

Implicatiile & dimensiunea fenomenului rezistentei la produsele antiinfectioase a.u.v. in Romania

Implications & size of product resistance phenomenon anti-infective a.u.v. in Romania

Cristina R.T.

Facultatea de Medicina Veterinara Timisoara

romeocristina@usab-tm.ro

Cuvinte cheie: antibiorezistenta, implicații, dimensiunea, antiinfectioase a.u.v.

Keywords: antibiotic resistance, implications, size, anti-infective a.u.v.

Rezumat

In prezentarea PPT se continua activitatea de informare si instruire a specialistilor din domeniul medicamentului veterinar. Sunt prezentate principalele aspecte ale elementelor care au stimulat dezvoltarea Rezistentei la Antimicrobiene (RAM), evolutia masurilor luate in U.E. si racordarea Romaniei la acestea, ce este PCU (Population Correction Unit), despre rata vanzarilor pe categorii de produse si grupe medicamentoase in tarile UE si Romania, moduri si mecanisme de dezvoltare a RAM, impactul economic si pierderile datorita RAM, dar si noile mijloace de combatere a acestoria in lume.

Abstract

The PPT presentation continues the activity of informing and training specialists in the field of veterinary medicine. The main aspects of the elements that stimulated the development of Antimicrobial Resistance (AMR), the evolution of the measures taken in the EU are presented. and Romania's connection to them, which is PCU (Population Correction Unit), about the sales rate by categories of products and drug groups in EU and Romania, ways and mechanisms of development of RAM, economic impact and losses due to RAM, but also new means to fight it in the world.

*Implicațiile & dimensiunea
fenomenului rezistenței la
produsele antiinfectioase
a.u.v. în România*

Romeo T. Cristina
www.veterinaypharmacon.com

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

București 12.05.2022

*Prezentul material face parte din proiectul:
Abordarea bioeconomica a agentilor antimicrobieni- utilizare si rezistenta,
cod: PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017.*

Prezentul material se bazează pe studiiștiintifice din ultimul deceniu, cărți, opiniile experților și pe baza experienței personale a autorului. Desigur, ca parte a unui proces de actualizare continuă, acest punct de vedere (personal) trebuie să fie adaptat periodic la cele mai recente cunoștințe științifice acumulate, referitor la acest topic.

Rezistența la antimicrobiene (RAM)

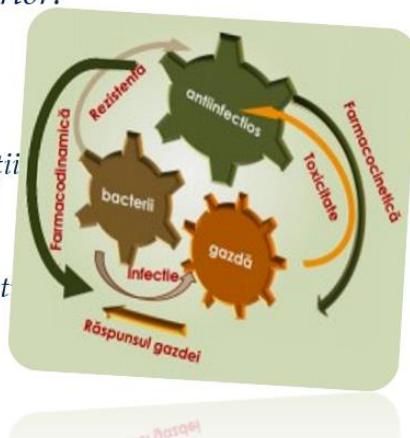
Capacitatea bacteriilor de-a deveni rezistente la efectul **farmaconilor antimicrobieni** (incluzând aici: antibiotice, antivirale, antifungice și antiprotozoarice) la care aceste microrganisme au fost sensibile anterior.

Antibiotic:

metabolit biologic activ produs de germenii microscopici ca mijloc de luptă cu concurenții lor (în general bacterii, dar nu doar ele).

Antimicrobian:

orice compus natural, sintetic sau semisintetic care poate determina oprirea creșterii microbiene și fungice.



Top 5 elemente care au stimulat RAM:

- 1). **Cererea crescută** pentru produse alimentare.
- 2). **Modificările sistemelor** de producție animală.
- 3). **Schimbarea tendințelor** în comerțul cu animale.
- 4). **Creșterea circulației** animalelor și a produselor specifice.
- 5). **“Specifitatea”** creșterii a animalelor = Lipsa de coerentă la nivel mondial.

Regulamentul UE 2019/6 privind produsele medicinale veterinară prevede măsuri concrete pt. limitarea utilizării antimicrobieneelor la animale într-o perspectivă One Health.

Aceste măsuri vor fi esențiale în atingerea obiectivului Strategiei UE **Farm to Fork** care include reducerea vânzării de antimicrobiene.

Interdicțiile privind utilizarea antimicrobienelor se aplică și producătorilor din afara UE care doresc să exporte în UE animale de la care se obțin produse alimentare sau alimente produse din animale în cadrul UE.

Fapt

Consumul de medicamente în medicina veterinară îl depășește pe cel din medicina umană și este recunoscut faptul că medicina veterinară contribuie major la apariția și răspândirea rezistențelor la oameni... (OMS, 2012).



Complexitatea și interdependențele utilizării medicației a.u.v.
Sursa: EPRUMA, 2018, (prelucrat Cristina)

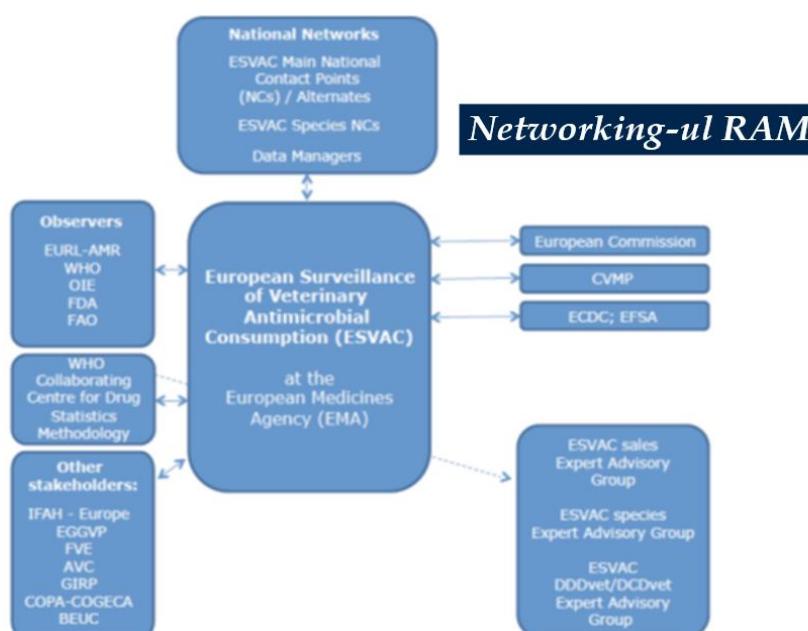
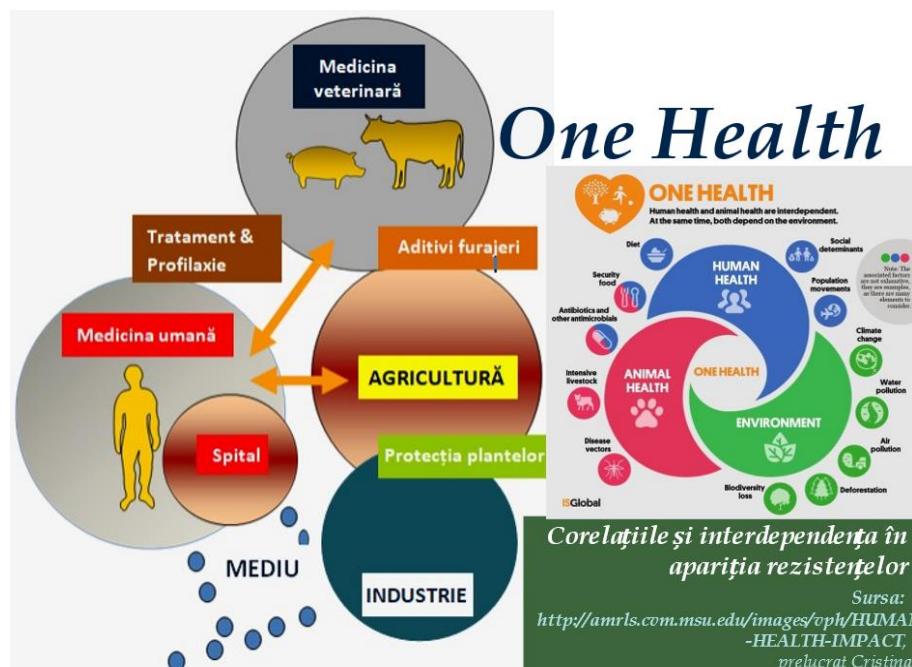


... măsuri în U.E.

În Nov. 2011 CE prin EMA a lansat primul plan de actiune menit să abordeze riscurile reprezentate de RAM.

Planul de actiune se bazează pe o abordare holistică, în conformitate cu initiativa „One Health”.

Planul de actiune acoperă șapte domenii și stabilește douăsprezece măsuri specifice care trebuie luate în domeniul sănătății umane și / sau veterinară.



Agenții internaționale
implicate în monitorizarea fenomenului rezistenței
 (Sinteză Cristina, 2016)

Denumirea agenției/organismului	Țara
National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)	USA
Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)	OMS
Global Health Security Agenda (GHSA)	USA
Fleming Fund	UK
Antimicrobial Advice Ad HocExpert Group (AMEG)	EU
Global Innovation Fund	UK/CN
Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance (CIPARS)	Canada
Observatoire National de Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA)	Franța
The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)	Danemarca
Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System	Japonia
Global Salm-Surv: Salmonella surveillance program,serotyping and AMR testing throughout world	OMS

...în Romania

*Se fac eforturi pentru **colectarea** datelor primare ale rezistenței la animale pentru **racordarea** la sistemele oficiale de monitorizare a fenomenului, (prezente deja de peste un deceniu în Europa).*

*Prezența oficială a țării noastre a fost semnalată într-un studiu de amploare al EU încă din **2009**.*



50 mg/kgc...

