

Antibiootikumide kasutamine loomakasvatuses

Birgit Aasmäe

Veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituut

Eesti Maaülikool

Antibiootikumid

- Antibiootikumid on vajalik ravimrühm nii loomade kui inimeste bakterinakkuste ravis, kuid paratamatult kaasneb sellega ka resistentsete mikroobide arenemine ja levik.
- Antibiootikumide laialdane kasutamine loob eeldused resistentsete mikroobitüvede väljaselekteerumiseks nii loomade kui inimeste mikrofloora hulgas.
- Resistentsete mikroobide ülekandumine:
 - Loomalt loomale, inimeselt inimesele
 - Loomalt inimesele, inimeselt loomale otse ja keskkonna ning toidu vahendusel

AB ravi ebaõnnestumise sagedased põhjused

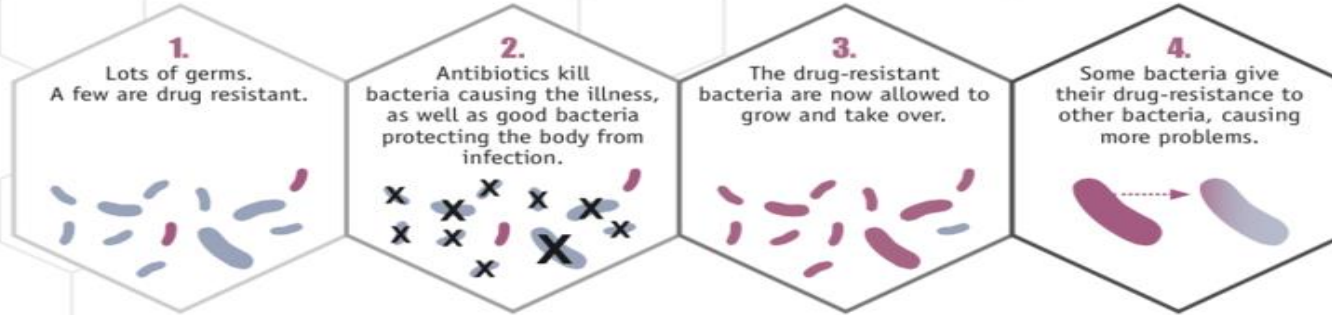
- Ravi ilma bakteriaalse diagnoosita – tegemist viirusega või üldse mitte nakkusega.
- Nakatumine juba resistentsse mikroobiga
- Resistentsuse info (geeneetilise materjali) ülekandumine ühelt bakterilt (ka normaalmikroflooralt!) teisele, ühelt bakteripõlvkonnalt teisele.

Mikroobide resistentsus

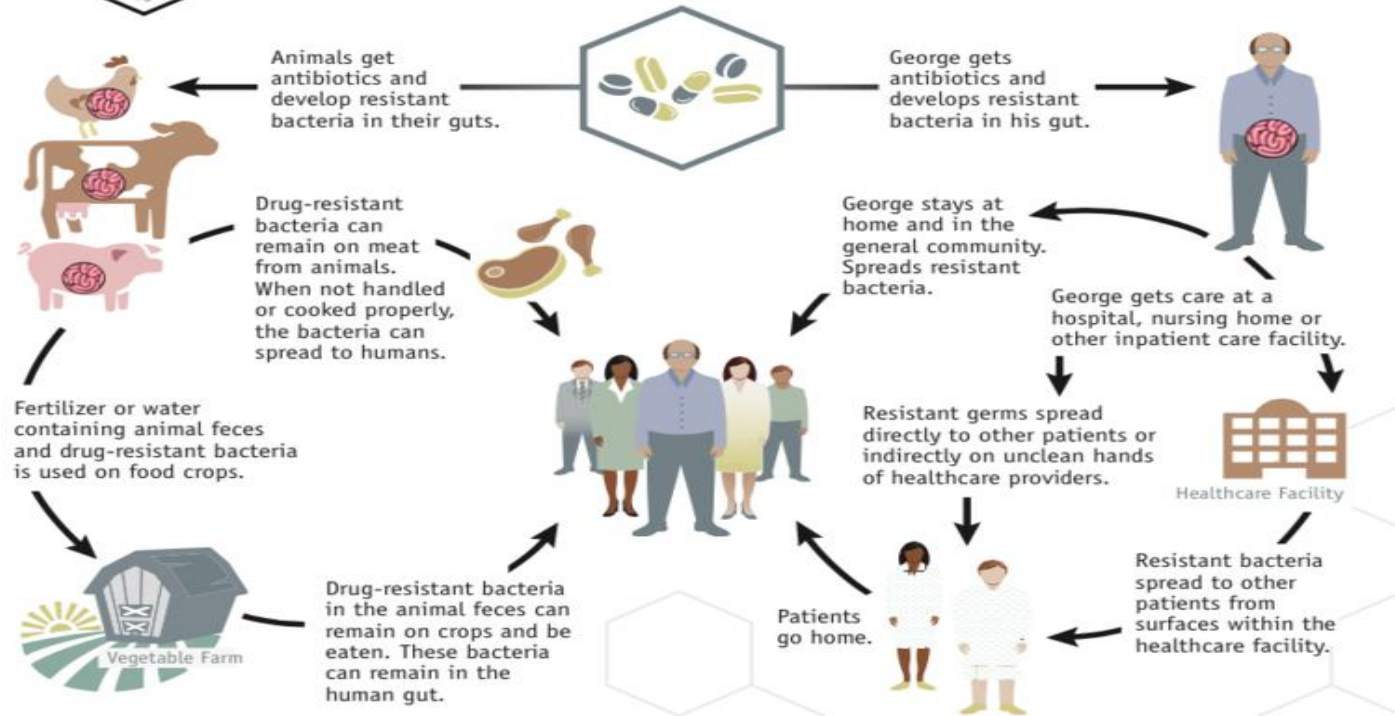
- Mikroobide kohanemine neile ohtlike substantsidega.
- Pärast iga antibiootikumiravi jääb alles mikroobide resistentsne populatsioon.
- Resistentsus võimeline edasi kanduma ühelt bakteripõlvkonnalt teisele ning ühelt bakteriliigilt teisele.



