

Mikroobide antibiootikumiresistentsus, sh söötadest tuleneda võiv risk

Piret Kalmus DVM, PhD

Kliinilise veterinaarmeditsiini õppetool

Eesti Maaülikool

piret.kalmus@emu.ee

Ettekande küsimused

Mis on mikroobide
antibiootikumiresistentsus? (1)

Miks mikroobid muutuvad resistentseteks.
Kas ja kuidas resistentsust kandvad
mikroobid levivad? (2)

Kas AMR on probleem? Kas Eestis on AMR
probleem? (3)

Kas antibiootikumide lisamine loomasööta
on risk **inimese** tervisele? (4)

Kas sisse ostetud söötade kaudu võivad
resistentsed mikroobid või nende „osad“
levida? (5)

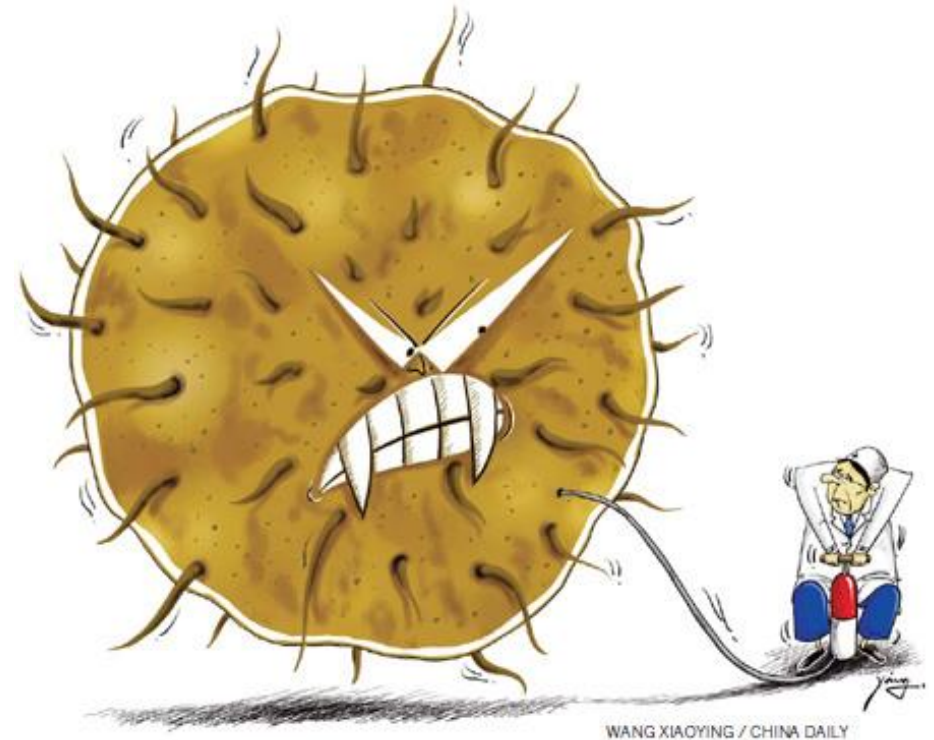


Mis on antibiootikumid? (1)

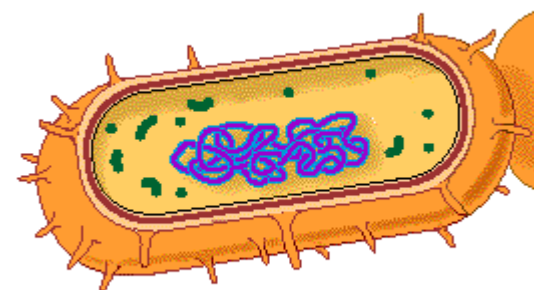
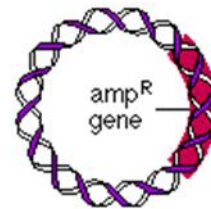
- Antibiootikumid on bakterivastase toimega ravimirühm, mida kasutatakse **bakterite poolt** põhjustatud nakkushaiguste raviks
- 1928 a. Fleming avastas penitsilliini
- 1940ndatest aastatest laialdane kasutamine meditsiinis, sünteetiline tootmine
- **Ei mõju** viirustesse, seentesse

Bakteri antibiootikumiresistentsus (1)-(2)

- Võib olla **kaasasündinud** teatud antibiootikumi vastu (*E. coli* vs penitsilliin)
- Antibiootikumi mõjul tekib patogeensetes mikroorganismides **vastumõju**, sest mikroobidel on geneetiline võime mutatsiooni teel muutuda resistentseks neid kahjustava antibiootikumi suhtes
- Resistentsed “mutantmikroobid” jagavad resistentsust sisaldavaid geene samast liigist järgmistele bakteripõlvkondadele, kuid ka teistele soovijatele

