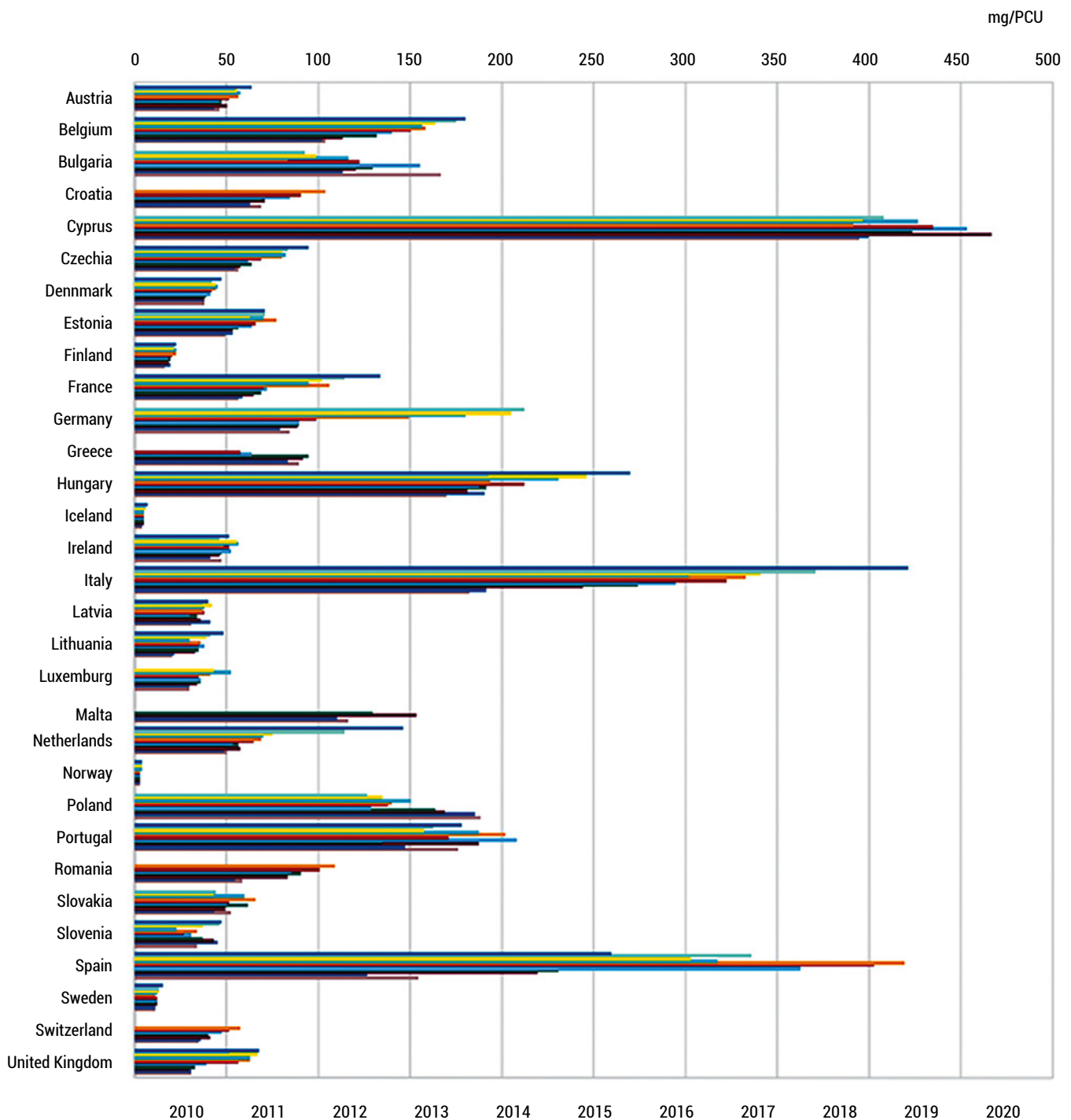
W raporcie dotyczącym sprzedaży środków przeciwdrobnoustrojowych ESVAC (Europejski projekt monitoringu zużycia antybiotyków w weterynarii), nie ma danych dotyczących bezpośredniego ich zużycia u poszczególnych gatunków zwierząt, ale ilości sprzedanej są bezpośrednio skorelowane ze zużyciem antybiotyków, stąd często sprzedaż utożsamiana jest z ich zastosowaniem. Co więcej wnioski płynące z raportu przekładane są na zużycie środków przeciwdrobnoustrojowych u zwierząt gospodarskich.