How Antibiotic Resistance Happens



Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.

Mikroobide resistentseks muutumise piiramine

- **Kõigi koostatud AMR (*antimicrobial resistance*) dokumentide eesmärk:**
- Viia resistentsuse teke miinimumini
- Ühendada resistentsuse teema, kaasates humaanmeditsiini, veterinaarmeditsiini ja toidusektori.
- Antibiootikum – **bakteriaalsete infektsioonide** ravimiseks mõeldud aine.

Loomade mikroobide resistentsus Eestis

- Uuringud aastast 2000 (1999 pilootprojekt)
- Mikroobid:
 - *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, koagulaasnegatiivsed stafülokokid haigetelt loomadelt
 - *E. coli* haigetelt loomadelt
 - Enterokokid ja *E. coli* tervetelt loomadelt (indikaatorbakterid)
 - *Salmonella* spp (zoonoosi tekitaja)

E. coli resistentsus 2010-2015

		Propotion (%) of resistant <i>E.coli</i> isolates			
		Healthy animals		Diagnostic submissions	
Antimicrobial	Cut-off values for resistance (mg/l)	Dairy cattle (n=171)	Swine (n=120)	Dairy cattle (n=63)	Swine (n=143)
Ampicillin	> 8	3.5	21.7*	58.7	53.9
Cephotaxime	> 0.5	1.2	2.5	7.9	4.2
Cephazidime	> 0.5	2.9	3.3	8	7.7
Nalidix acid	> 16	0.6	3.3	17.5	32.2
Chloramphenicol	> 16	2.4	5.8	9.5	18.2
Florfenicol	> 16	0	0.8	0	0.7
Tetracyclin	> 8	7.0	32.5*	58.8	60.2
Colistin	> 2	2.6	11.4	3.2	5.6
Gentamycin	> 4	7.0	12.5	20.6*	5.6
Kanamycin	> 16	8.8	10.0	0	0
Streptomycin	> 16	7.0	39.2*	63.5	54.6
Ciprofloxacin	> 0.06	0.6	5.7	25.4	32.2
Trimetoprim	> 2	3.5	22.4*	55.6	53.9
Sulfomethoxazole	> 64	4.7	30.0	60.3	68.6