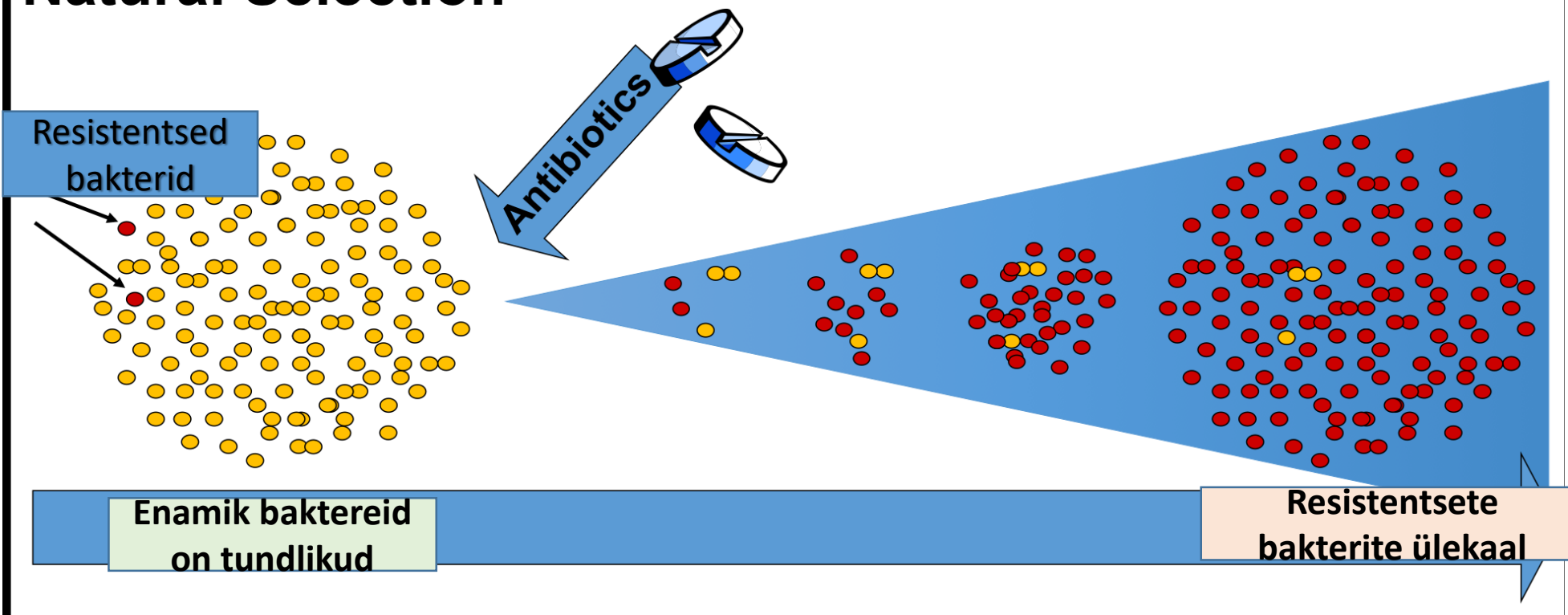


RESISTENTSUSE ARENEMINE.
Omandatud resistentsus



Ampicillin-sensitive *E. coli* cell

Natural Selection



Antibiootikumide “ajajoon” (1)

