

Antibiootikumide vastutustundlik kasutamine

Birgit Aasmäe, PhD

Veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituut

Eesti Maaülikool



Euroopa Maaelu Arengu
Põllumajandusfond:
Euroopa investeeringud
maapiirkondadesse

Põllumajandusloomadel enamkasutatavad ravimid

- Antibiootikumid
- Vaktsiinid
- Parasiitidevastased ravimid
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (e. NSAID, klassikalised esindajad loomadel nt ketoprofeen, inimestel aspiriin, paratsetamool, jt).

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.
- Mikroobide ülekandumine:
 - Loomalt inimesele, inimeselt loomale otse ja keskkonna ning toidu vahendusel

AB ravi ebaõnnestumise sagedased põhjused

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

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.

Ajaloost

- Resistentsuse olemasolu ei ole midagi ennekuulmatut.
- Sir Alexander Fleming avastas penitsilliini 1928, kui nägi, et agarplaadil mingi kontaminant (seen) on pärssinud *Staphylococcus aureus*'e kasvu.
- Penitsilliini kasutamine ravimina algas 1940.
- Juba 1945 hoiatas Fleming, et mitteasjakohane penitsilliini kasutamine võib tekitada resistentseid bakterite "mutantvorme".
- Mõned aastad hiljem dokumenteeritud, et üle 50% *Staph. aureus* tüvede resistentsed penitsilliinile.

Resistentsuse geenide tõenäoline päritolu I

- Resistentsuse geenid ja ülekandemehhanismid eksisteerisid ammu enne ravimite kasutuselevõttu.
- Antibiootikumiresistentseid baktereid ja resistentsuse determinante on leitud Arktika jääs ja ajalooliste väljakaevamiste käigus.
- Ühe teooria kohaselt pärinevad resistentsuse mehhanismid antibiootikume tootvatelt bakteritelt ja olid mõeldud nende bakterite kaitseks nende endi antibiootikumide eest.

Resistentsuse geenide tõenäoline päritolu II

- Teise teooria kohaselt on resistentsuse geenid algselt mõeldud kaitsma bakterit mitteantibiootiliste ainete eest (looduslikud ained), samuti osalesid ainevahetuses.
- Resistentsuse geenide reservuaar on looduses eri mikroobides kogu aeg olemas ja antakse ühtedelt mikroobidelt teistele üle, sealhulgas ka patogeenidele.
- Seega, resistentsus ei ole ainult inim- ja veterinaarmeditsiini puudutav probleem, see hõlmab ka keskkonda, toitu jm, nn „üks tervis“ (one health) küsimus.

Resistentsuse liigid

- Loomulik resistentsus
- Omandatud resistentsus
- Mutatsiooni resistentsus
- Ristresistentsus

Loomulik resistentsus

- Tavaliselt seotud mikroobi üldise füsioloogia ja anatoomiaga.
 - Bakteril puudub antibiootikumiga seonduv sihtpunkt
 - Antibiootikum ei suuda läbida rakumembraani
 - Spetsiaalsed väljavoolusüsteemid, mis nõ pumpavad antibiootikumi rakust välja (efflux system)

Loomulik resistentsus

- Näiteks:
 - Paljud gramnegatiivsed mikroobid resistentsed beetalaktaamide suhtes
 - AB ei läbi mikroobi rakumembraani
 - Mikroobidel vähe penitsilliini siduvaid proteiine („kinnituskohti“)
 - Mikroobid toodavad beetalaktmaasensüüme (*S. Aureus*)
 - Streptokokkidel loomulik „barjäär“ aminoglükosiidide suhtes
 - Gramnegatiivsed aeroobid reeglina resistentsed rifampiini suhtes – rifampiini toimekoht rakus sees, ei läbi membraani
 - Mükoplasmad resistentsed beetalaktaamide suhtes

Omandatud resistentsus

- Omandatud resistentsuse korral:
 - Muteerunud geenid kaasatakse normaalsesse protsessidesse bakterirakus
 - Resistentsuse geenid omandatakse teistelt bakteritelt või keskkonnast
 - Mõlemad variandid üheaegselt
 - Resistentsus kujuneb AB-ga kokkupuutel, ellu jäävad resistentsuse mehhanismi välja kujundanud bakterid
 - Resistentsed mikroobid püsivad loomas (inimeses) ja keskkonnas

Mutatsiooniresistentsus

- Mutatsiooniresistentsuse korral tekivad mingit kindlat antibiootikumitundlikkust kontrolliva kromosoomi spontaansed mutatsioonid, kandub ühelt bakterilt teisele vertikaalselt (järgmisele põlvkonnale).
- Tekib nõ loomuliku resistentsuse üleproduktsioon.
- Mutatsioonid ise tekivad suhteliselt harva, kuid bakterite ülihea paljunemisvõime tõttu suureneb resistentsete bakterite arv pärast mutatsiooni tekkimist väga kiiresti.