Ze wspomnianego raportu wynika, że średnie dla 31 krajów zużycie leków przeciwbakteryjnych w leczeniu zwierząt gospodarskich (zwierząt żywnościowych) wyniosło w 2020 r. – 89,0 mg substancji czynnej antybiotyków na PCU. Wskaźnik ten był niezwykle zróżnicowany, jeżeli chodzi o poszczególne kraje. Największe zużycie odnotowano na Cyprze – 393,9 mg/PCU. Niestety Polska znalazła się na drugim, niechlubnym miejscu tego rankingu ze wskaźnikiem 187,9 mg/PCU. We wspomnianym czasie najrzadziej stosowano antybiotyki u zwierząt żywnościowych w Norwegii 2,3 mg/PCU, Islandii 3,8 mg/PCU i Szwecji 11,1 mg/PCU.

Najnowszy raport ESVAC ogłoszony w listopadzie 2021 r. uwidocznił, że w okresie 2011–2020 sprzedaż

**Tabela 1.** Sprzedaż weterynaryjnych środków przeciwbakteryjnych (mg/PCU) w poszczególnych krajach Europy w roku 2019, z przeznaczeniem dla zwierząt rzeźnych (zgodnie z wcześniej opisanymi kryteriami)

Państwo	Sprzedaż (ton)	PCU (1000 ton)	mg/PCU
Austria	40,5	950,7	42,6
Belgia	175,1	1717,3	101,9
Bułgaria	43,4	385,5	112,7
Chorwacja	20,1	319,4	62,8
Cypr	49,4	123,5	399,7
Czechy	37,8	702,0	53,8
Dania	87,7	2362,4	37,1
Estonia	6,1	114,9	53,5
Finlandia	9,4	494,4	19,1
Francja	407,4	6985,4	58,3
Grecja	99,8	1199,6	83,2
Hiszpania	1007,2	7950,0	126,7
Holandia	153,1	3172,4	48,2
Irlandia	87,5	2144,0	40,8
Islandia	0,5	131,3	3,5
Litwa	6,5	310,7	20,8
Luksemburg	1,6	53,8	29,0
Łotwa	6,6	161,3	41,1
Malta	1,5	13,8	110,3
Niemcy	654,5	8327,2	78,6
Norwegia	4,7	1999,6	2,3
Polska	840,6	4538,0	185,2
Portugalia	149,5	1019,8	146,6
Rumunia	169,0	3134,6	53,9
Słowacja	10,2	241,8	42,3
Słowenia	7,9	177,1	44,9
Szwajcaria	29,2	817,4	35,7
Szwecja	8,6	781,1	11,1
Węgry	152,1	801,8	189,7
Wielka Brytania	216,2	7099,9	30,5
Włochy	731,3	3827,5	191,1
31 krajów razem	5214,9	62 058,3	84,03



Ryc. 1. Zmiany w wielkości sprzedaży środków przeciwdrobnoustrojowych w mg/PCU w poszczególnych krajach Europy, w latach 2010–2020 (źródło: XI Raport ESVAC)

antybiotyków wykorzystywanych w produkcji zwierząt gospodarskich w 31 krajach UE spadła średnio o 43%. Niestety w pięciu z 31 wspomnianych państw, w tym w Polsce, sprzedaż antybiotyków wzrosła. W 2011 r. średnie zużycie antybiotyków w Unii Europejskiej sięgało 161,4 mg/PCU, a w 2020 – 91,6 mg/PCU.

Niestety w Polsce w tym samym okresie zużycie antybiotyków wzrosło z 126,3 mg/PCU do 187,9 mg/PCU – w roku 2020. Jeżeli chodzi o nasz kraj szczególnie niepokojący jest wzrost zużycia należących do III i IV generacji cefalosporyn. W 2011 r. zużywano 0,1 mg/PCU, a w roku 2020 – 0,4 mg/PCU. Średnie

zużycie tej grupy antybiotyków dla całej UE wynosi 0,2 mg/PCU (29).

Warto zwrócić uwagę, że w naszym kraju największy procentowy wzrost zużycia dotyczył polimyksyn (+80%). Do tej grupy antybiotyków należy kolistyna. Antybiotyk ten zaliczany jest przez Światową Organizację Zdrowia do antybiotyków o krytycznym znaczeniu w leczeniu ludzi. W Wielkiej Brytanii z tego względu antybiotyk ten został praktycznie i dobrowolnie wycofany z leczenia weterynaryjnego przez samych lekarzy weterynarii rozumiejących powagę sytuacji.