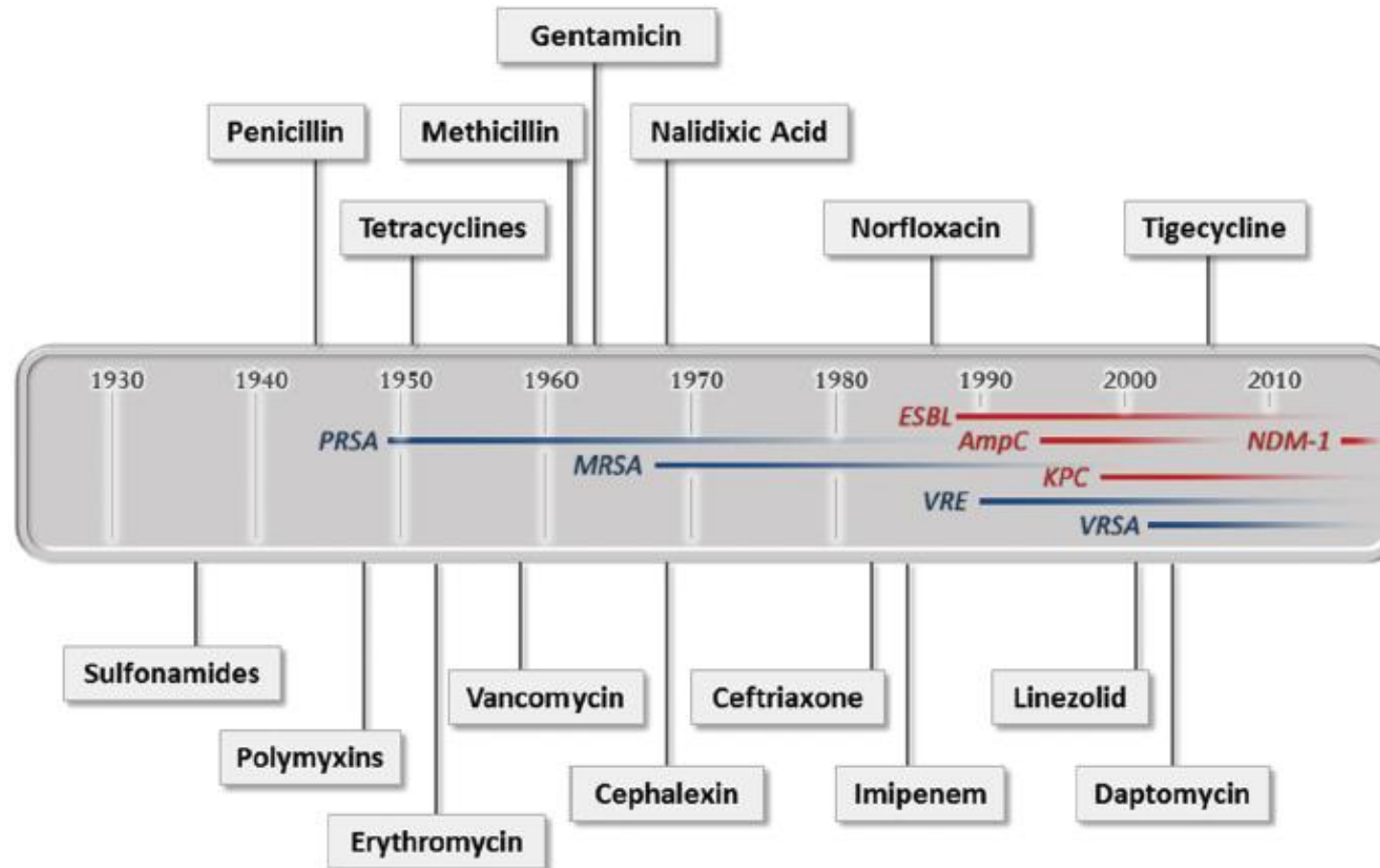
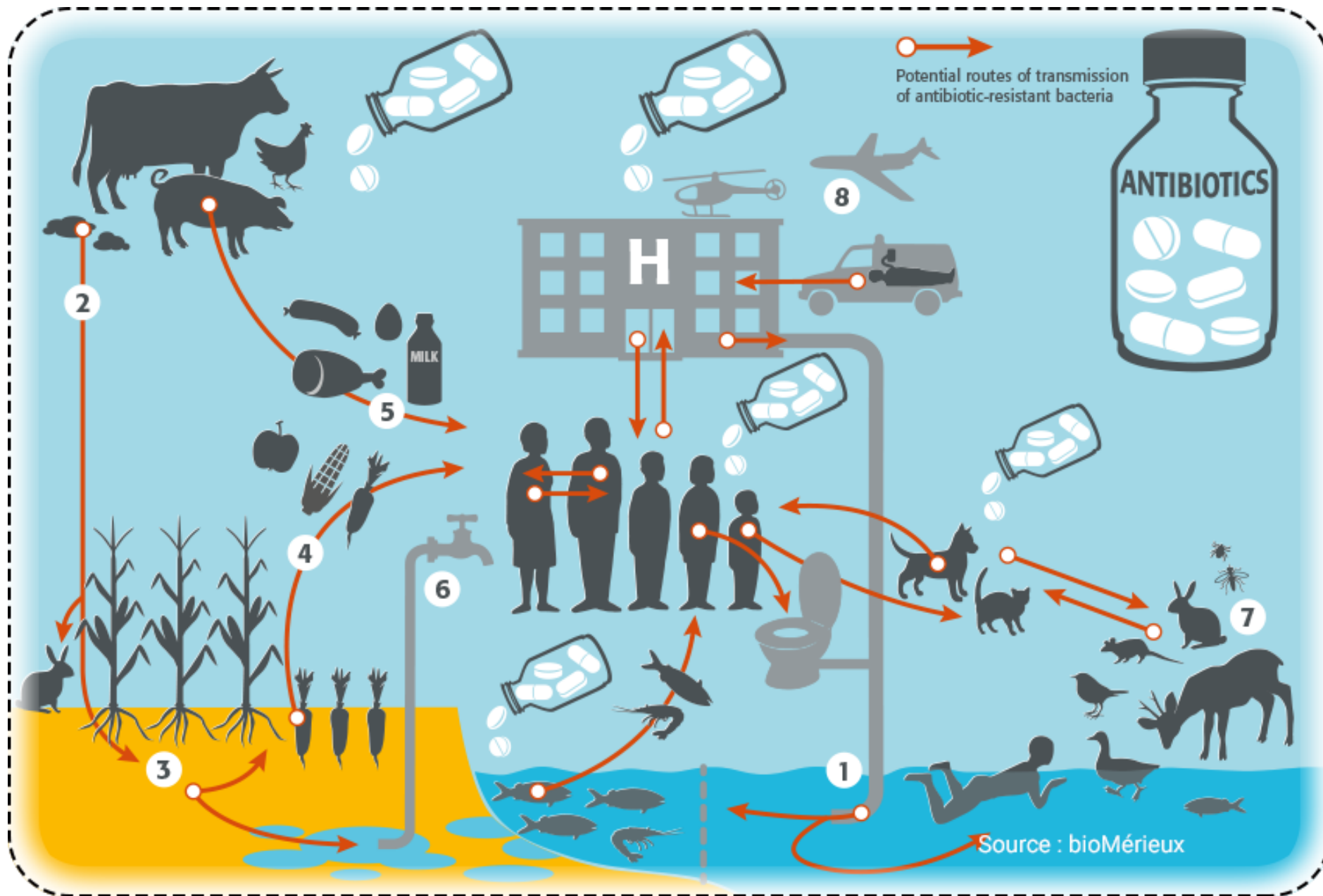


Figure 1. Antibiotic timeline. This timeline indicates the approximate dates that the major antibiotic classes or important antibiotics of each class were introduced into clinical use. The dates that resistant organisms were identified are shown in the centre of the timeline. Abbreviations: AmpC, AmpC-producing Enterobacteriaceae; ESBL, extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NDM-1, New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing Enterobacteriaceae; PRSA, penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; VRSA, vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*.