Ristresistentsus

- Ühe AB suhtes resistentsed mikroobid võivad olla resistentsed ka teise AB suhtes, millel on sama toimemehhanism või sama kinnitumiskoht (nt penitsilliinid ja tsefalosporiinid).
- Reeglina sama rühma AB vahel, mõnikord seletamatu põhjus.

Resistentsuse ülekandumise mehhanismid

Võimalik nii vertikaalne (ühelt bakteripõlvkonnalt teisele) kui

horisontaalne ülekanne (ühelt bakteriliigilt teisele, keskkonnast bakterile jne).

Resistentsuse horisontaalse ülekandumise mehhanismid

- Konjugatsioon – plasmiidide ülekandumine ühelt bakterilt teisele „paaritumislaadse protsessi“ käigus (*mating-like process*).
- Transduktsioon – DNA ülekanne ühelt bakterilt teisele bakteriofaagide (kõige sagedamini viiruste, nn „vektorite“) vahendusel.
- Transformatsioon – katteta („palja“) DNA nn „üleskorjamine“ keskkonnast või DNA otsene ülekanne ühelt bakterilt teisele.

Resistentsuse ülekandumises osalevad struktuurid

- Plasmiidid
- Transposoonid
- Integroonid

Plasmiidid

- Kõige sagedamini ja kõige efektiivsemalt vahendavad resistentsuse ülekannet, omandatud resistentsuse peamine ülekandemehhanism.
- Ekstrakromosomaalsed, isepaljunevad geneetilised elemendid.
- Ei ole bakteri elutegevuseks vajalikud, aga kannavad geene, mis annavad bakterile ellujäämiseks eelised – nt antibiootikumiresistentsuse geene.
- Kanduvad üle nii patogeenide kui normaalmikrofloora vahel, nii vertikaalselt kui horisontaalselt, võivad tekitada resistentsuse loomal mõne päevaga.

Transposoonid

- Transposoonid („hüppavad geenid“) - spetsiifilised DNA fragmendid, geneetilised elemendid.
- Ei paljune ise, aga liiguvad bakteriraku kromosoomis või genoomis ühest kohast teise.
- Võivad nõ hüpata kromosoomist plasmidi, ühest plasmidist teise ja kromosoomi tagasi, soodustavad resistentsete geenikombinatsioonide kujunemist.

Integroonid

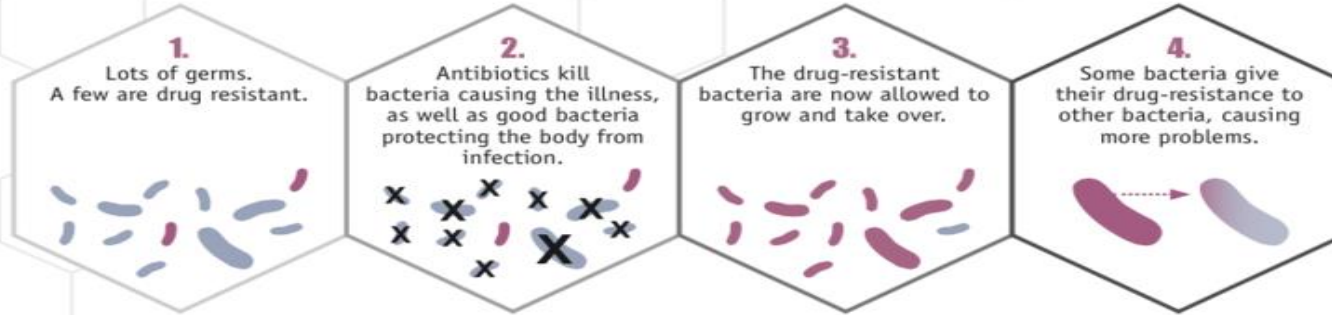
- Kodeerivad samuti resistentsuse geene.
- Tavaliselt transposoonide koostisosad.
- Ise ei liigu, aga kodeerivad mehhanisme, mis korjavad üles või nõ lõikavad bakteri küljest lahti resistentsuse geene, seeläbi soodustavad resistentsuse geenide horisontaalset ülekannet.