Należy podkreślić, że w wielu badaniach wykazano, że istnieje bezpośrednia korelacja pomiędzy zużyciem antybiotyków a zjawiskiem antybiotykooporności. W krajach, w których zużycie antybiotyków jest wysokie, obserwuje się znacznie większy procent drobnoustrojów wielolekoopornych niż w krajach o niskim jego poziomie. Potwierdzają to także dane Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC).

### Aktualna sytuacja prawna odnośnie do stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych w Unii Europejskiej

Od 28 stycznia 2022 r. w krajach UE obowiązują przepisy Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady UE 2019/6 z dnia 11 grudnia 2018 r. w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych. Regulacje prawne zawarte we wspomnianym rozporządzeniu mają istotny wpływ na kluczowe obszary związane z funkcjonowaniem branży wytwórców i importerów leków weterynaryjnych, a także lekarzy weterynarii i producentów oraz hodowców zwierząt. We wspomnianym prawie unijnym pojawiło się kilka nowych, niezwykle ważnych praktycznie zapisów odnośnie stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u zwierząt w celu zapobiegania narastania lekooporności bakterii.

Do regulacji, które mają szczególny wpływ na lecznictwo weterynaryjne, zaliczyć należy wymienione niżej.

Antybiotyki dla zwierząt są dostępne wyłącznie na receptę weterynaryjną. Ilość antybiotyków, którą lekarz weterynarii może przepisać, będzie ograniczona.

- 1) Niektóre antybiotyki mogą być zarezerwowane do stosowania wyłącznie dla ludzi.
- 2) Metafilaktyczne stosowanie antybiotyków (tak zwane leczenie strategiczne), polegające na podawaniu produktu leczniczego zwierzęciu lub grupie zwierząt przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby, jest dozwolone tylko w wyjątkowych okolicznościach (przykładowo, nie ma możliwości rutynowego podania antybiotyku wprowadzonym do tuczarni warchlakom na drugi czy trzeci dzień po zasiedleniu tuczarni – tak jak to się działo dotychczas).
- 3) Pasza lecznicza wymaga recepty weterynaryjnej i może być przepisana tylko na dwa tygodnie. Jednocześnie pasza taka nie może zawierać więcej niż jednej klasy środków przeciwdrobnoustrojowych.
- 4) System monitorowania zużycia antybiotyków zmieni się z „danych dotyczących sprzedaży” na „dane dotyczące stosowania” i będzie stopniowo obejmował wszystkie gatunki zwierząt. Do 2024 r. będzie obowiązkowy dla świń, drobiu i cieląt, a do 2027 r. dla wszystkich gatunków zwierząt gospodarskich.

Za realizację, czyli wdrożenie rozporządzenia w Polsce odpowiedzialny jest Minister Zdrowia. Wyznaczył on prezesa Urzędu Rejestracji Leków, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) do przygotowania aktu wprowadzającego to rozporządzenie do krajowego porządku prawnego, czyli

twz. ustawy okołorozporządzeniowej (UO). Z kolei prezes URPL zlecił opracowanie tej ustawy wiceprezes ds. weterynarii w URPL. Wiceprezes ds. weterynarii nadzoruje opracowanie projektu ustawy okołorozporządzeniowej, do przygotowania którego zaprosiła jednostki administracji publicznej – Departament Bezpieczeństwa Żywności i Weterynarii w Ministerstwie Rolnictwa i Rozwoju Wsi. Wspomniany Departament współpracuje z Głównym Inspektoratem Weterynarii, konsultując propozycje rozwiązań zagadnień pozostawionych w rozporządzeniu do uregulowania krajom członkowskim. Główny Inspektor Farmaceutyczny jest także zaangażowany do współpracy w kwestiach wytwarzania leków dla zwierząt.

Warto zauważyć, że w wielu krajach UE przed przystąpieniem do opracowania ustaw okołorozporządzeniowych konsultowano poszczególne zagadnienia wymagające krajowych regulacji z interesariuszami, czyli stronami potencjalnie zainteresowanymi tworzeniem tego ważnego aktu, tak aby na wstępie nie pominąć ważnych zapisów i poznać opinie stron. W Polsce przyjęto zasadę prowadzenia konsultacji dopiero po przygotowaniu projektu ustaw. Warto przypomnieć, że przepisy wspomnianego wyżej rozporządzenia weszły w życie we wszystkich krajach członkowskich UE 28 stycznia 2022 r.