Täiskasvanud loom

Kliiniline udarapõletik
Varjatud udarapõletik
Emakapõletik
Sõrahaigused
Kõhulahtisus
Kopsupõletik
Isutus ja palavik

M. haemolytica
P. multocida
M. bovis
Histophilus somni

E. coli
T. pyogenes

Vasikad
Kopsupõletik
Septitseemia
(nabapõletik,
liigestepõletik
Kõhulahtisus

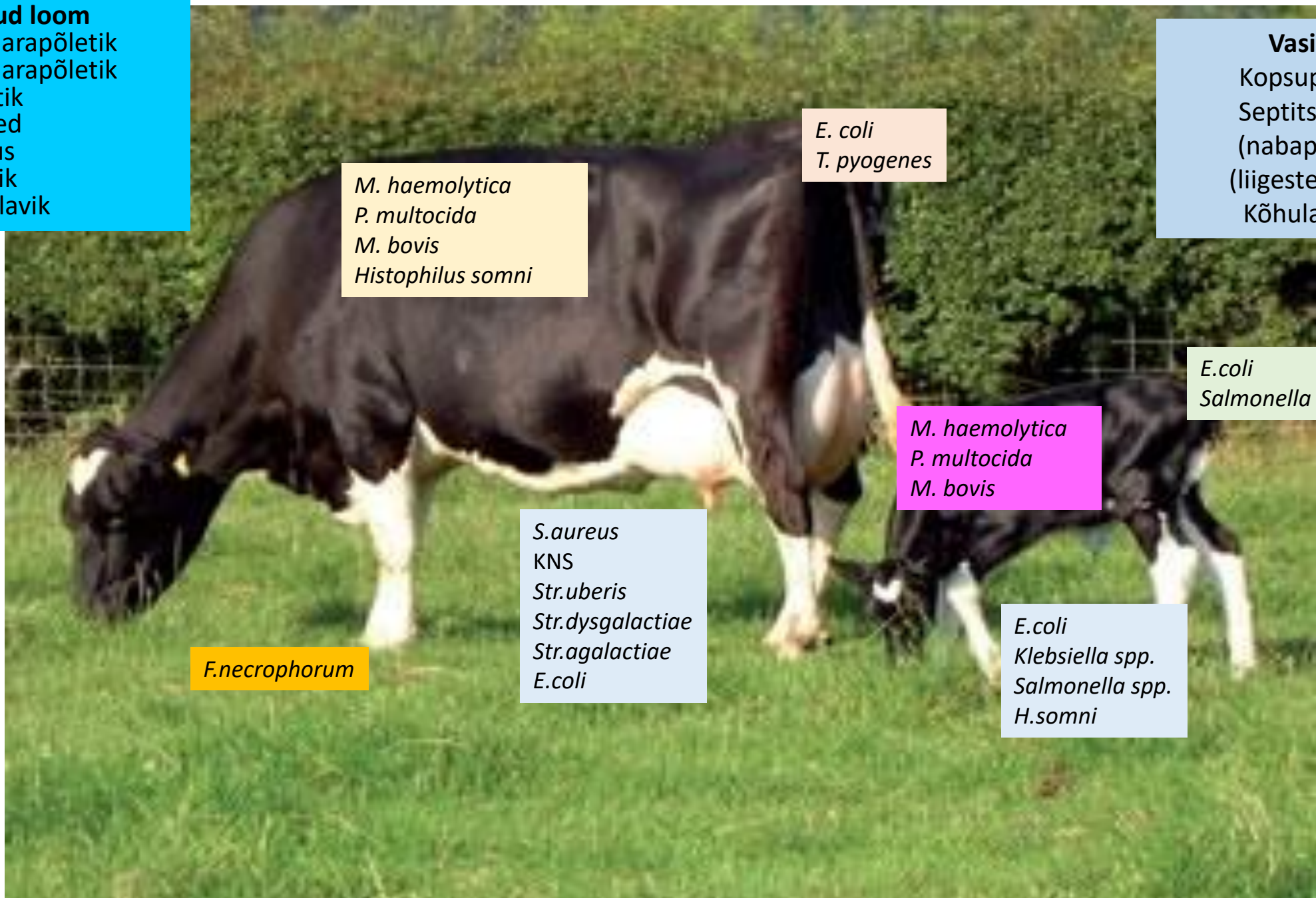
E. coli
Salmonella spp.