Mikroobide resistentsuse uurimise tähtsus

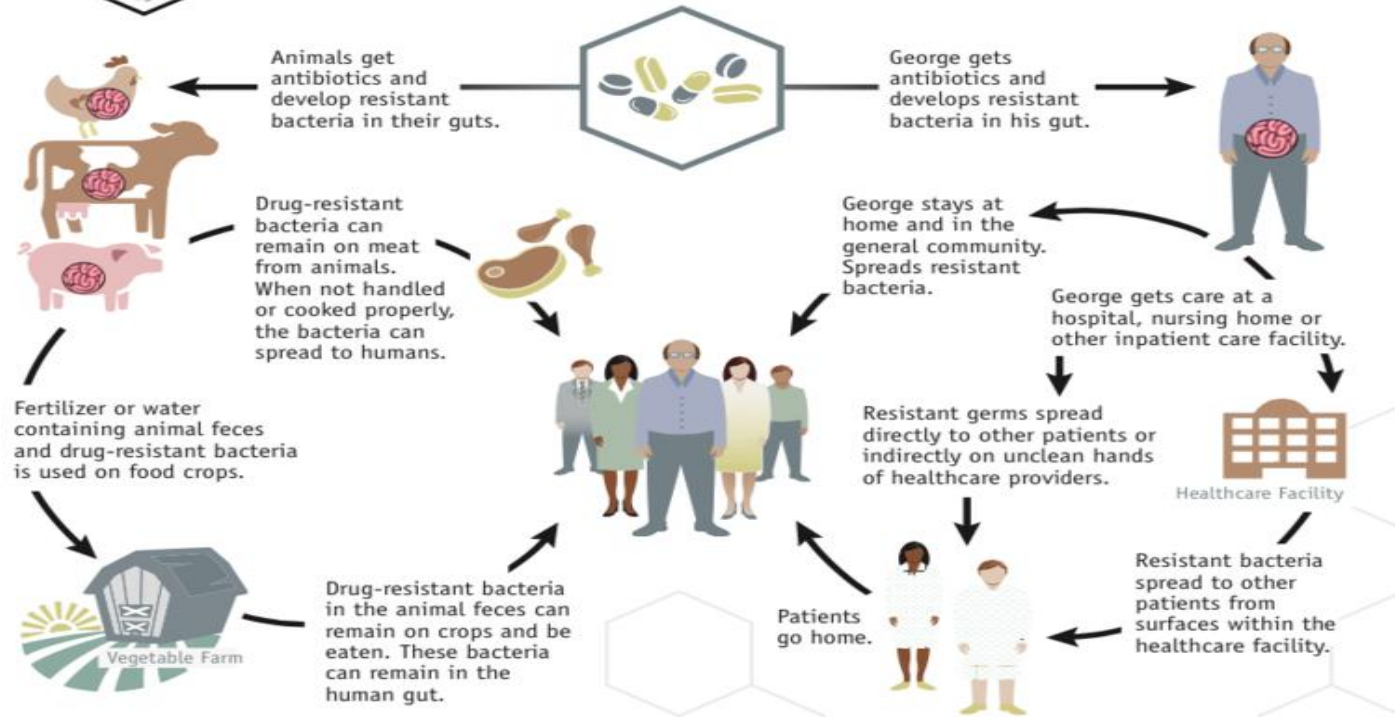
- On tarvis teada resistentsuse hetkeolukorda, et planeerida ravimite kasutamist karjas (sama ka inimmeditsiinis).
- Resistentsed bakterid ja resistentsust kandvad geenid tsirkuleerivad pinnases, taimedes, loomades, toidus.
- Levivad otsesekontakti kaudu, söödaga, toiduga (veega), loomade müügi vahendusel.
- Ülekanne loomalt inimesele ja inimeselt loomale.



How Antibiotic Resistance Happens



Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



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

Loomade mikroobide resistentsus Eestis

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

Stafülokokid

- Normaalmikrofloora osa limaskestadel, nahal, aga ka mastiiditekitaja lehmadel, nahapõletiku tekitaja koertel
- Resistentsuse aspektist on tähtsaimad metitsilliin-resistentsed stafülokokid (MRS). MRS on lisaks enamikele beetalaktaamidele resistentsed ka penitsillinaas-resistentsete penitsilliinide (metitsilliin, oksatsilliin) suhtes.
- MRS raviks ei saa kasutada tsefalosporiine, karbapeneeme ja beetalaktaamide + beetalaktamaasi inhibiitorite kombinatsioone. MRS tüved on tihti multiresistentsed, mis tähendab samaaegset resistentsust nii beetalaktaamide kui ka näiteks fluorokinoloonide, aminoglükosiidide, tetratsükliinide jt. suhtes.