Wydaje się, że w Polsce zainteresowanie tym bardzo ważnym rozporządzeniem do dnia przygotowywania niniejszego artykułu (koniec kwietnia 2022 r.) nie znają choćby projektu ustawy okołorozporządzeniowej. Jedno jest oczywiste, wszystkie zapisy znajdujące się w Rozporządzeniu UE 2019/6 w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych są nadrzędne w stosunku do zapisów dotyczących tych produktów zawartych w ustawie – Prawo farmaceutyczne i aktach niższej wagi, a dotyczących leków dla zwierząt.

Z praktycznego punktu widzenia istotne jest, aby każdy, kto ma do czynienia z weterynaryjnymi produktami leczniczymi, znał treść Rozporządzenia 2019/6 w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych oraz Rozporządzenia 2019/4 w sprawie pasz leczniczych, które są ze sobą ściśle powiązane. Z zapisów Rozporządzenia w sprawie pasz leczniczych wynika bowiem wiele zapisów Rozporządzenia w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych.

Wydaje się, że czekając na rezultaty działania administracji dla dobra i bezpieczeństwa konsumentów oraz wizerunku producentów, w omawianym przypadku trzody chlewnej, oni sami wraz z lekarzami weterynarii – specjalistami chorób świń powinni wyjść z inicjatywą i aktywnie działać na rzecz ograniczenia stosowania antybiotyków w produkcji zwierzęcej. Inaczej może się zdarzyć, że na naszą świętą wieprzowinę, ze względów wizerunkowych, nie będzie zapotrzebowania wśród importerów

Jest oczywiste, że ograniczenie stosowania antybiotyków w produkcji zwierzęcej wymaga od producentów i hodowców świń przygotowania stosownych uwarunkowań, w tym, co najważniejsze, zapewnienia

zwierzętom dobrostanu oraz ograniczenia możliwości krążenia chorobotwórczych drobnoustrojów między obiektami produkcyjnymi oraz wewnątrz nich (bioasekuracja).

Bez tego drastyczne ograniczenie stosowania antybiotyków może doprowadzić do poważnych strat w produkcji zwierzęcej i w konsekwencji „wylania dziecka z kąpielą”.

Z punktu widzenia interesu producentów unijnych, w tym polskich, ważne jest, by wdrożone w krajach Unii Europejskiej regulacje prawne ograniczające możliwości stosowania antybiotyków wprowadzone zostały w tzw. krajach trzecich eksportujących żywność do UE. W przypadku, gdy będą one dotyczyły np. tylko regionu UE, może okazać się, że rynek unijny „zalany zostanie” produktami rolnymi – w tym wieprzowiną – z krajów, w których liczy się tylko zysk, a nie bezpieczeństwo biologiczne człowieka czy środowisko.

Szkoda, że w Polsce, gdzie, w porównaniu z innymi krajami Unii Europejskiej, wykorzystuje się w produkcji zwierzęcej szczególnie dużo antybiotyków, a dodatkowo nie ma oznak ograniczania ich zużycia, prace nad ustawą o kołorozporządzeniem *de facto* zmuszającą do ograniczenia stosowania antybiotyków w produkcji zwierzęcej, podejmowane są dopiero w momencie, w którym inne kraje od 28 stycznia 2022 r. zaczęły stosować przepisy Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady UE z 11 grudnia 2018 r.

Na zakończenie warto podkreślić, że jak najdłuższe zachowanie skuteczności działania substancji przeciwbakteryjnych w leczeniu ludzi i zwierząt wydaje się możliwe do osiągnięcia tylko wtedy, gdy wysyca, w tym przede wszystkim decydenci, zrozumieją sens wykreowanego w 2010 r. przez OIE, FAO i WHO hasła One Health – „Jedno zdrowie” (31).

## Piśminnictwo

- Kumarasamy K., Toleda M., Walsh T.: Emergence of new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan and the UK: a molecular biological and epidemiological study. *Infect. Dis.* 2010, **10**, 597–602.
- Mazińska B., Hryniewicz W.: Antimicrobial resistance: causes and consequences. *Postępy Mikrob.* 2020, **59**, 249–257.
- Mazur E., Chmiel M.J.: Sandboxes as a partial source of dangerous drug-resistant *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains. *Postępy Mikrob.* 2020, **60**, 77–89.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Przyczyny szczególnie szybko narastającej antybiotykoodporności bakterii oraz przeciwdziałanie zagrożeniu dla zdrowia ludzi ze strony bakterii zoonotycznych. *Med. Weter.* 2011, **67**, 75–79.
- Swann M.M.: *Report of Joint Committee on the use of antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine*. HM Office, London, 1969.
- O'Neill J.: *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. Wellcome Trust, HM Government, 2016.
- Shankar P., Balasubramaniam R.: Antimicrobial resistance: global report and surveillance 2014. *Aust. Med. J.* 2014, **7**, 237–238.
- WHO. *Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance*, 2014.
- Cassini A., Höglberg L.D., Plachouras D.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2018; doi: [10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Dadgostar P.: Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect. Drug resist.* 2019, **12**, 3903–3910.
- Xie R., Zhang X.D., Zhao Q.: Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerg. Microbes and Infect.* 2018, **7**, 31–35.