M. haemolytica
P. multocida
M. bovis

F. necrophorum

S. aureus
KNS
Str. uberis
Str. dysgalactiae
Str. agalactiae
E. coli

E. coli
Klebsiella spp.
Salmonella spp.
H. somni



Penitsilliinid, amoksitsilliin

benetamiinpenitsilliin
bensatiinbensüülpenitsilliin
bensüülpenitsilliin
kloksatsilliin
naftsilliin
penetamaathüdrojodiid
Prokaiinbensüülpenitsilliin
Amoksitsilliin ○
Ampitsilliin

Aminoglükosiidid

dihüdrostreptomütsiin
gentamütsiin
framütsetiin
kanamütsiin
neomütsiin
streptomütsiin
Spektinomütsiin ○

Tetratsükliinid

Doksütsükliin ○
Kloortetratsükliin
Oksütetratsükliin ○
tetratsükliin

Fluorokinoloonid

danofloksatsiin
Enrofloksatsiin ○
marbofloksatsiin

Sulfa/trimeptoprim ○

Makroliidid

gamitromütsiin
spiramütsiin
tildipiroosiin
tilmikosiin
tulatomütsiin
Tülosiin ○
Tülvalosiin ○

1.põlvkonna tsefalosporiinid

tsefaleksiin
tsefalonium
tsefapiriin
tsefatsetriil

3.-4. põlvkonna tsefalosporiinid

Tseftiofuur
Tsefkinoom

Teised antibiootikumid

batsitratsiin
rifaksimiin
novobiotsiin
Paromomütsiin ○

Linkosamiidid

klindamütsiin
linkomütsiin ○
pirlimütsiin

Amfenikoolid

florfenikool
tiamfenikool

Polümüksiinid

Kolistiin ○

Veterinaarias kasutatavate antibiootikumide jaotus

2005 aastal kategoriseeris WHO antibiootikumid vastavalt nende olulisusele **inimeste bakternakkuste** raviks:

- kriitilise tähtsusega (*ingl. k. critically important*) CIA; HPCIA
- kõrge tähtsusega (*ingl. k. highly important*) HIA
- olulised (*ingl. k. important*) IA

2007 jaotab OIE veterinaarias kasutatavad antibiootikumid rühmadesse: VCIA VHIA ja VIA

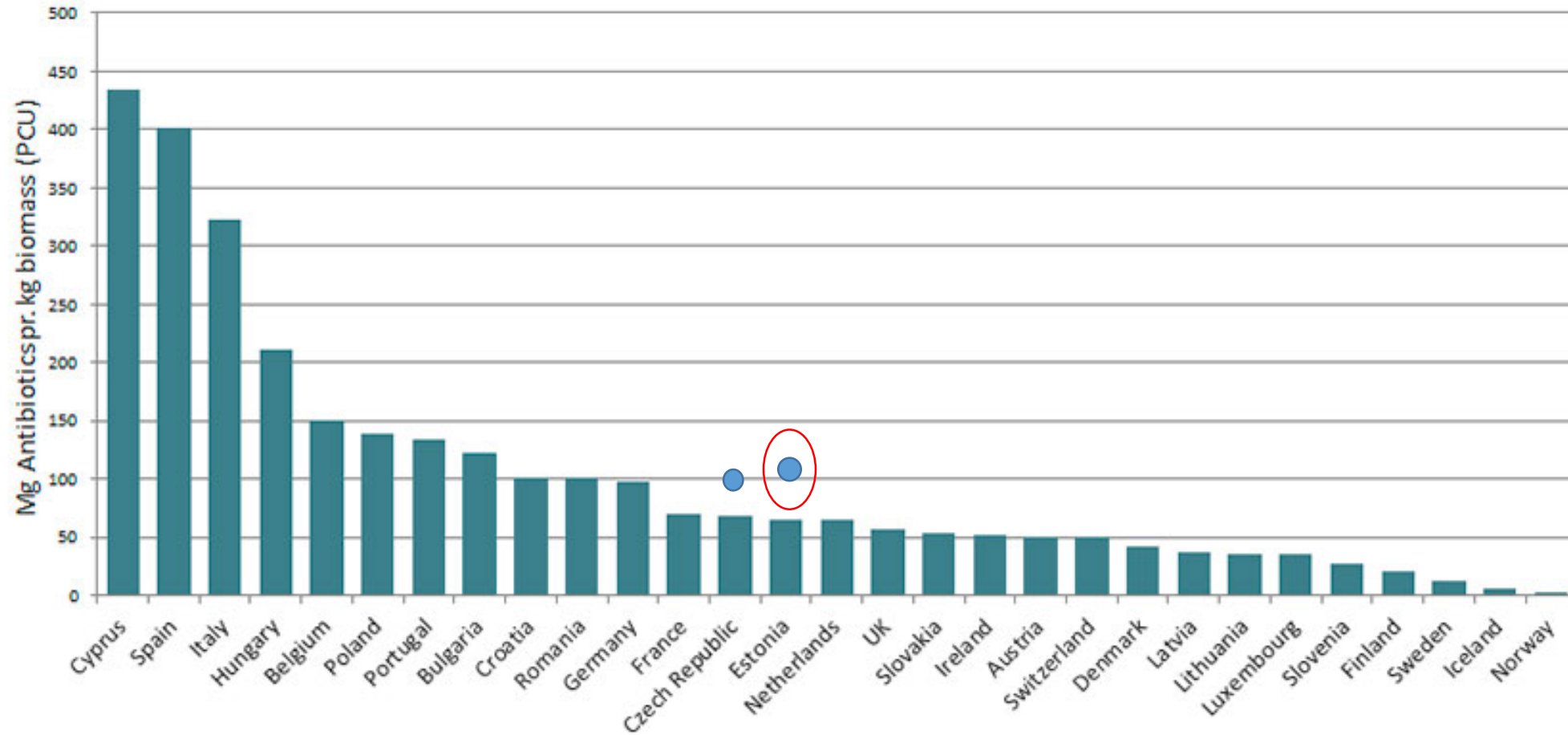
2014 hindab EMEA ekspert grupp nimetatud jaotusi ning teeb omapoolsed ettepanekud arvestades loomade antibiootikumiravist ja antibiootikumiresistentsusest tulenevaid riske **inimese tervisele** ning lähtub Euroopa riikide olukorrast. Kolm kategooriat- A, B, C, D