Sursa:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/580710/1101060_v1-Understanding_the_PCU_-gov_uk_guidance.pdf

Ce este PCU = Population Correction Unit?

	Slaughter cows Slaughter heifers Slaughter bullocks and bulls Slaughter calves & young cattle Imported/exported cattle for slaughter Imported/exported for fattening Livestock dairy cows	425 kg 200 kg 425 kg 140 kg 425 kg 140 kg 425 kg
	Slaughter pigs Imported/exported pigs for slaughter Imported/exported pigs for fattening Livestock sows	65 kg 65 kg 25 kg 240 kg
	Slaughter broilers Slaughter turkeys Imported/exported poultry for slaughter	1 kg 6.5 kg 1 kg
	Slaughter sheep & goats Imported/exported sheep & goats for slaughter Livestock sheep	20 kg 20 kg 75 kg
	Living horses	400 kg
	Slaughtered fish based on liveweight	- - kg
	Slaughter rabbits	1.4 kg

Understanding the Population Correction Unit used to calculate antibiotic use in food-producing animals.

December 2016

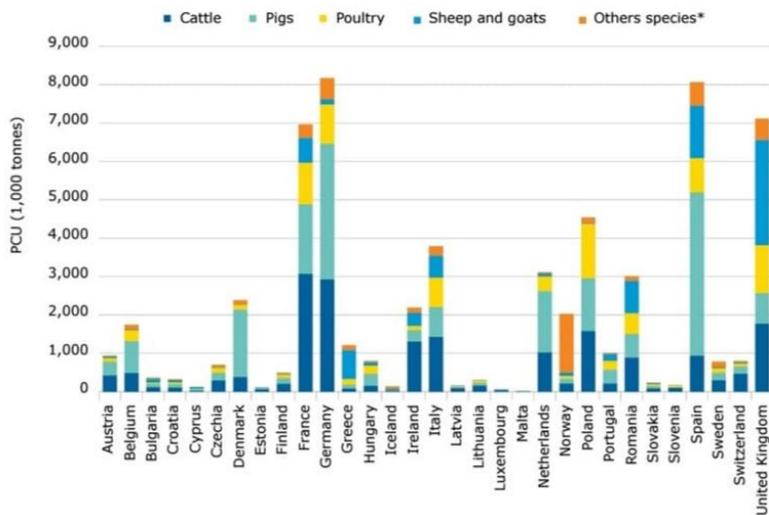
$$\text{xx mg} \text{ divided by xx kg} = \text{xx mg/PCU}$$

PCU - se referă la numărul de animale dintr-o țară / an corelat cu estimarea greutății fiecarei specii în momentul tratamentului cu antibiotice.



Table 6. Estimated PCU (in 1,000 tonnes) of the population of food-producing animals^{1,2}, by country, in 2020

Country	Cattle	Pigs	Poultry	Sheep and goats	Fish	Rabbits	Horses	Total
Austria	422	357	89	36	0	0	38	942
Belgium	484	832	285	19	0	4	122	1,745
Bulgaria	114	76	42	100	14	<0.01	23	368
Croatia	103	92	49	52	21	0.01	11	329
Cyprus	20	45	13	43	0	0.1	2	123
Czechia	288	199	131	16	20	7	39	699
Denmark	380	1,754	123	12	46	0	70	2,385
Estonia	59	43	2	5	1	0	5	116
Finland	207	146	85	12	15	0	30	494
France	3,065	1,811	1,087	644	46	39	272	6,965
Germany	2,922	3,534	1,022	132	19	23	520	8,173
Greece	77	103	144	759	129	2	2	1,217
Hungary	152	315	211	82	9	8	24	801
Iceland	19	6	6	41	41	0	23	135
Ireland	1,304	294	111	344	38	0	100	2,190
Italy	1,424	782	766	571	59	30	157	3,790
Latvia	88	36	23	8	0	0.04	3	158
Lithuania	157	71	57	11	2	0.04	6	303
Luxembourg	42	10	0.1	1	0	0	2	54
Malta	4	5	2	1	0	0.1	2	15
Netherlands	1,021	1,597	382	72	6	0.5	36	3,115
Norway	213	120	69	92	1,486	0	50	2,031
Poland	1,583	1,370	1,409	21	40	2	116	4,542
Portugal	212	359	229	178	13	6	15	1,012
Romania	886	618	534	850	7	<0.01	108	3,004
Slovakia	83	60	52	26	2	<0.01	6	228
Slovenia	94	18	43	9	2	<0.01	10	176
Spain	935	4,253	888	1,372	310	57	252	8,068
Sweden	295	201	114	25	10	0	142	786
Switzerland	463	188	78	31	0	1	45	806
United Kingdom	1,768	795	1,251	2,744	218	0	339	7,115
Total 31 countries	18,888	20,087	9,299	8,307	2,552	179	2,571	61,884

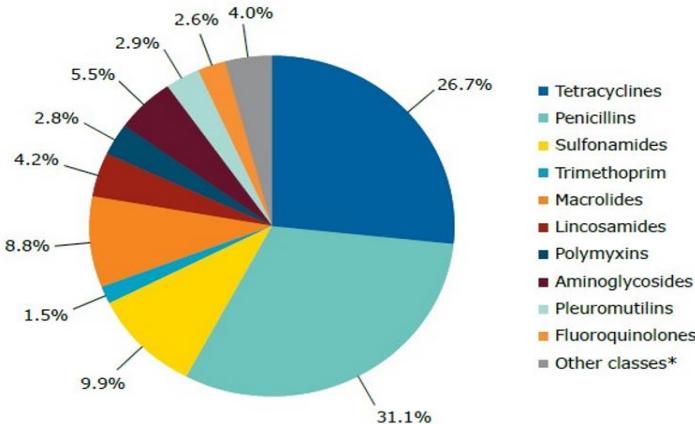
Figure 18. The denominator (PCU) and its distribution by the food-producing animal species (1 PCU = 1 kg), by country, in 2020

* 'Other species' includes horses and, for some countries, farmed fish and/or rabbits.

Vânzările de substanță activă (%) pentru fiecare clasă de antibiotice, exprimate în mg/PCU/2020 (totalul vânzării în cele 31 de țări Europene)

Sursă:

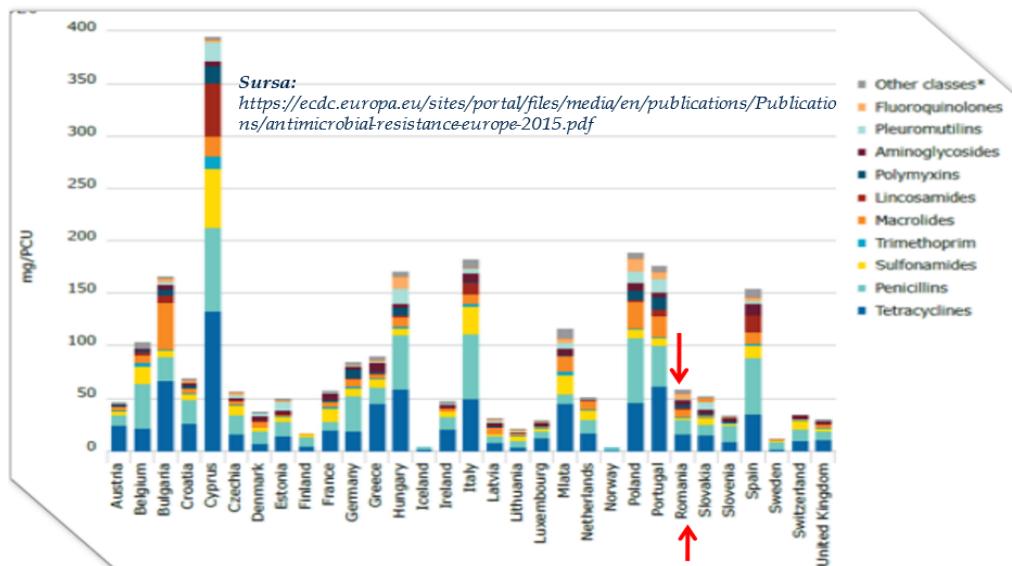
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>



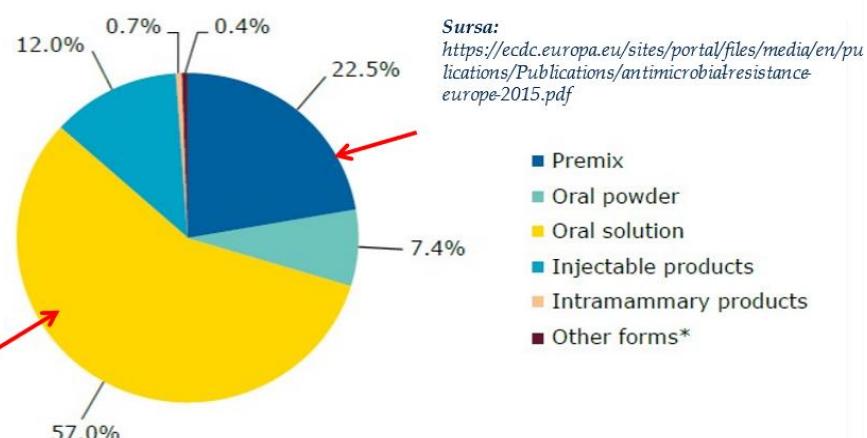
*Conform datelor, în Europa, pe parcursul scurtei lor existențe:
un pui e tratat cu antibiotice de 2,3 ori, iar un porc de 5,3 ori!*