E. coli

- Kuulub inimestel ja loomadel seedekulgla normaalse mikrofloora hulka. Võib põhjustada põllumajandusloomadel neonataalinfektsioone, kliinilist mastiiti, väikloomadel urogenitaaltrakti põletikke.
- *E. coli* olulisim probleem ravimresistentsuse vallas on tundlikkuse langus beetalaktaamide suhtes. β -laktamaasi produktsiooni määravate geenide muteerumise tulemusena on osa *E. coli*'sid hakanud produtseerima nn. laiendatud toimega beetalaktamaase – ESBL (extended-spectrum β -laktamases). Nende omapäraks on võime lagundada III põlvkonna tsefalosporiine ja monobaktaame.
- Kinnitust on leidnud sarnased *E. coli* resistentsusgeenid loomadel ja inimesel, mis viitab bakteri zoonootilisele tagapõhjale. Või on resistentsus pärit inimeselt???

Soole normaalmikrofloora

- *E.coli*, soolestiku enterokokid (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*).
- Enamik seedetrakti normaalmikrofloorast ei muutu kunagi haigustekitajateks, kuid nad võivad kujutada endast resistentsuse geenide reservuaari ning anda vastavat infot edasi bakteritele, mis on haigustekitajad nii loomadel kui inimestel.

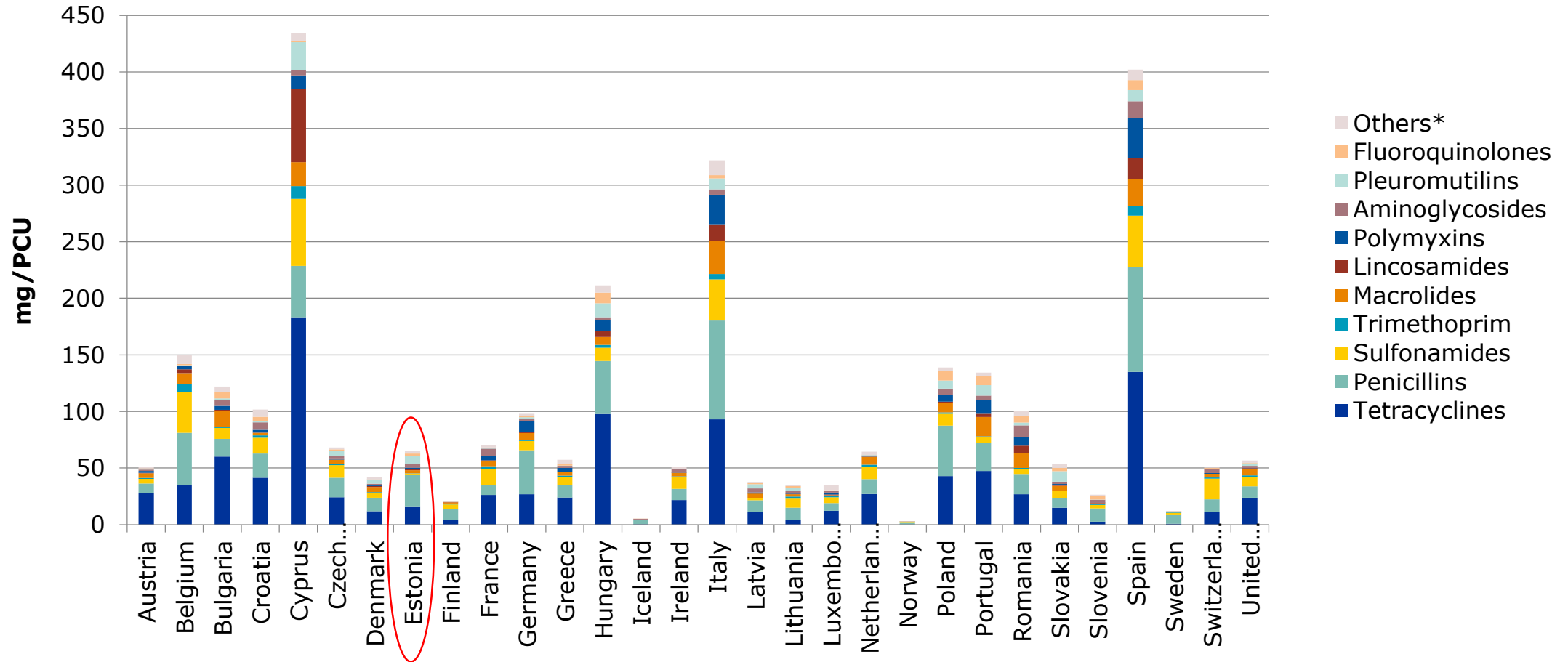
Uuringu tulemused

- Tervetelt loomadelt isoleeritud *E. coli* tüved ei olnud väga resistentsed, pigem loomulik resistentsus (sigadelt isoleeritud tüved siiski suurema resistentsusega, resistentsus peamiselt aminoglükosiidide, tetratsükliini ning sulfoonamiidide/ trimetoprimi suhtes).
- Haiguseid põhjustavad *E. coli* tüved olid enim resistentsed ampitsilliinile, streptomütsiinile, tetratsükliinile, sulfoonamiidele ja trimetoprimile. Palju multiresistentseid tüvesid (resistentsus rohkem kui 3 AB suhtes).
- Viitab AB ebaratsionaalsele kasutamisele loomadel!!!