Enterokokkide resistentsus 2010-2015

Antimicrobial	Cut-off values for resistance (mg/l)*	Dairy cattle (n = 51)	Swine (n = 60)
		% (95% CI)	% (95% CI)
Ampicillin	>4	0.0 NA	1.7 (-1.6 to 5.0)
Erythromycin	>4	21.6 (10.3 to 21.9)	26.7 (15.5 to 37.9)
Virginiamycin			
<i>E.faecalis</i>	>32	1.9 (-1.9 to 5.7)	5.0 (-0.5 to 10.5)
<i>E. faecium</i>	>4		
Gentamycin	>32	1.9 (-1.9 to 5.7)	1.7 (-1.6 to 5.0)
Streptomycin **			
<i>E.faecalis</i>	>512	11.7 (2.9 to 20.5)	35.0 (22.9 to 47.1)
<i>E. faecium</i>	>128		
Kanamycin **	>1024	3.9 (-1.4 to 9.2)	26.7 (1.5 to 37.9)
Tetracycline	>4	33.3 (20.4 to 46.2)	40.4 (27.6 to 52.4)
Chloramphenicol	>32	1.9 (-1.9 to 5.7)	6.7 (0.8 to 13.3)
Vancomycin	>4	5.9 (-0.63 to 9.4)	10.0 (2.4 to 17.6)
Narasin	>2	3.9 (-1.4 to 9.2)	3.3 (-1.2 to 7.8)
Bacitracin	>32	3.9 (-1.4 to 9.2)	6.6 (0.4 to 13.3)
Linezolid	>4	0.0 NA	1.7 (-1.6 to 5.0)

Antibiootikumide kasutamine Eestis

- Antibiootikumirühmadest kasutatakse Eestis siiski palju beetalaktaamantibiootikume, millega Eesti liigitub selgelt nn „Põhjamaade koolkonda“.
- Negatiivsena võib välja tuua tsefalosporiinide laialdase kasutamise Eestis, millega Eesti on 1. ja 2. põlvkonna müüginumbritelt neljandal ning 3.-4. põlvkonna osas suisa 1. kohal Euroopas.

Kriitilise tähtsusega antibiootikumid inimmeditsiinis

- Tsefalosporiinid 3., 4. ja 5. põlvkond
- Glükopeptiidid (valnemuliin)
- Makroliidid, ketoliidid (nt tulatromütsiin)
- Polümüksiinid (kolistiin)
- Kinoloonid (enrofloksatsiin jt –floksatsiinid)

Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group (AMEG) antibiootikumide klassifikatsioon

A	Amdinopenicillins mecillinam pivmecillinam	Carbapenems meropenem doripenem	Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases isoniazid ethambutol pyrazinamide ethionamide	Glycopeptides vancomycin	AVOID
	Ketolides telithromycin	Lipopeptides daptomycin		Glycylcyclines tigecycline	
	Monobactams aztreonam	Oxazolidinones linezolid		Phosphonic acid derivates fosfomycin	
	Rifamycins (except rifaximin) rifampicin	Riminofenazines clofazimine		Pseudomonic acids mupirocin	
	Carboxypenicillin and ureidopenicillin, including combinations with beta lactamase inhibitors piperacillin-tazobactam	Sulfones dapson		Substances newly authorised in human medicine following publication of the AMEG categorisation to be determined	
		Streptogramins pristinamycin virginiamycin	Other cephalosporins and penems (ATC code J01DI), including combinations of 3rd-generation cephalosporins with beta lactamase inhibitors ceftobiprole ceftaroline ceftolozane-tazobactam faropenem		

B

Cephalosporins, 3rd- and 4th-generation, with the exception of combinations with β -lactamase inhibitors

cefoperazone
cefovecin
cefquinome
ceftiofur

Polymyxins

colistin
polymyxin B

Quinolones: fluoroquinolones and other quinolones

cinoxacin
danofloxacin
difloxacin
enrofloxacin
flumequine
ibafloxacin

marbofloxacin
norfloxacin
orbifloxacin
oxolinic acid
pradofloxacin

RESTRICT

C

Aminoglycosides (except spectinomycin)

amikacin
apramycin
dihydrostreptomycin
framycetin
gentamicin
kanamycin
neomycin
paromomycin
streptomycin
tobramycin

Aminopenicillins, in combination with beta lactamase inhibitors

amoxicillin + clavulanic acid
ampicillin + sulbactam

Cephalosporins, 1st- and 2nd-generation, and cephamycins

cefacetrile
cefadroxil
cefalexin
cefalonium
cefalotin
cefapirin
cefazolin

Amphenicols

chloramphenicol
florfenicol
thiamphenicol

Lincosamides

clindamycin
lincomycin
pirlimycin

Pleuromutilins

tiamulin
valnemulin

Macrolides

erythromycin
gamithromycin
oleandomycin
spiramycin
tildipirosin
tilmicosin
tulathromycin
tylosin
tylvalosin