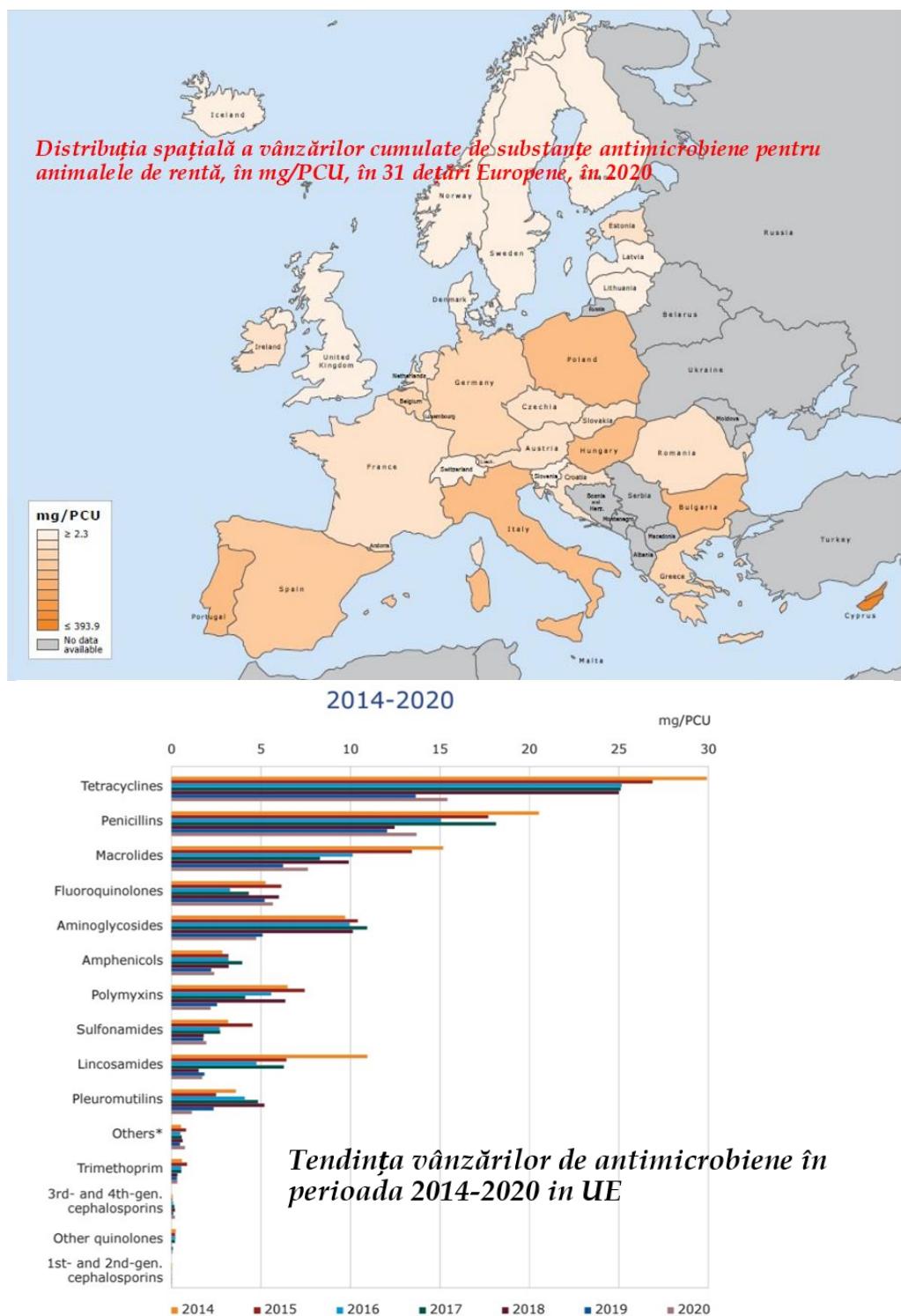


*Vânzările diferitelor clase de antibiotice, în mg/PCU,
în 31 de țări Europene, în 2020*



Distribuția vânzărilor, în mg/PCU, a diferitelor forme de substanțe antimicrobiene, utilizate la animalele de rentă, în 31 de țări Europene, în 2020





Impactul utilizării imprudente a antiinfeccioaselor

...considerabil și greu de calculat!

Datorită RAM se va **pierde imensul avantaj câștigat în ultimul secolasupra:**



<i>bolilor infecțioase</i>	<i>cancerului</i>	<i>procedurilor chirurgicale,</i>
<ul style="list-style-type: none"> • pneumonia • tuberculoza • HIV • malaria. 	<p>Antibioticele sunt cruciale pt. a ajuta chimioterapia și implicit împotriva infecțiilor asociate</p>	<ul style="list-style-type: none"> • transplantul de organe • operația de cezariană, • protezările • abdomenul acut • operațiile pe tendoane

După **Jim O'Neill** în: *The review on antimicrobial resistance Tackling Drug-resistantInfections Globally:Final Report and Recommendations*

Sursa: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

...Peste **70%** dintre bacteriile responsabile de infecțiile intraspitalicești sunt rezistente la **cel puțin un antibiotic!**

...**anual**, infecțiile rezistente la medicamente conduc la decesul a cel putin **25.000 de pacienti** în UE și **700.000** în lume și generează costuri de **1,5 mld. Euro / an numai în EU!**

... prin urmare, fenomenul **rezistenței (mai ales la antimicrobiene)**a devenit o prioritate C.E.

Citând surse ECDC și EMA în EU:

Consecințele fenomenului de rezistență sunt dramatice:

- **tulpini multirezistente: aprox.400.000 tulpini / an;**
- **zile de spitalizare în plus:2.500.000 zile spitalizare/an;**
- **costuri de extra-spitalizare:900 milioane euro/an;**
- **pierderi de productivitate:600 milioane euro/an.**
- **anual, aproximativ 4 milioane pacienți dobândesc o infecție asociată asistenței medicale.**

Din păcate

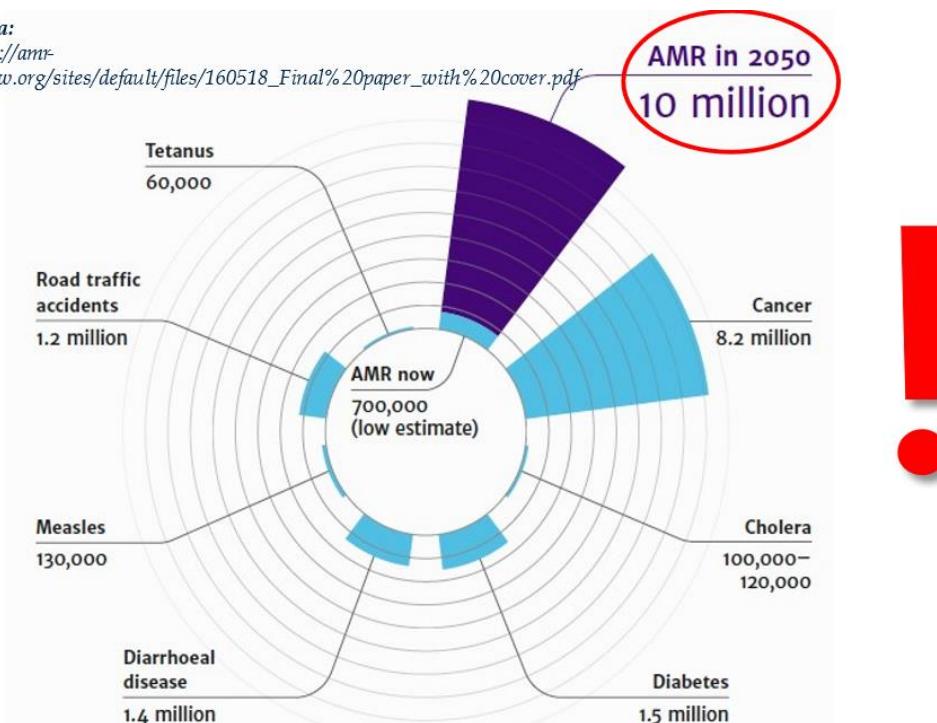
Aproximativ **200.000 de oameni / an mor** datorită tulpinilor de antibiotic multi-rezistente!

In India, infectiile neonatale antibiotic-resistente este cauza decesului a aprox. **60.000 de nou-născuți / an!**

Din **40.000.000 oameni / an** care se tratează cu antibiotice pentru boli respiratorii doar **13.000.000** au confirmată necesitatea certă a tratamentului prin examene de laborator!

Sursa:

https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf



În România:



În România (ca și în Europa...)

- Utilizarea *iresponsabilă* a antibioticelor la animalele de fermă, a dezvoltat rezistența la animale sau la persoane care consumă carne și subproduse.
- Antibiorezistența a apărut mai ales prin folosirea antibioticelor ca **biostimulatori**, în **conservarea alimentelor** de natură animală sau cel mai des prin administrarea antibioticelor **nerațional, fără rețetă și antibiogramă!**

În România (ca și în Europa...)