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.

Antibiootikumide müük toiduloomade tarbeks, ESVAC raporti põhjal (2019)



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 dapsona		Other cephalosporins and penems (ATC code J01DI), including combinations of 3rd-generation cephalosporins with beta lactamase inhibitors ceftobiprole ceftaroline ceftolozane-tazobactam faropenem	
		Streptogramins pristinamycin virginiamycin			

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

Nitroimidazoles

metronidazole

Steroid antibacterials

fusidic acid

Nitrofuran derivatives

furaltadone
furazolidone

PRUDENCE

Klasside (kategooriate) tõlgendus

- **Klass A (“Avoid”): Ei kasutada 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 manustamist
 - Vältida pikki ravikuure
 - Rühmaravi ainult siis, kui individuaalne ravi ei ole võimalik

Antibiootikumide kasutamine veterinaarmeditsiinis Eestis

	Müüdnud kogus (grammides)								
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Aminoglükosiidid	781 948	780 004	813 162	899 478	549 235	408 401	438 665	472 572	407 407
Amfenikoolid	17 104	20 640	41 030	52 275	39 195	40 750	55 490	56 341	48 957
Fluorokinoloonid	248 531	128 401	202 448	201 013	225 059	148 513	150 700	143 265	131 559
Linkosamiidid	122 410	146 677	208 437	301 812	97 867	33 608	53 982	78 274	66 369
Makroliidid	303 264	463 463	465 627	584 247	348 656	266 753	239 927	349 435	215 502
Penitsilliinid ja penitsilliinide kombinatsioonid	3 393 248	2 710 632	3 543 896	3 153 837	3 613 840	3 683 293	2 485 167	2 158 519	1 824 013
Pleuromutiliinid	312 814	457 141	416 503	1 479 775	753 881	589 362	564 736	856 382	955 560
Polümüksiinid	424 892	540 080	697 311	397 520	136 601	82 860	109 438	82 966	43 663
Sulfoonamiidide ja trimetoprimi kombinatsioonid	737 440	140 082	296 622	207 090	118 315	200 942	405 311	440 208	651 287
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	1 861 625
Tsefalosporiinid 1. ja 2. põlvkond	102 565	119 070	94 157	85 994	80 076	77 977	68 986	62 196	55 464
Tsefalosporiinid 3. ja 4. põlvkond	58 337	70 970	80 444	80 086	75 512	82 211	91 503	104 144	88 079
Teised antibiootikumid ja antibakteriaalsed ained	20 169	20 909	36 002	178 583	293 967	434 827	591 573	655 554	819 276
KOKKU	7 708 403	7 404 223	8 661 259	9 845 251	8 364 390	7 882 310	6 930 828	6 855 352	7 168 761

3. ja 4. põlvkonna tsefalosporiinide kasutamine EU riikides

Eesti juhib!
Kõige
ebameeldivam
esikoht...



Väljavõte AB müüginumbritest

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<u>Teised antibiootikumid ja antibakteriaalsed ained</u>	<u>20 169</u>	<u>20 909</u>	<u>36 002</u>	<u>178 583</u>	<u>293 967</u>	<u>434 827</u>	<u>591 573</u>	<u>655 554</u>	<u>819 276</u>
Batsitratsiin	1	1	4	4	0	1	2	0	4
Fluniksiin	18	17	0	0	0	0	0	0	0
Fusidiinhape	90	101	105	113	113	208	91	199	210
Metronidasool	2 420	2 486	2 763	2 945	3 127	3 296	2 774	2 939	2 425
Monensiin	0	0	14 580	153 479	260 431	382 482	526 176	546 005	709 236
Novobiotsiin	2 688	4 856	3 968	5 808	6 112	8 224	9 872	9 488	4 392
Nüstatiin	2 181	1 732	2 281	2 288	2 387	2 266	1 994	1 780	715
Paromomütsiin	0	0	0	0	11 900	29 680	42 770	87 378	96 005
Rifaksimiin	12 771	11 717	12 300	13 946	9 898	8 670	7 894	7 766	6 290

Eestis puudub informatsioon antibiootikumide kasutamise kohta loomaliigiti.

Üks ravim registreeritud kasutamiseks mitmele loomaliigile, täpselt kasutusala jagunemist ei tea.

Ilma selle infota ei ole võimalik analüüsida seoseid antibiootikumide kasutamise ja resistentsuse kujunemise vahel.