Rifamycins: rifaximin only

rifaximin

CAUTION

D

Aminopenicillins, without beta-lactamase inhibitors

amoxicillin
ampicillin
metampicillin

Tetracyclines

chlortetracycline
doxycycline
oxytetracycline
tetracycline

Natural, narrow-spectrum penicillins (beta lactamase-sensitive penicillins)

benzathine benzylpenicillin
benzathine phenoxymethylpenicillin
benzylpenicillin
penethamate hydriodide

pheneticillin
phenoxymethylpenicillin
procaine benzylpenicillin

Aminoglycosides: spectinomycin only

spectinomycin

Anti-staphylococcal penicillins (beta-lactamase-resistant penicillins)

cloxacillin
dicloxacillin
nafcillin
oxacillin

Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations

formosulfathiazole
phthalylsulfathiazole
sulfacetamide
sulfachlorpyridazine
sulfaclozine
sulfadiazine
sulfadimethoxine
sulfadimidine
sulfadoxine
sulfafurazole
sulfaguanidine

sulfalene
sulfamerazine
sulfamethizole
sulfamethoxazole
sulfamethoxypyridazine
sulfamonomethoxine
sulfanilamide
sulfapyridine
sulfaquinoxaline
sulfathiazole
trimethoprim

Cyclic polypeptides

bacitracin

Steroid antibacterials

fusidic acid

Nitroimidazoles

metronidazole

Nitrofuran derivatives

furaltadone
furazolidone

PRUDENCE

Klasside (kategooriate) tõlgendus

- **Klass A (“Avoid”): Ei kasutata EL-s loomdel.** Toiduloomadel keelatud kasutada, teistel loomadel ainult erijuhtudel.
- **Klass B (“Restrict”):** Kinoloonid, 3nda ja 4nda põlvkonna tsefalosporiinid, polümüksiinid (kolistiin). Humaanmeditsiinis kriitilise tähtsusega. **Kasutamine loomadel ainult reservantibiootikumina.**
- **Klass C (“Caution”):** Humaanmeditsiinis reeglina alternatiivid olemas, kuid loomadel kasutada vaid siis, kui klassi D antibiootikumid ei toimi.
- **Klass D (“Prudence”): Esimese valiku antibiootikumid.** Kasutada mõistlikult:
 - Vältida mittevajalikku ja rutiinset manustamist
 - Vältida pikki ravikuure
 - Rühmaravi ainult siis, kui individuaalne ravi ei ole võimalik

Antibiootikumide kogused Eestis (vet otstarbeks)

	Müüdud kogus (grammides)							
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Aminoglükosiidid	781 948	780 004	813 162	899 478	549 235	408 401	438 665	472 572
Amfenikoolid	17 104	20 640	41 030	52 275	39 195	40 750	55 490	56 341
Fluorokinoloonid	248 531	128 401	202 448	201 013	225 059	148 513	150 700	143 265
Linkoosamiidid	122 410	146 677	208 437	301 812	97 867	33 608	53 982	78 274
Makroliidid	303 264	463 463	465 627	584 247	348 656	266 753	239 937	349 435
Penitsilliinid ja penitsilliinide kombinatsioonid*	3 393 248	2 710 632	3 543 896	3 153 837	3 613 840	3 683 293	2 486 237	2 158 519
Pleuromutiliinid	386 420	560 985	512 223	1 827 408	931 330	728 050	691 654	1 046 912
Polümüksiinid	424 892	540 080	697 311	397 520	136 601	82 860	109 438	82 966
Sulfoonamiidide ja trimetoprimi kombinatsioonid	737 440	140 082	296 622	207 090	118 315	200 942	405 311	440 208
Tetratsükliinid	1 185 680	1 806 153	1 765 621	2 223 540	2 032 185	1 832 813	1 675 350	1 395 496
Tsefalosporiinid 1. (ja 2.) põlvkond	102 565	119 070	94 157	85 994	80 076	77 977	68 986	62 196
Tsefalosporiinid 3. ja 4. põlvkond	58 337	70 970	80 444	80 086	75 512	82 211	91 503	104 144
Teised antibiootikumid ja antibakteriaalsed ained	20 169	20 909	21 422	25 104	33 536	52 345	65 397	109 550
KOKKU	7 782 009	7 508 067	8 742 399	10 039 405	8 281 408	7 638 516	6 532 650	6 499 878

3. ja 4. põlvkonna tsefalosporiinide kasutamine EU riikides



Antibiootikumide mõistlik kasutamine, põhireeglid

- 1. Enne antibiootikumiravi alustamist veenduda, et tegemist on bakteriaalse infektsiooniga. Ideaalsel juhul võtta enne ravi alustamist proov, määrata tekitaja, tekitaja tundlikkus antibiootikumidele.
- 2. Valida üks sellesse konkreetsesse tekitajasse toimiv kitsa spektriga antibiootikum.
- 3. Laia spektriga antibiootikumid reeglina varupreparaadid (kui teised ei toimi).
- Õiged doosid, manustamisintervallid.