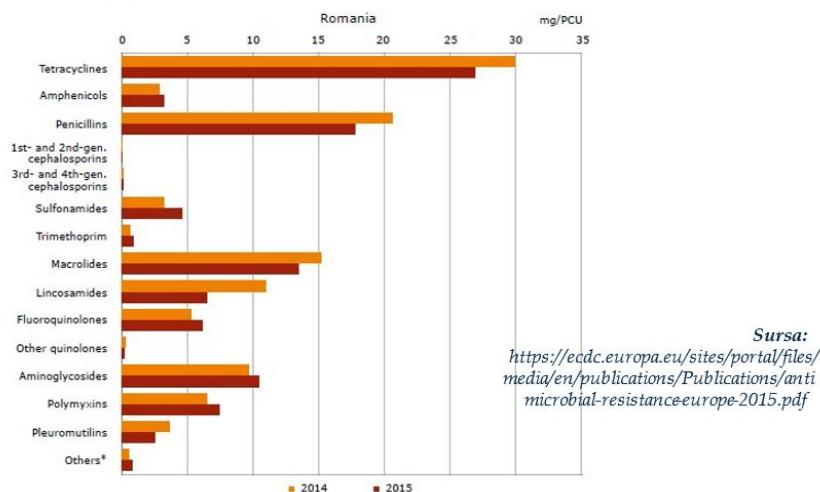
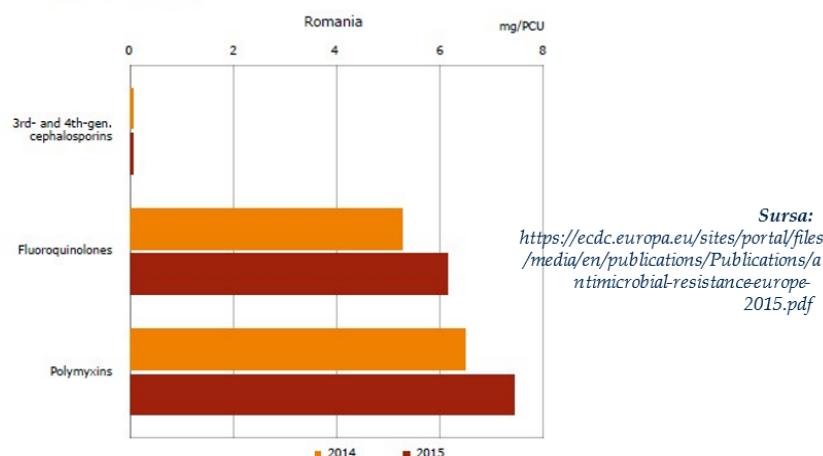
Principale cauze ce favorizează apariția fenomenelor de rezistență la medicamente sunt:

- **sub-dozarea/dozarea inadecvată a s.a.,**
- **tratamentul bolilor virale la animale cu antibiotice...,**
- **administrarea la orice tratament a antibioticelor cu spectru larg, în timp ce antibioticele cu spectru îngust ar fi suficiente.**

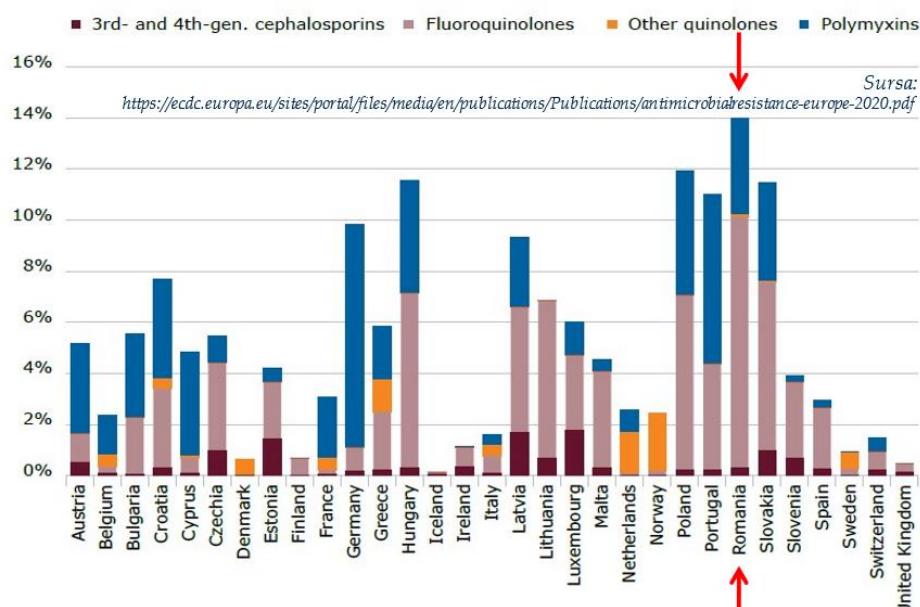
legătura AT / RAM

a fost deja demonstrată statistic (**p<0,01**) pentru:

- **fluorochinolone / E. coli la om și animale,**
- **cefalosporine din generația 3 & 4 la E. Coli la oameni,**
- **tetracicline și polimixine la E. coli la animale .**
- **carbapeneme și polimixine / K. pneumoniae la om**
- **macrolidele la animale au fost asociate cu rezistența încrucișată la Campylobacter spp. la animale și oameni.**
- **cefalosporine din gen. 3 & 4 = rezistență încrucișată la fluorochinolone/E. coli la om,**
- **fluorochinolonele / Salmonella spp. și Campylobacter spp. la om a fost legat de AT cu fluorochinolone la animale.**

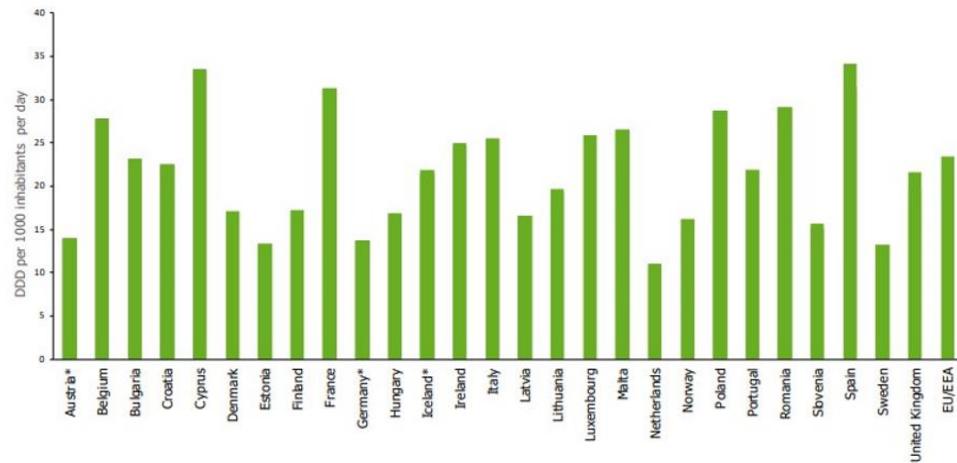
Romania**Figure 105.** Sales (mg/PCU) by antimicrobial class in Romania, from 2014 to 2015**Figure 106.** Sales (mg/PCU) of 3rd- and 4th-generation cephalosporins, fluoroquinolones and polymyxins in Romania, from 2014 to 2015

Proporția din vânzările totale de fluorochinolone, polimixine, cefalosporine din generația a III -a și a IV- a și alte chinolone pentru animalele de rentă, în mg/PCU, pentru 31 de țări Europene, în 2020

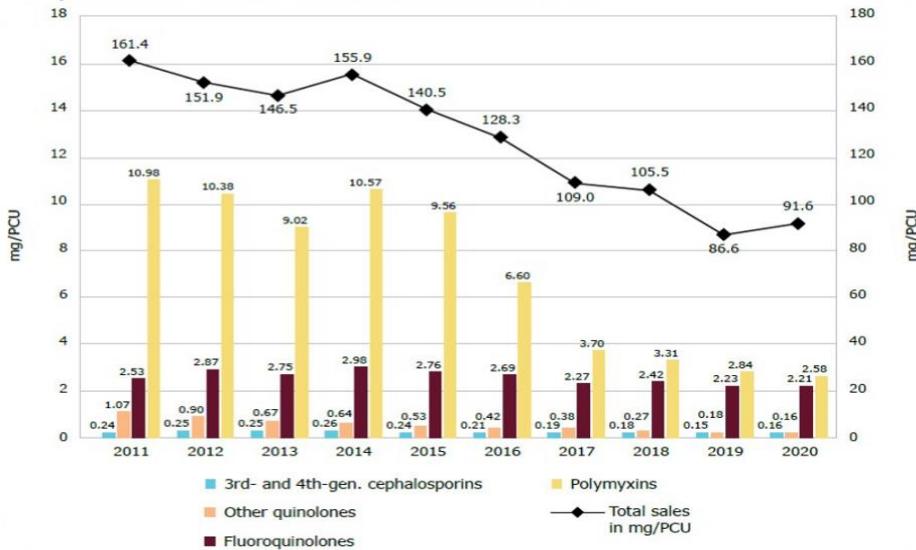


Conform ECDC și EFSA

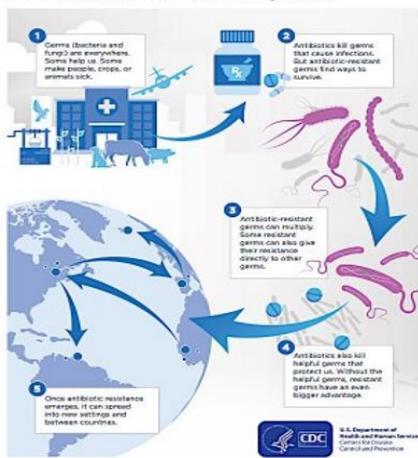
În România prin consumul ridicat de antimicrobiene atât în medicina umană cât și în medicina veterinară, (257,2 tone sau 100.5 mg/PCU), ne situează între locurile fruntașe la nivel european.