Gram-positiivset mikrofloorat mõjutavad antibiootikumid

- **Penitsilliinid ja tsefalosporiinid, ka karbapeneemid ja monobaktaamid – beetalaktaamantibiootikumid.** Sisaldavad beetalaktaamtuuma, keemiliselt sarnased.
- Makroliidid
- Linkosamiidid
- Pleuromutiliinid, glükopeptiidid, streptogramiinid.

Penitsilliinid, klassifikatsioon

Looduslikud

Bensüülpenitsilliin e Pen G, produtseeritakse pärmseente poolt. Suukaudsel manustamisel lammutuvad maohappe toimele kiiresti.

Happekindlad penitsilliinid

Fenoksümetüülpenitsilliin e Pen V, saab manustada ka suu kaudu.

Penitsillinaasresistentsed penitsilliinid

Oksatsilliin, kloksatsilliin, naftsilliin jm

Laia (laiendatud) toimespektriga sünteetilised penitsilliinid

Aminobensüülpenitsilliinid: ampitsilliin, amoksitsilliin.

- **Sünteetilised laia (laiendatud) toimega penitsilliinid**
 - **Amidopenitsilliinid:** mecillinam
 - **Pseudominase vastased penitsilliinid:**
 - **Karboksüpenitsilliinid:** karpenitsilliin, ticarcillin
 - **Ureidopenitsilliinid:** azlotsilliin, mezlotsilliin, piperatsilliin.
- Sellel slaidil nimetatud toimeained jätta
humaanmeditsiini tarbeks!

Penitsilliinide toimespekter I

Looduslikud penitsilliinid: Streptokokid, penitsillinaasi mittetootvad stafülokokid, mõned G+ ja G- batsilid, nt *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*.

Anaeroobid: *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* (mõned tüved), *Clostridium*.

Spiroheedid: *Leptospira*, *Borrelia*.

Aminopenitsilliinid: Toimivad, kui looduslike suhtes resistentsus. Lisaks mõned enterobakterid (*E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*).

Penitsilliinide toimespekter II

- **Penitsillinaasresistentsed penitsilliinid:** Staph. aureus b+, mõned G+ ja G- bakterid ja spiroheedid. Üldiselt vähemefektiivsed kui teised penitsilliinid.
- **Laiendatud spektriga penitsilliinid:** enterobakterid, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Klebsiella*. Teiste bakterite suhtes vähemefektiivsed kui teised penitsilliinid.

Penitsilliinide kasutamine

- **Penitsilliinid alati esimene valik, kui mikroob on tundlik penitsilliinide suhtes!**
- Alustada algusest – kui mikroob tundlik bensüülpenitsilliini suhtes, on bensüülpenitsilliin esimene valik. Kui bensüülpenitsilliini suhtes resistentne, aga laiemas toimespektriga penitsilliini (nt amoksitsilliini) suhtes tundlik, on amoksitsilliin esimene valik.

Tsefalosporiinid

- Poolsünteetilised antibiootikumid, keemiliselt sarnased penitsilliinidele.
- Vastavalt toimespektrile ja farmakokineetilistele erinevustele jagatakse viide põlvkonda, lisaks mõned põlvkonnavälised toimeained.

Tsefalosporiinide põlvkonnad

- **Esimese põlvkonna** tsefalosporiinid on kitsa toimespektriga, toimivad peamiselt G+ mikroobidesse. Tsefalotiin, tsefaleksiin, tsefaloridiin.
- Teise ja kolmanda ja neljanda põlvkonna esindajad laia toimespektriga, toimivad G+ kokkidesse ja enamikesse G- mikroobidesse.
- **Teine põlvkond:** tsefuroksiim, tsefamandool, tseftoksitiin.
- **Kolmas põlvkond:** tseftriaksoon, tsefotaksiim, tsefaperasoon, tseftasidiim.
- **Neljas põlvkond:** tsefkvinoom
- **Viies põlvkond:** tseftobiprool, tseftaroliin (ei kasutata veterinaarias)
- Mõned toimeained nn põlvkonnavälised.

Tsefalosporiinide kasutamine

- **Reegel (kinnitatud ka mitmete EU tasemel juhenditega):
tsefalosporiinid ei tohiks mitte kunagi olla rutiinselt esimene valik!**
- Vältida veterinaarmeditsiinis tsefalosporiinide kasutamist! Erandjuhul kasutada ainult esimese või teise põlvkonna tsefalosporiine.
- Tsefalosporiinid on humaanmeditsiinis vajalikud mitmete eriti raskete infektsioonide (nt tuberkuloos) ravis, ei ole mõistlik veterinaarmeditsiinis kasutamisega kujundada laiapõhjalist resistentsust.