2017 uuendati antibiootikumide jaotust seoses **kolistiiniresistentsust** kodeeriva geen *mrc-1* üleilmse levikuga maailmas

Rahvusvaheliselt kokku lepitud (OIE, EMEA, WHO)

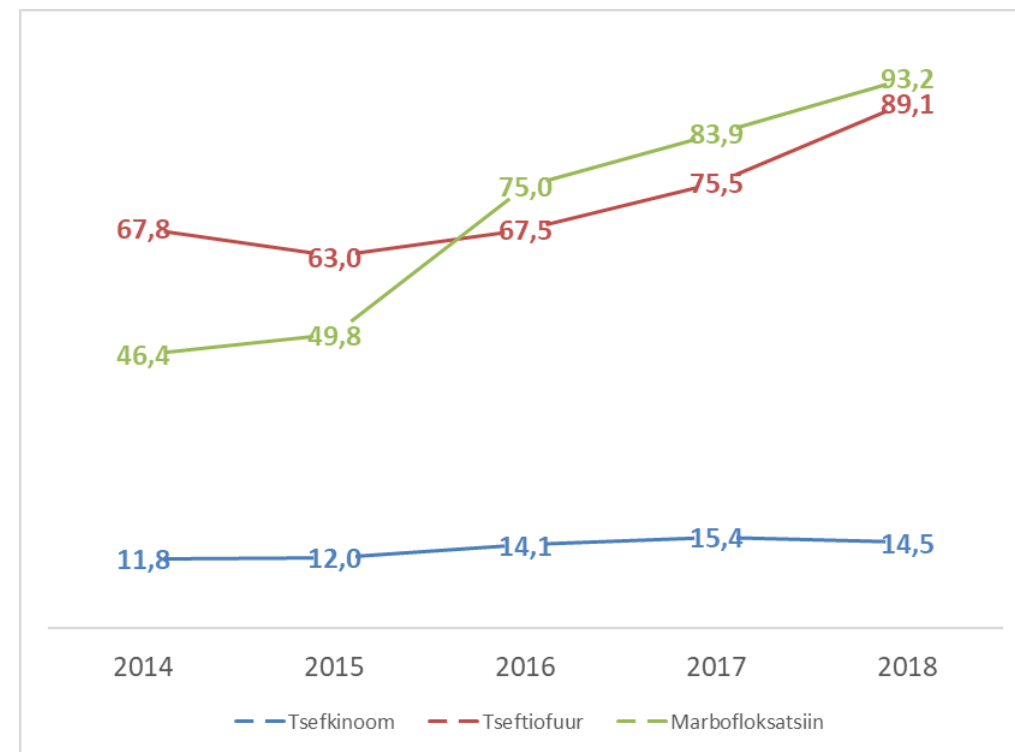
A kategooria Keelatud	B kategooria HCIA Piiratud	C kategooria Vältida	D kategooria Lubatud
Loomadel keelatud	Kinoloonid	Makroliidid	Penitsilliinid
	Kolistiin	Aminopenitsilliinid+ klavulaanhape	Tetratsükliinid
	3.-4. põlvkond tsefalosporiinid	Amfenikoolid	Aminopenitsilliinid
		1.-2.põlvkond tsefalosporiinid	Sulfa/ trimetoprim

Kas antibiootikumide (liig) kasutamine on Eestis probleem (3)