Diferențele în procentul vânzărilor antimicobienelor pentru cele 31 dețări UE, între anii 2011-2020

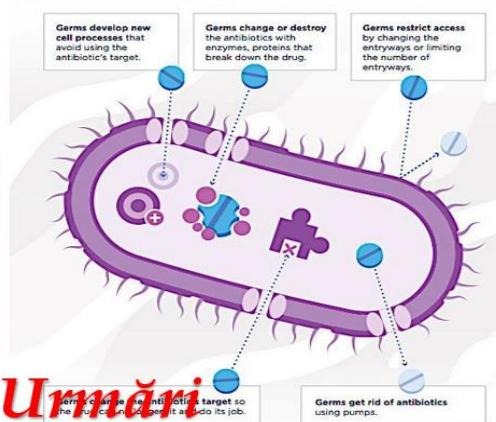


How Antibiotic Resistance Spreads



How Bacteria and Fungi Fight Back Against Antibiotics

Antibiotics fight germs (bacteria and fungi). But germs fight back and find new ways to survive. Their defense strategies are called **resistance mechanisms**. Only germs, not people, become resistant to antibiotics.



Mecanisme & Urnări

Sursa:

<https://www.cdc.gov/drugresistance/about/howresistancehappens.html>

Source: CDC U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention

RAM - consecința: evoluției, selecției naturale și a mutațiilor genetice !

Utilizarea masivă a medicamentelor, în special a antiinfeccioaselor exercită o **presiune de selecție majoră** urmată de apariția unor microorganisme rezistente în populațiile umane și animale.

Condițiile care determină apariția rezistenței la antibiotice



Prin selecție genomul bacterian a devenit de aprox.

1000 de ori mai mic decat genomul animal / uman!

Aceasta fapt e datorat: „**rationalizării genomuluș**”.

Între bacterii există **concurență acerbă** pt. resurse.

Pentru a se menține și reproduce genomul, bacterian are nevoie de: **energie + resurse**.

Un genom mare, necesită mai multă **energie** pt. a fi păstrat în funcțiune și duplicare.

Din păcate

Tehnicile de screening genomic, nu au reușit încă să livreze promisiunea lor de “**revoluție**” în descoperirea de noi antibiotice!

Acest lucru a condus în timp la apariția de “**superbugs**” = adică bacterii rezistente la majoritatea antibioticelor utilizate.

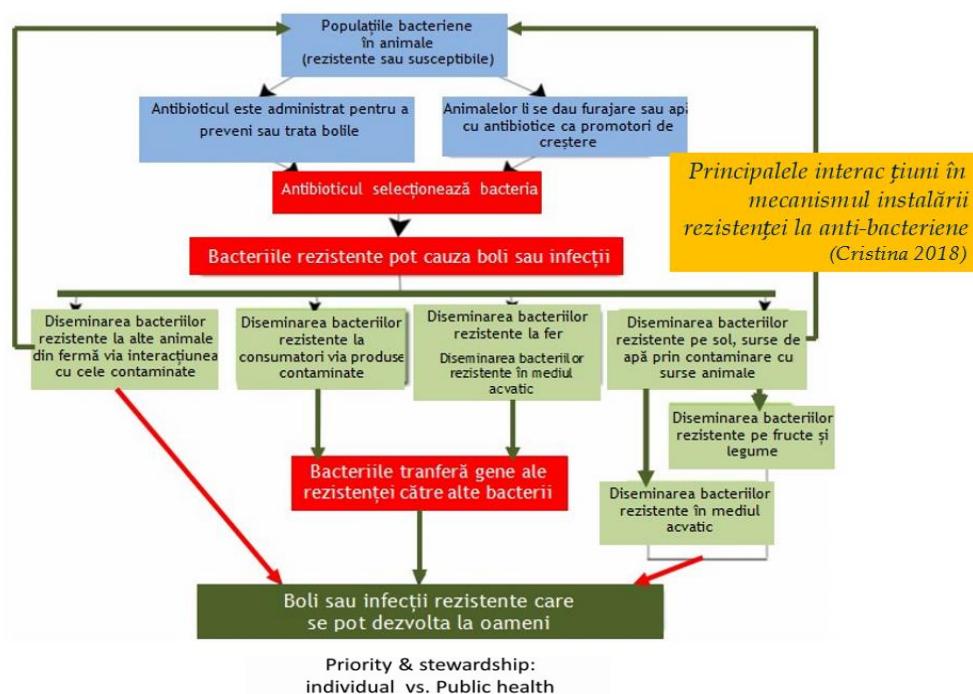
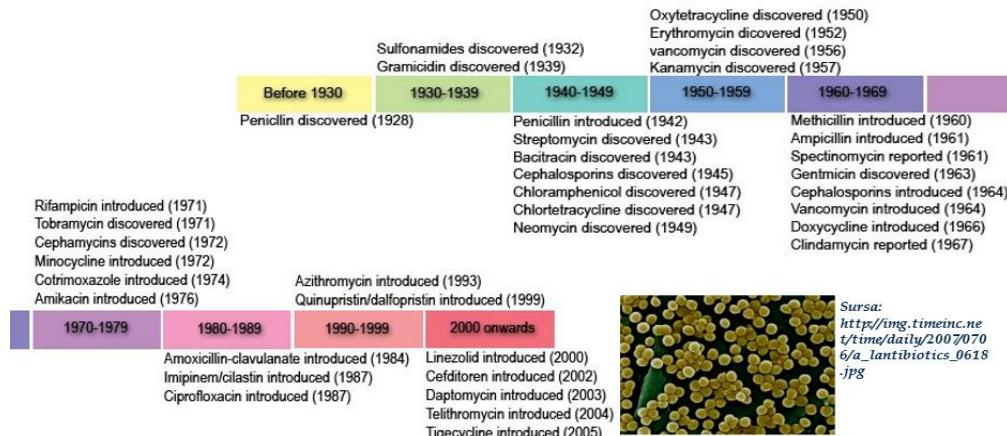
Exemple clasice:

S. aureus rezistent la meticilină (MRSA),

M. tuberculosis super-rezistent la antibiotice.

Evoluția farmaconilor până la "Era superbug"

Sursă
http://amrls.cvm.msu.edu/images/pharm/timeline_01.jpg



Fapt!



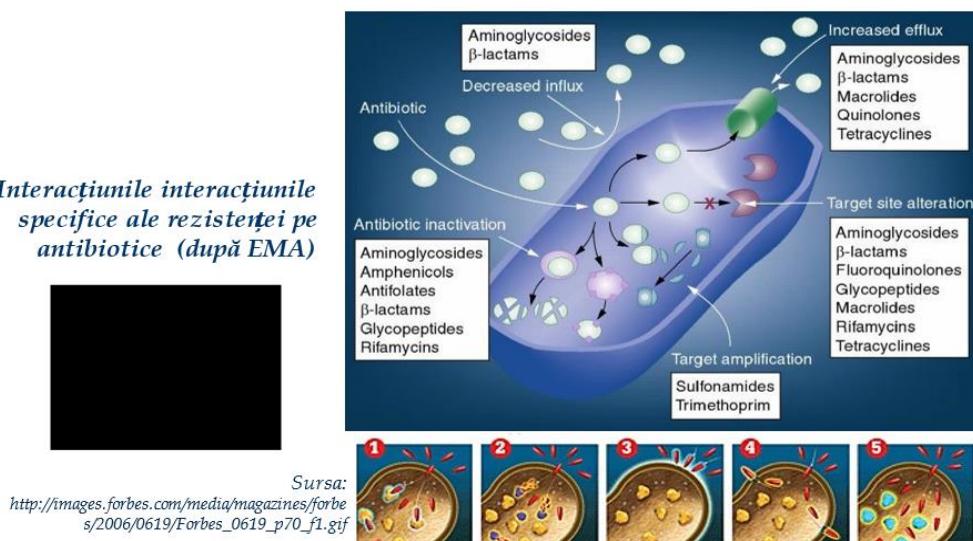
Sursă:
https://www.frontiersin.org/files/Articles/206029/fmicb-07-01196-HTML/image_m/fmicb-07-01196-g003.jpg

Răspândirea și transmiterea genelor rezistenței este încrucișată și a fost demonstrată ca fiind posibilă între:

- oameni - animale,
- animale - oameni, și între
- animale - mediu.

În acest sens este esențial să se rețină că: **în respectul One Health, un tratament antimicrobian veterinar durabil trebuie să fie legat de problemele de sănătate publică și nu de cele de sănătate animală!**

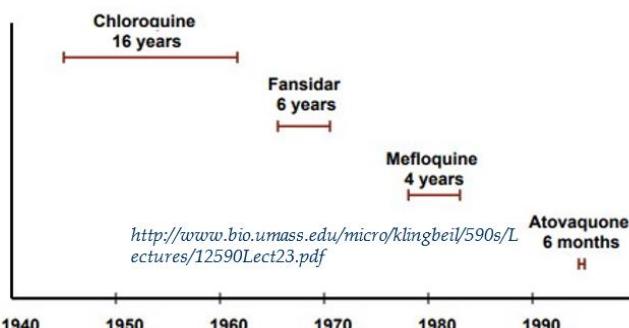
Interacțiunile specifice ale rezistenței pe antibiotice (după EMA)



Prescrierea excesivă a antibioticelor nu este unica sursă de antibiotice care poluează mediul!

Încă din **anii 70**, antibioticele puteau fi găsite în carnea bovinelor, porcinelor și păsărilor, **aceleași** antibioticice fiind identificate mai apoi în sistemele de apă municipale și freatice sau în sol, cu urmările sale dramatice !