Antibiootikumide kasutamise vähendamine

- Et antibiootikumide kasutamist loomadel, eeskätt toiduloomadel vähendada, tuleks kõigepealt saada andmed, millised on kasutatavate antibiootikumide kogused loomaliigiti.
- Praegu Eestis olemas statistika antibiootikumide koguste kohta, mis on välja müüdnud ravimite hulgimüügifirmadest.
- **Puuduvad andmed, millistel loomaliikidel kui palju ravimeid kasutatakse** (üks ravim on tavaliselt registreeritud kasutamiseks mitmel loomaliigil, reaalse kasutamise kohta puudub info). **Ilma selle infota ei ole võimalik analüüsida seoseid antibiootikumide kasutamise ja resistentsuse kujunemise vahel.**

Teadlikkus

- Teadlikkus antibiootikumide kasutamisega kaasnevatest ohtudest – millised on võimalused teadlikkuse suurendamiseks?
- Loomaarstil tarvis raviga, kui tegemist bakteriaalse haigusega.
- Loomaomanikul tarvis säilitada stabiilne juurdekasv (peaks saama tagatud söötmise ja pidamisega).
- Kuidas leida õige tasakaal neid aspekte arvesse võttes?

TERVED LOOMAD
EI VAJA
ANTIBIOOTIKUME!

Kompleksne lähenemine farmis

1. **Välista ebavajalik AB kasutamine:** rutiinne profülaktika, kasvu stimuleerimine
2. **Vähenda ravivajadust (hoia loomad tervena)**
3. **Välidi infektsiooni levikut:** bioturvalisus, hügieen
4. Kui ravi on vajalik, **kasuta optimaalset varianti:** korrektne diagnoos, õige toimeaine, õige raviplaan
5. **Monitoori AB kasutamist ja mikroobide resistentsust!**

Kuidas monitoorida? Näiteks:

- Mitu haigusjuhtu kuu, aasta jooksul?
- Kas tehti laborianalüüs, st millised mikroobid põhiliselt tekitajateks?
- Milliseid antibiootikume milliste haiguste korral kasutati?
- Mida oleks saanud ravida alternatiivsete vahenditega?
- Kas toimus AB kasutamist profülaktikaks? Miks? Kuidas seda saanuks vältida?
 - Jne, farmispetsiifiline lähenemine

Haiged loomad vajavad ravi!

- **Penitsilliin – esimene valik enamikel juhtudel.**
- Mastiit.
 - Streptokokid, stafülokokid (β -laktamaasnegatiivsed) – penitsilliin
 - Stafülokokid, β -lakt.positiivne – ei ravi AB (praakimine)
 - E. coli - (enamikel juhtudel) ei ravi AB (vedelikteraapia, NSAID)
 - Kinnislehmaravi ABga – selektiivne, ainult kõrge som. rakuarvuga loomad

- Sõrgade haigused – salitsüülhappe pulber vm lokaalne ravi, ei vaja enamikel juhtudel AB ravi.
- Emakapõletik: ägedal juhul penitsilliin lihastesse. Enamik reproduktiivorganite haigusi ei vaja AB ravi.
- Vasikate kõhulahtisus: esimene valik on toetav ravi: vedelikteraapia, söepasta, elektrolüüdid, NSAIDid. *E. coli* korral sulfa/trimetoprim, teiste tekitajate (krüptosp. vm) vastav ravi.

Ei vaja AB ravi (reeglina)

- Enamik sõrahaigusi
- Enamik vasikate kõhulahtisuse juhte
- Päramiste peetus
- Emakapõletik
- Lokaalne haavaravi
- Kirurgilised protseduurid
- Profülaktikaks
- Viirushaigused

Kuidas muuta antibiootikumide kasutamise „halbu harjumusi“?

- Kõikide osapoolte ühesugune arusaam ja kokkulepe
 - Farmer, põllumeeste organisatsioonid
 - Loomaarstid
 - Toiduainete tööstus
 - Tarbija
- Antibiootikumide kasutamise registreerimine ja andmete analüüs kohustuslik, individuaalne tagasiside kontrollivalt asutuselt
- Igal loomapidamisettevõttel „üks-ühele“ leping teenindava loomaarstiga
- **Antibiootikumiravi määrab ja antibiootikumide kasutamise eest vastutab loomaarst!**

•Tänan kuulamast!