Teised beetalaktaamantibiootikumid – beetalaktamaasi inhibiitorid

- Klavulaanhape (peamiselt kasutatav)
- Sulbaktaam
- Tasobaktaam
- Väikese antibakteriaalse aktiivsusega, inaktiveerivad penitsilliine lagundava ensüümi beetalaktamaasi. Kasutatakse kombinatsioonis beetalaktaamantibiootikumidega (amoksitsilliin+klavulaanhape).
- **Uue antibiootikumide klassifikatsiooni järgi tuleks laiatoimelise penitsilliini ja beetalaktamaasi inhibiitori kombinatsiooni kasutamist loomadel vältida!**

Karbapeneemid (beetalaktaamid)

- Imipeneem, meropeneem, biapeneem.
- Toimivad peaaegu kõigi kliiniliselt oluliste aeroobsete ja anaeroobsete grampositiivsete ja gramnegatiivsete kokkide ja kepikeste vastu.
- Saab kasutada koertel ja kassidel, kuid nende **kasutamine veterinaarmeditsiinis peaks olema nii vähene kui võimalik!**

Monobaktaamid (beetalaktaamid)

- Aztreonaam.
- Kasutatakse inimestel paljude gramnegatiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide korral.
- Veterinaarmeditsiinis kasutatakse harva, **kasutada nii vähe kui võimalik!**

Makroliidid (mitte-beetalaktaamid)

- Esindajad erütromütsiin, tülosiin, spiramütsiin, tilmükosiin, tulatromütsiin, gamitromütsin, tülvalosiin.
- Keerulise keemilise struktuuriga, toimivad paljudesse G+ mikroobidesse, mõnedesse *Listeria* tüvedesse.
- **Kasutatakse erandjuhul siis, kui mikroob resistentne beetalaktaamidele, mitte esimese valikuna!**
- Bakteriostaatilised, suurtes kontsentratsioonides bakteritsiidsed.

Uuema põlvkonna makroliidid

- Roksitromütsiin, diritromütsiin, claritromütsiin, azitromütsiin.
- Happekindlad, ei tekita eriti seedetrakti kõrvaltoimeid, parem biosaadavus suukaudse manustamise järel, pikem poolestusaeg, suurem kontsentratsioon kudedes.
- Siiski veterinaarmeditsiinis vähe kasutusel (koerad, kassid, varsad),
kasutada nii vähe kui võimalik!

Ketoliidid

- Poolsünteetilised uued makroliidid: telitromütsiin, tsetromütsiin.
- Suukaudseks manustamiseks.
- Toimespekter teiste uute makroliididega sarnane.
- Kasutatakse inimestel (peamiselt).

Linkosamiidid (mitte-beetalaktaamid)

- Keemiliselt sarnased makroliididele.
- Esindajad linkomütsiin, klindamütsiin, pirlimütsiin
- Toimivad paljudesse G+ mikroobidesse, anaeroobidesse ja mükoplasmadesse.
- Bakteriostaatilised. Pärsivad mikroobiraku valgusünteesi.
- **Sarnaselt makroliididega kasutada siis, kui mikroob resistentne beetalaktaamide suhtes!**

Pleuromutiliinid (mitte-beetalaktaamid)

- Toimivad peamiselt anaeroobidesse ja mükoplasmadesse.
- Esindajad tiamuliin, valnemuliin.
- Mitte kasutada hobustel.
- **Kasutada äärmisel vajadusel, reeglina jätta reservantibiootikumiks!**

Streptogramiinid (mitte-beetalaktaamid)

- Looduslikud: virginiamütsiin, pristinamütsiin.
- Poolsünteetilised: kinupristiin, dalfopristiin.
- Virginiamütsiini on kasutatud sigadel düsenteeria raviks, kuid tulemused mõnikord halvad – infektsiooni ei hävitata, ravikuur pikk (mitu nädalat).
- **Pigem mitte kasutada, äärmisel juhul reservantibiootikumina!**

Glükopeptiidid (mitte-beetalaktaamid)

- Vankomütsiin, teikoplaniin, avopartsiin.
- Toimivad gram-positiivsetesse bakteritesse, eriti kokkidesse.
- Enterococcus spp hulgas vankomütsiiniresistentsus (VRE) – humaanmeditsiinis suur probleem.
- Avopartsiin – oli kasutusel veterinaarias.
- **Mitte kasutada veterinaarmeditsiinis!**

Peamiselt gramnegatiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid

Aminoglükosiidid

Streptomütsiin

Dihüdrostreptomütsiin

Neomütsiin

Kanamütsiin

Amikatsiin

Gentamütsiin

Tobramütsiin

Aminotsükliitoolid

Spektinomütsiin

Apramütsiin

G- antibiootikumide kasutamine

- Veterinaarmeditsiinis kasutatakse näidustuse olemasolul peamiselt väikloomadel, hobustel.
- **Toiduloomadel ei ole soovitatav kasutada** – toksilised, väga pikad liha keeluajad (kuni 90 päeva).