De exemplu:

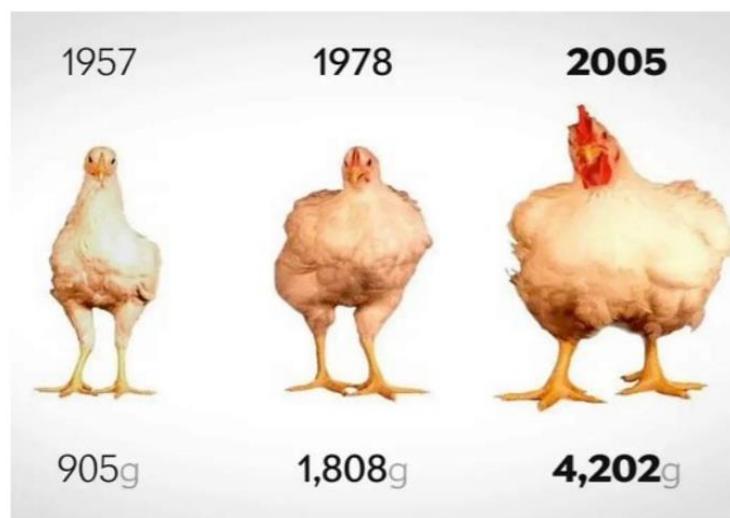


Apariția rezistenței la fluoroquinolone, după infectii banale cu *Campylobacter* și *E. coli* la oameni este clar urmarea utilizării acestora în furajele animalelor cu transmisia bacteriilor rezistente la om **prin intermediul cărnii & produselor animale** !

Fapt !

Cele mai multe rapoarte se referă la tendința de creștere a utilizării substanțelor antimicrobiene folosite în doze **sub-terapeutice** la animalele de rentă și păsări

Atât dovezile moleculare cât și cele epidemiologice indică faptul că prevalența rezistenței la antibiotice printre oameni a fost declanșată prin introducerea **enrofloxacinei** în furajarea păsărilor, fapt care a determinat FDA în 2011 să **interzică** utilizarea acestui medicament la păsări

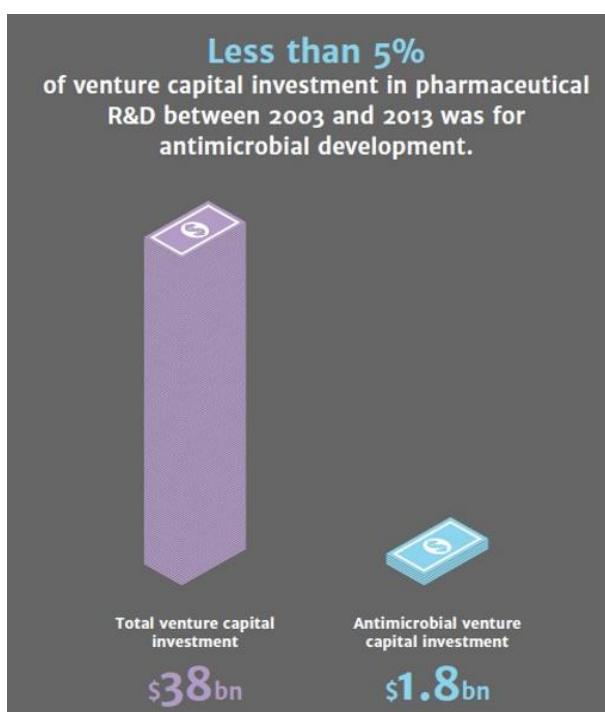


Sursa: https://apis.mail.yahoo.com/ws/v3/mailboxes/@.id==VjN-41hXPu8NpcW3bpJu4lMVm8C1gfVdPjtELRN17ADIN7_VKmPghBvqwA10Xrq82T1_6F676llwIjNHGM9Rx73ng/messages/@.id==AN5xWCgQMcpFYI25LwfX0AuIh5w/content/parts/@.id==2/thumbnaillFail=true&pid=2

Fapt!

*Creșterea frecvenței rezistenței la **quinolone** în rândul tulpinilor umane și animale a fost demonstrat deja pt. *Salmonella enteritidis* și *Campylobacter spp.**

*A fost de asemenea raportată **rezistență multiplă** a *Salmonella typhimurium* la: **ampicilină, cloramfenicol, streptomycină, sulfonamide și tetraciclină (ACSSuT)***

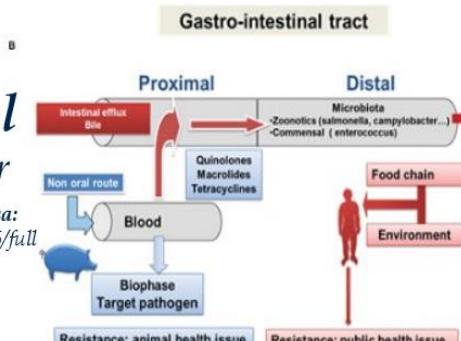
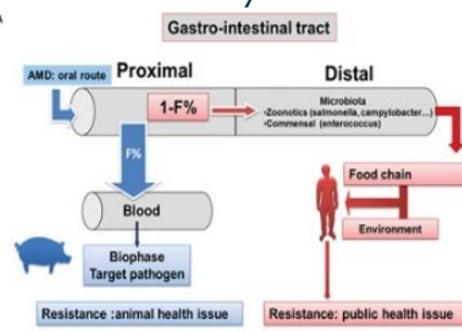
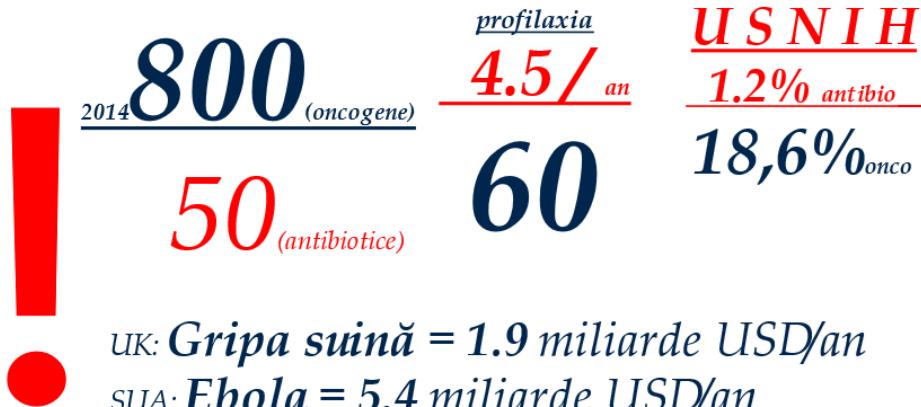


Sursa:
https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Amenințări majore



AMR is **not** a problem that can be solved by any one country, or even any one region.. Our broad estimate for the cost of taking global action on AMR is up to **40 billion USD** over a **10-year period** (Jim O'Neil, 2016)



Fapt!

Antibioticele administrate animalelor **nu sunt complet** absorbite de către acestea!

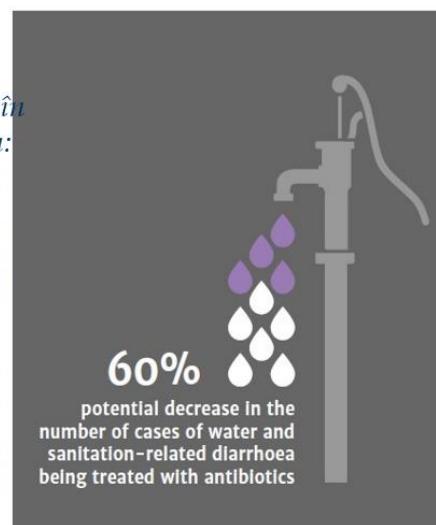
În funcție de antibiotic, **între 30 și 90%** din antibiotic poate fi excretat prin urină sau fecale în stare **bioactivă**, chiar intacte sau sub formă de metaboliti antibiotici, care-și **pot păstra** mai departe activitatea antimicrobiană.

Antibioticele administrate animalelor ajung adesea în **sol și apă** prin deșeurile medicale și medicamentele eliminate necorespunzător sau prin praful provenit din unitățile de creșterea industriale.

Fapt!

Antibioticele care au fost identificate în apele de suprafață au inclus adesea:

- macrolide,
- sulfamide,
- tetracicline,
- cloramfenicol i,
- clortetraciclina,
- sulfametazina,
- lincomicina,
- trimetoprimul,
- sulfadimetoxinul
- sulfametazina.



Sursa:
https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

One World, One Health and “One Resistome”....

Given that the countries of the G20 account for 80% of total world meat production..., a large part of antibiotic consumption in livestock and the likelihood of generating drug resistance, currently rests with them.

(Jim O’Neil, 2016)

Ce e de făcut?

10-year targets to reduce unnecessary antibiotic use in agriculture, introduced in 2018....

Limitări ale medicamentelor de azi:

- biodisponibilizare nesatisfătoare
- efect limitat
- citotoxicitate
- tratamente lungi și frecvente



În acest context sunt necesare caracteristici specifice noi care să poată reduce morbiditatea și mortalitatea la om și animale!

Sally Davies,
Chief Medical Officer for England

Tackling antimicrobial resistance requires a wide range of approaches and developing alternatives to antibiotics, in humans and animals, is critical to the fight.

Vaccines have a vital role to play in combating drug resistance, by preventing infections in the first place.

Universal coverage by a pneumococcal conjugate vaccine could potentially avert 11.4 million days of antibiotic use per year in children younger than five, roughly a 47% reduction in the amount of antibiotics used for pneumonia cases caused by *S. pneumoniae*.



Sursa:
https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Alternative atractive la vaccinuri, ar mai putea fi:

- anticorpii patogeni specifici,
- agenții imunomodulatori,
- bacteriofagii,
- peptidele antimicrobiene și
- produsele pro-, pre- sau simbiotice.