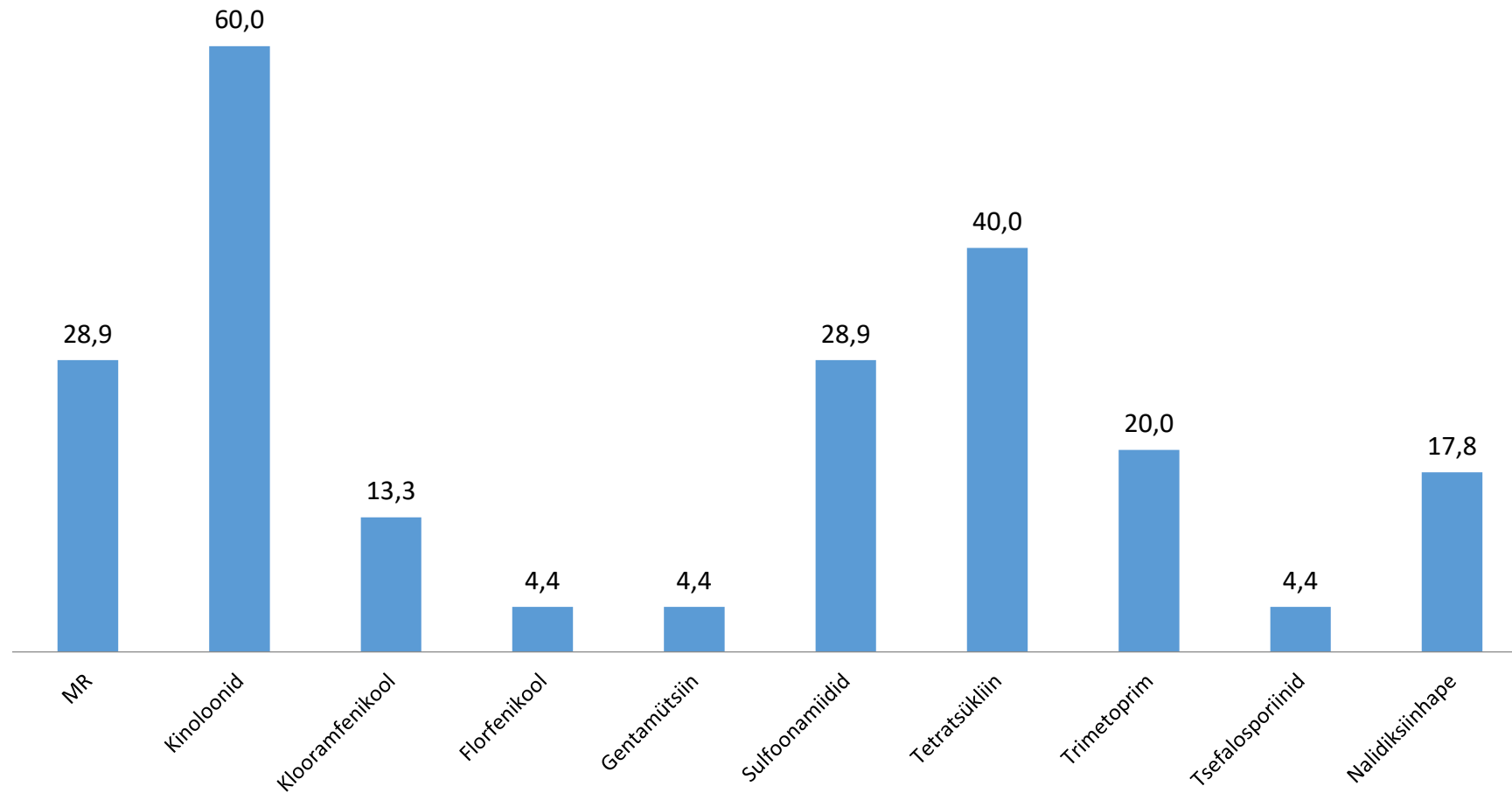


Kas antibiootikumide (liig) kasutamine on Eestis probleem (3) Reservantibiootikumide kasutamine HCIA

Figure 11. Spatial distribution of sales of 3rd- and 4th-generation cephalosporins for veterinary use, in mg/PCU, by country, for 2017



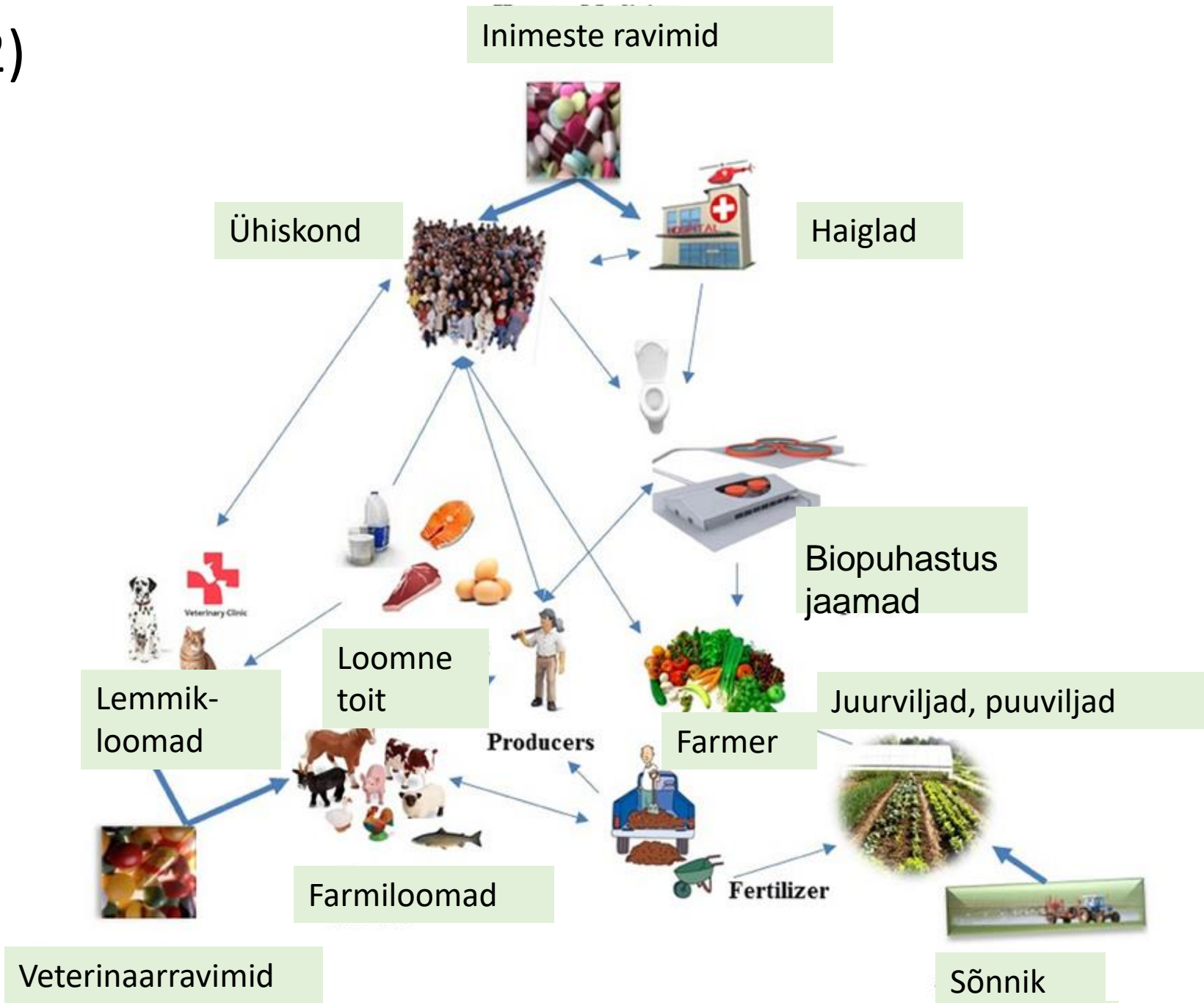
AMR osakaal (%) kliiniliselt terve vasikate koondroojaproovidest (n=45)
isoleeritud *E. coli* (3)