- United Nations. *Political Declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance*. New York, USA, 2016, 36.
- Hryniewicz W.: Antimicrobial resistance – a challenge for public health. *Zdrowie Publiczne i Zarządzanie*. 2019, **17**, 32–39.
- Morgan D.J., Okeke I.N., Laxminarayan R., Perencevich E.N., Weisenberg S.: Nonprescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2011, **11**, 692–701.
- Bronzwaer S.L., Cars O., Buchholz U., Mölstad S., Goettsch W., Velthuis I.K., Kool J.L., Sprenger M.J., Degener J.E., European Antimicrobial Resistance Surveillance System.: a European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* 2002, **8**, 278–282.
- Chrobak-Chmiel D., Kwiecień E., Golke A., Dolka B., Adamczyk K., Biegańska M., Spinu M., Binek M., Rzewuska M.: Pigeons as Carriers of Clinically Relevant Multidrug-Resistant Pathogens – A Clinical Case Report and Literature Review. *Front. Vet. Sci.* 2021, **8**, 1–6.
- Kwiecień E., Stefańska I., Chrobak-Chmiel D., Kizerwetter-Świda M., Moroz A., Olech-Piasecka W., Spinu M., Binek M., Rzewuska M.: *Trueperella pyogenes* Isolates from Livestock and European Bison (*Bison bonasus*) as a Reservoir of Tetracycline Resistance Determinants. *Antibiotics*, 2021, **10**, 1–16.
- Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Kwiecień E., Rzewuska M., Binek M.: Molecular characterization of high-level mupirocin resistance in methicillin-resistant staphylococci isolated from companion animals. *Vet. Microb.* 2021, **259**, 1–5.
- Szewczyk M., Czuba Z., Wiczkowski A., Hajdrowska B.: Antybiotykoodporność izolowanych z żywności bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*. *Med. Weter.* 2019, **75**, 553–557.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Dynamika rozwoju antybiotykoodporności bakterii odzwierzęcych. *Życie Wet.* 2013, **88**, 535–538.
- Binek M., Kizerwetter – Świda M., Rzewuska M., Chrobak-Chmiel D., Sałamaszyńska – Guz A.: Antibiotic resistance of bacteria a growing treat for animals and public health. *Postępy Mikrob.* 2019, **58**, 259–270.
- Przenosiła – Siwczyńska M., Kwiatek K.: Dlaczego zakazano stosowania w żywieniu zwierząt antybiotykowych stymulatorów wzrost. *Życie Wet.* 2013, **88**, 104–107.
- European Commission: *A European One Health Action Plan against antimicrobial resistance (AMR)*. EC, 2017.
- Apley M.: Pivot points for antimicrobial use decisions in swine. Are you missing an input that matters? *Proc. 53rd Annual Meeting of the AASV*. Chicago, 2022, 3–5.
- Pejsak Z., Pomorska – Mól M.: *Zdrowie świń, prewencja i terapia*, Polskie Wydawnictwo Rolnicze, 2021.
- Skarżyńska M., Zajac M., Wasyl D.: Antybiotyki i bakterie: mechanizmy działania i strategie oporności. *Postępy Mikrob.* 2020, **59**, 49–62.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Przyczyny szczególnie szybko narastającej antybiotykoodporności bakterii oraz przeciwdziałanie zagrożeniu dla zdrowia ludzi ze strony bakterii zoonotycznych. *Med. Weter.* 2011, **67**, 75–79.
- Frost I., Van Boeckel TP., Pires J., Craig J., Laxminarayan R.: Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J. Travel Med.* Doi: [10.1093/jtm/taz036](https://doi.org/10.1093/jtm/taz036) (2019).
- Osek J., Wiczorek K.: Sprzedaż substancji przeciwbakteryjnych stosowanych w medycynie weterynaryjnej w krajach europejskich w 2020 r. *Życie Wet.* 2022, **97**, 265–267.
- European Centre for Disease Prevention and Control: *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018*. ECDC, Stockholm, 2019.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: „Jedno Zdrowie” – koncepcja łącząca działalność naukową i praktyczną z zakresu ochrony zdrowia człowieka i zwierząt. *Życie Wet.* 2015, **90**, 280–283.