Teised gramnegatiivsetesse mikroobidesse toimivad antibiootikumid – polümüksiin, kolistiin

- Peamiselt gramnegatiivsetesse mikroobidesse toimivad. Toksilisuse tõttu soovitatakse vähe kasutada.
- Kolistiini on kasutatud ka toiduloomadel suu kaudu manustatuna seedetrakti mikrofloora mõjutamiseks.
- Käesoleval hetkel kolistiiniresistentsus humaanmeditsiinis suur probleem (kolistiini kasutati nt karbapeneem-resistentse Klebsiella pneumoonia puhul, see bakter nüüd sageli ka kolistiiniresistentne), **range soovitus veterinaarmeditsiinis kolistiini mitte kasutada!**

Laia toimespektriga antibiootikumid

- **Reegel: laia toimespektriga antibiootikumid enamikel juhtudel viimane valik!**
- Erandid: naha, silma, kõrva, kuse-suguorganite infektsioonid, nendel juhtudel sageli segainfektsioon, siis lai spekter näidustatud.

Tetratsükliinid

Bakteriostaatilised. Kui esimese valiku antibiootikumid ei toimi ja lai spekter näidustatud, võib kasutada tetratsükliine.

Toimeained näiteks:

Tetratsükliin-hüdrokloriid

Oksütetratsükliin-hüdrokloriid

Doksütsükliin-hüklaat

Minotsükliin-hüdrokloriid

Fluorokinoloonid

- Mikroobidevastane aktiivsus sõltub kontsentratsioonist. Kõrgemates kontsentratsioonides bakteriostaatiline efekt (paradoksaalne).
- Resistentsus tekib suhteliselt kiiresti. **Tuleb jätta kinoloonid reservantibiootikumideks! Kui vähegi võimalik, mitte kasutada.**
- Toimeained näiteks: enrofloksatsiin, marbofloksatsiin, danofloksatsiin.

Klooramfenikool, tiamfenikool, floorfenikool

- Bakteriostaatilised.
- **Klooramfenikool: KASUTAMINE TOIDULOOMADEL KEELATUD!**
- Tiamfenikooli ja floorfenikooli kasutada reservantibiootikumina, väga harvadel juhtudel esimese valikuna, kui teist võimalust ei ole (vastavalt antibiogrammile).

Nitrofuraanid, nitroimidasoolid

- Bakteritsiidsed.
- **TOIDULOOMADEL KEELATUD KASUTADA!** Teistel loomaliikidel piirdub kasutamine kuse-suguorganite infektsioonide raviga.
- Toimeained nt: nitrofurasoon, nitrofurantoiin, furasolidoon, metronidasool, dimetridasool, ronidasool.

Jonofoorid

- Lasolotsiid, maduramütsiin: koktsidioosi tõrjeks.
- Monensiin: Toimib vatsas, mõjutab vabade rasvhapete sünteesi, aitab vältida lüpsilehmade ketoosi (manustatakse vatsasisese ravivahendina). **Kasutada näidustuse olemasolul, mitte rutiinse vahendina!**
- **Rutiinne manustamine kõigile loomadele on kasvu stimuleerimine, EUs keelatud alates 2006!**

Jonofooride kasutamine lehmadel rutiinse profülaktikana võib oluliselt vähendada piima rasva- ja valgusisaldust.

- Narasiin, salinomütsiin: koktsidioosi tõrjeks.

Sulfoonamiidid, trimetoprim

- Eraldi bakteriostaatilised, kombinatsioon bakteritsiidne.
- Mõnedel juhtudel võib olla esimene valik:
 - Võõrdepõrsaste *E. coli* infektsioon
 - Vasikate seedetrakti infektsioonid

Rifampiinid

- Toimeaine nt rifamütsiin.
- Resistentsus tekib väga kiiresti, kasutamine veterinaarmeditsiinis ei ole õigustatud.

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 raveda, kui tegemist bakteriaalse haigusega.
- Loomaomanikul tarvis säilitada stabiilne juurdekasv (peaks saama tagatud söötmise ja pidamisega).
- Kuidas leida õige tasakaal neid aspekte arvesse võttes?
- Toiduloomadel AB kasutamine vastavalt määruse 37/2010 nõuetele!

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 on kohustuslik, individuaalne tagasiside kontrollivalt asutuselt
- Igal loomapidamisettevõttel „üks-ühele“ leping teenindava loomaarstiga
- **Antibiootikumiravi määrab ja antibiootikumide kasutamise eest vastutab loomaarst!**

Aitäh kuulamast!