Exemple de reducere a consumului de antibiotice:

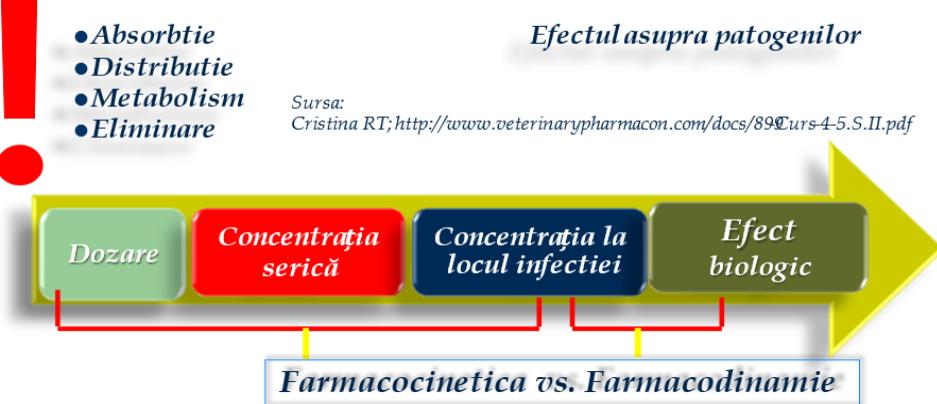
- un vaccin eficient pentru prevenirea furunculozei în Norvegia (Midtlyng et al., 2011).
- utilizarea unui vaccin pentru a preveni enterita produsă de *Lawsonia intracellularis* la porci.

A selection of alternative products that are under development, which could be used for prevention or therapy.

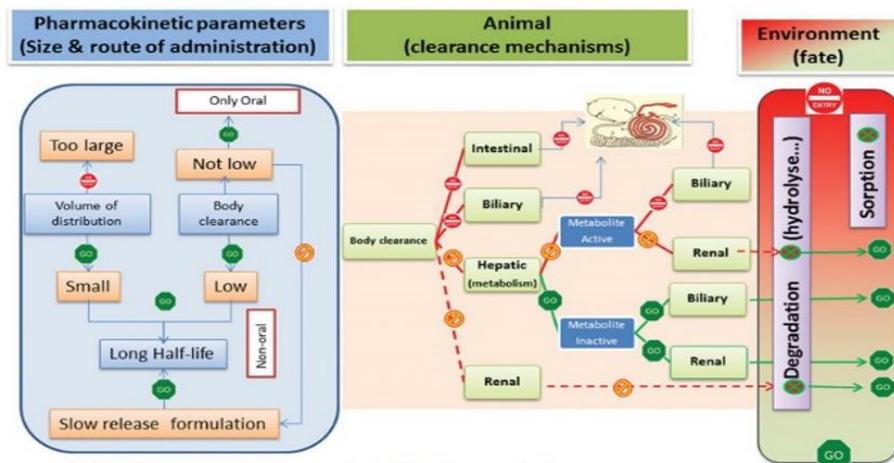
	Phage therapy Natural or engineered viruses that attack and kill bacteria		Lysins Enzymes that directly and quickly act on bacteria
	Antibodies Bind to particular bacteria or their products, restricting their ability to cause disease		Probiotics Prevent pathogenic bacteria colonising the gut
	Immune stimulation Boosts the patient's natural immune system		Peptides Non-mammalian animals' natural defences against infection

Sursa:
https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Farmacocinetica vs. Farmacodinamie



Medicamentele eco-green...



Medicamentele lipofile sunt selecționate în M.V. din motivele:

- necesitatea retardării și corelarea cu $t_{1/2}$.

- dezvoltarea noii farmaci și eco-green: ceftarolim, telavancina și dalbavancina.

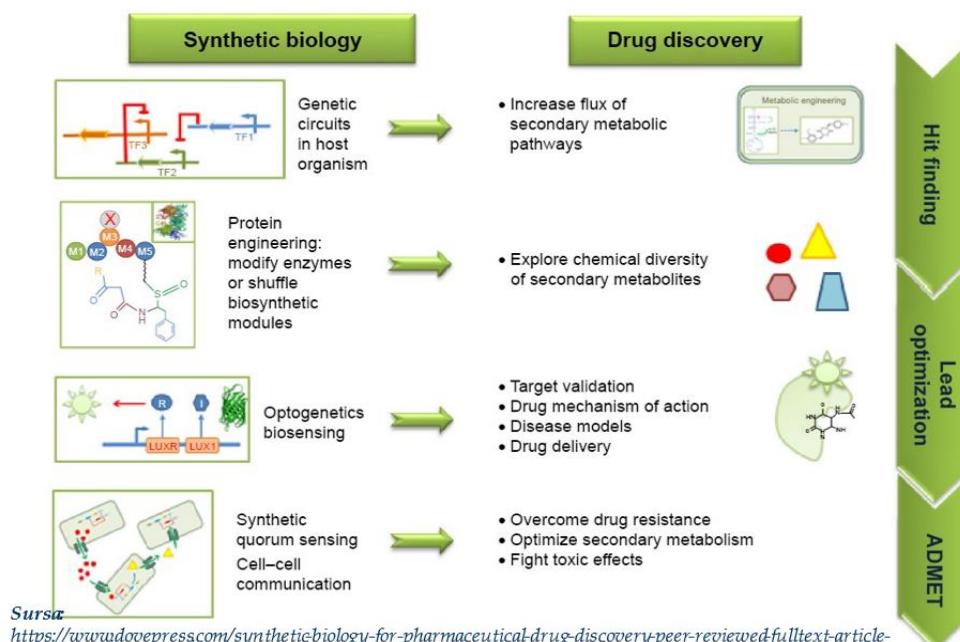


Figure 2 Synthetic biology tools in various steps of drug discovery.

Abbreviations: ADMET, absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity; TF, transcription factor.

Alte alternative viabile

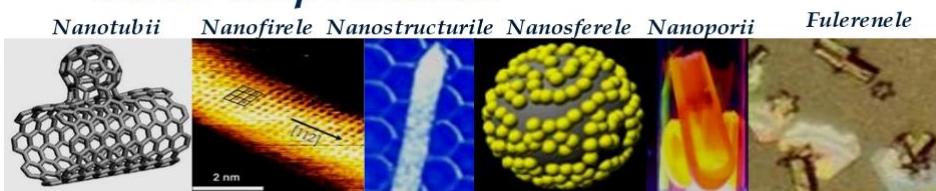
Nanobiotehnologia

- a) terapie invazivă minimală
- b) funcții cu densitate înaltă
- c) concentrații în volume foarte mici

Nano-dispozitivele

- maximizează activitatea terapeutică
- minimizează efectele toxice secundare
- țințesc celule specifice și nu țesuturi

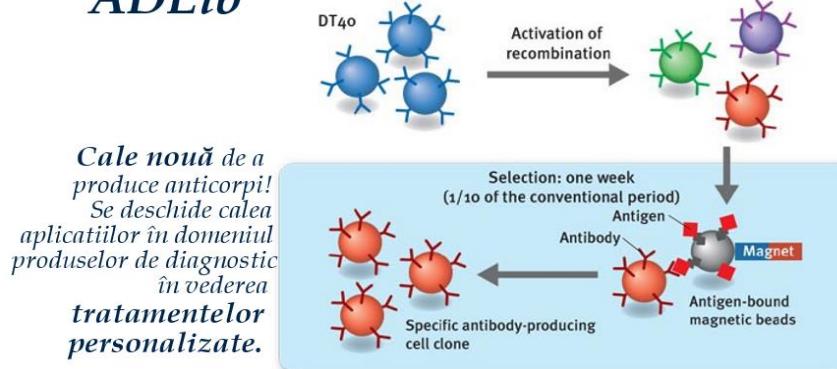
Nano-dispozitivele



*tot mai sofisticate datorită studiilor la nivel molecular
acest fapt permîțând acestora să:*

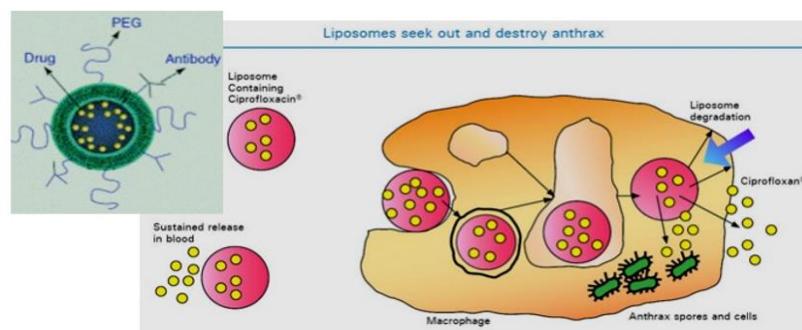
1. țințească,
2. identifice,
3. elibereze precis substanța activă,
4. monitorizeze eficacitatea terapeutică în timp real.

ADLib



Sursa: www.rikenresearch.riken.jp

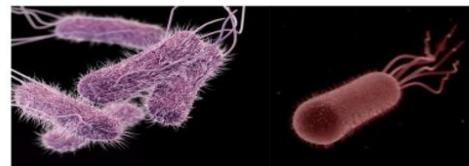
Lipozomii



Sursa: http://s3.amazonaws.com/readers/healthmad2007/07/22/43701_0.jpg

Genetica

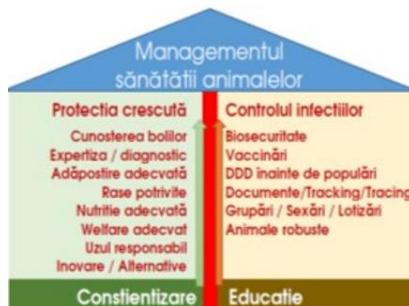
Cercetătorii au **reprogramat genetic** un serotip de *E. coli*. Acesta poate ucide chiar și alte grupuri de bacterii responsabile pentru infecțiile greu de tratat prezente în: plămâni, vezică urinată ori de pe dispozitivele medicale implantate.