(3)

Propotion (%) of resistant <i>E. coli</i> isolates						
Antimicrobial	Cut-off values for resistance (mg/l)	Terved loomad		Haiged loomad		
		Lehmad (n = 171)	Sead (n = 120)	Lehmad (n = 63)	Sead (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	

(2)



Inimestele ja loomadele
ühised haigustekitajad

Salmonella spp.
Campylobacter spp.

Resistentsete mikroobide või
nende „osade“ ülekanne

MRSA CC389 isoleeritud
seafarmidest olid 98% farmeritest ja
10% nende pereliikmetest samuti
MRSA kandjad (Guny et al., 2009)

Kui üle 20% lihasvikatest olid MRSA
positiivsed, olid seda ka farmerid, kui
alla 20%, siis olid levimus farmerite
seas 1% (Graveland,
2010)

Sigalates töötavatel inimestel oli 5,6x
kõrgem risk omada ESBL-tootvaid
kolibaktereid võrreldes
tavapopulatsiooniga (Telling et al.
2020)

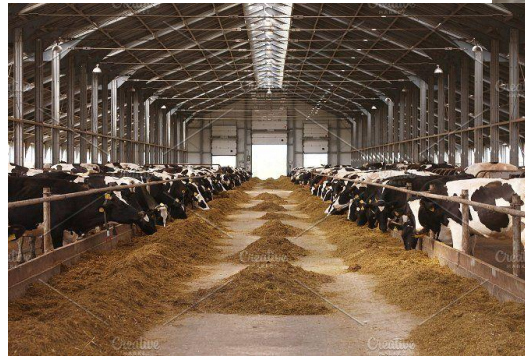
Loomasöödast tuleneda võiv risk?

Sisseostetud sööt on saastunud mikroobidega, kes kannavad antibiootikumiresistentsust või sööt sisaldab resistentsust kodeerivaid geene?

Farmis toodetud sööt, mis on saastunud farmiloomadelt pärit mikroobidega ja võib sisaldada resistentseid mikroobe või resistentsust kodeerivaid geene?



E.coli
Enterococcus spp.
Salmonella spp.



(5)

Spread of the MCR-1 Gene



Source: Robert Skov, Dominique Monnet, Eurosurveillance, March 3, 2016

Antibiootikumide kasutamine koos söödaga (4)

Antibiootikumide kasutamise ja mikroobide resistentsuse arenemise vahel on seos

AB kasutamine kasvustimulaatoritena on keelatud

- AB manustamine ravidooosist madalamal kontsentratsioonil kliiniliselt tervetele loomadele haigestumise ärahoidmiseks
- Mitme nädala jooksul
- Joogivee või söödaga

AB tohib kasutada ravi eesmärgil ja piiratult metafülaktikaks

- Haiguse kindlakstegemise järel
- Välja arvatatud ravimi kogus
- Ravikuuri pikkus (3-5 päeva)
- Suukaudne grupiravi on näidustatud **AINULT** siis, kui haigustekitaja on kindlaks tehtud, kuid siiski on esmane eelistus individuaalne ravi

Antibiootikumid= loomaarsti vastutus,
Karja hea management= loomaomaniku vastutus +
koostöö loomaarstiga

- Antibiootikume **tohib välja** kirjutada ja tellida ainult karja teenindav loomaarst
- Antibiootikumiravi **määrab** ainult loomaarst
- Antibiootikumiravi vajadust peab loomaarst **suutma põhjendada**
- Antibiootikumide kasutamise ja resistentsuse tekkimise vahel on tugev seos
- Vältida nende antibiootikumide kasutamist loomade haiguste ravis, mis on **kriitiliselt tähtsad inimmeditsiinis**
- **Antibiootikumid ei ole asendus**, kui loomad haigestuvad halbade pidamistingimuste, bioturvalisuse probleemide või karja kehva managemendi tõttu!

Täna tähelepanu eest!