Reprogramarea genetică a E. coli

Sursa imagini: http://s3.amazonaws.com/upimage/img_rend/500/188.jpg (stânga)
<http://www.biosciencetechnology.com/sites/biosciencetechnology.com/files/legacyimages/bt1310acs.jpg> (dreapta)

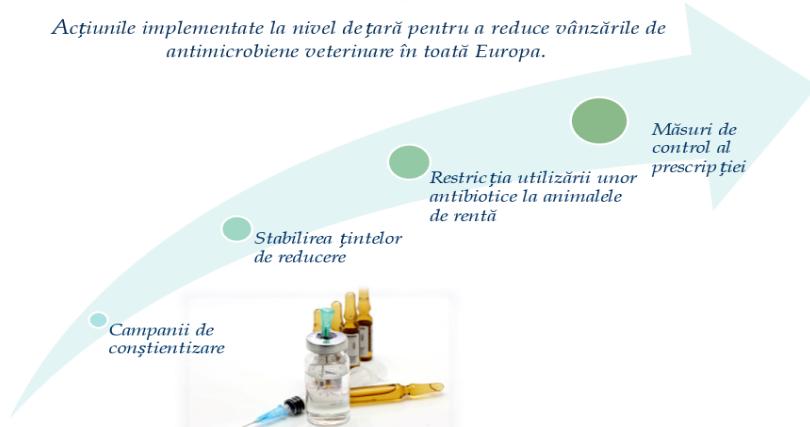
Concluzii



Sursa: EPRUMA, 2008

https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Acțiunile implementate la nivel de țară pentru a reduce vânzările de antimicrobiene veterinară în toată Europa.



Ierarhizarea antibioticelor a.u.v. în categoriile: A (avoid), B (Restrict), C (Caution) și D (Prudence)

Polimixine colistină polimixină B	Chinolone: fluorochinolone și alte chinolone cinoxacină danofloxacină difloxacină enrofloxacină flumechină ibafloxicină	RESTRIȚIE marbofloxacină norfloxacină orbifloxacină acid oxolinic pradofloxacină
Principalul indicator utilizat în acest raport pentru a exprima consumul de antimicrobiene veterinară, vânzările totale în mg/PCU, a scăzut considerabil în 2020 (43,2%).	Lincosamide clindamicină lincomicină pirlimicină	PRECAUȚIE eritromicină gamitromicină oleandomicină spiramicină tildipirozină tilmicozină tulatromicină tilozină tilvalozină

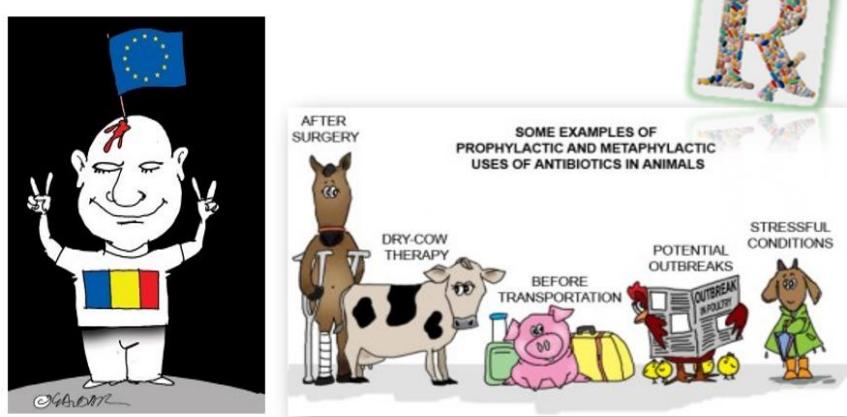
Tetracicline clortetraciclină doxiciclină oxitetraciclină tetraciclină	Peniciline antistafilococice (peniciline rezistente la beta-lactamaze) cloxacilină dicloxacilină nafcilină oxacilină
Peniciline naturale cu spectru îngust (peniciline sensibile la beta-lactamaze)	
benzatin benzilpenicilină benzatin fenoximetilpenicilină benzilpenicilină	feneticilină fenoximetilpenicilină procain benzilpenicilină
Sulfonamide, inhibitori de dihidrofolat-reductază și combinații	
formosulfatiazol ftalilsulfatiazol sulfacetamidă sulfaclorpiridazină sulfacołzină sulfadiazină sulfadimetoxină sulfadimidină sulfadoxină sulfafurazol sulfaguanidină	sulfalen sulfamerazină sulfametizol sulfametołazol sulfametołipiridazină sulfamonometoxină sulfamilamidă sulfapiridină sulfachinoxalină sulfatiazol trimetoprim

PRUDENȚĂ

Actor - cheie	Contribuția specifică
Organizațiile de profil (naționale și regionale)	<ul style="list-style-type: none"> • educarea cu privire la antibiotice și utilizarea lor • stimularea și promovarea conștiinței și rezistenței la antibiotice • reglementarea circulației antibioticelor • restricționarea și promovarea utilizării antibioticelor în cadrul animalelor • reglementarea și controlul utilizării antibioticelor la nivel național și regional • identificarea și caracterizarea fenomenelor rezistență regională • cunoașterea standardelor de risc stabilite pentru rezistență • monitorizarea simultană a utilizării antibioticelor umane și de uz veterinar • publicitate în domeniul său
Medicii veterinari	<ul style="list-style-type: none"> • promovarea și utilizarea prudentă a antibioticelor la nivel național și regional • îmbunătățirea condițiilor de igienă în cabinet, spital sau în intervenții • utilizarea de agenți cu spectru îngust și de către ori și posibil • nu toate infecțiile au nevoie de antibiotice • folosirea de vaccinuri și mijloace de prevenire a infecțiilor • limitați dozele de antibiotic în cazul intervențiilor chirurgicale • folosirea antibioticelor doar în infecții bacteriene și nu pt. cele non-infective • elaborarea unor orientări locale pentru utilizarea de antibioticelor
Producătorii de produse alimentare de origine animală	<ul style="list-style-type: none"> • îmbunătățirea igienei în unitățile de creștere • reducerea sau eliminarea utilizării antibioticelor promotoride de creștere • îmbunătățirea tehnologiilor de creștere a animalelor • studiul și lansarea de noi reprezentanți sau clase de agenți antibioticici • studiul și lansarea unor noi vaccinuri și infecțioase
Cercetătorii	<ul style="list-style-type: none"> • studiul și lansarea unor dispozitive medicale (ex. cateterele impregnate) • efectuarea analizelor risic-beneficiu și utilizarea de antibioticelor • evaluarea impactului de mediu consecutiv utilizării de antibiotic • evaluarea și optimizarea produselor alimentare

**Vă mulțumesc
pentru atenție!**

Sursa:
http://blog.nouadreapta.org/wp-content/uploads/2011/01/caricatura_zilei-23411-250x300.jpg



Bibliografie consultată - selecție

Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Trends from 2010 to 2015. Seventh ESVAC report 30 October 2017. EMA/184855/2017 - Veterinary Medicines Division

*Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA) Approved 28 June 2017 EFSA Journal 2017;15(7):4872
doi: 10.2903/j.efsa.2017.4872*

Commission Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine / Orientări pentru utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene în medicina veterinară (2015/C 299/04)

*Lista O.I.E a agentilor antimicrobieni importanți în medicina veterinară
http://cnvro.ro/files/download/noutati/Lista_OIE_a_agentilor_antimicrobieni.pdf*

Ghidul EPRUMA, 2015, 2018 - <http://eprumacon.com>

*Selzer PM. (2009). Antiparasitic and Antibacterial Drug Discovery From Molecular Targets to Drug Candidates. Wiley-Blackwell-VCH, DE. ISBN: 978-3-527-32327-2
<http://file.zums.ac.ir/ebook/072>*

Antiparasitic%20and%20Antibacterial%20Drug%20Discovery%20from%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidates%20(D.pdf

*Cristina RT. Farmacovigilanță & Legislația produselor medical veterinare Cursurile SNEC 2013. Disponibil la:
<http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1222013-SNEC.pdf>*

Bibliografie cont.

Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F. 2001. Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 45(7):2054-2059.

American Veterinary Medical Association 2005. Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials.

Boerlin P, White DG. 2006. Antimicrobial Resistance and its Epidemiology. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th eds, S Giguère JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA. Bowman HHM. 1947. Antibiosis. The Ohio Journal of Science 47(5):177-191.

Chopra I, Roberts M. 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology and Epidemiology of Bacterial Resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews 65(2):232-260

Dixon B. 2006. Sulfa's true Significance. Microbe 1(11): 500-501.

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. 1998. Bailey And Scott's Diagnostic Microbiology, 10th ed. Mosby, US

Giguère S. 2006. Antimicrobial Drug Action and Interaction: An Introduction. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th edn, S Giguère JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.

Gootz TD. 1990. Discovery and Development of New Antimicrobial Agents. Clin Microbiol Rev 3(1):13-31.

*Cristina RT. CMVRO Vetexpo București 21-23/06/2012. Considerații asupra Reglementarilor legate de: Comercializarea și utilizarea produselor medicinale produselor medicinale veterinară Disponibil la:
<http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1089-2012-R.T.%20Cristina-Bucuresti-CMVRO.pdf>*

Site-uri web:

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01196/full>
- <http://www.who.int/drugresistance/documents/baselinetSurvey2015/en/>
- http://www.eema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/vet_mrl_search.jsp&mid=WC0b01ac058008d7ad
- COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin*
- http://www.eema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
- <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
- <http://amrls.com.msu.edu/images/vph/HUMANHEALTH-IMPACT>
- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/80710/1101060-v1-Understanding_the_PCU_gov_uk_guidance.pdf
- <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/899-Curs-4-5.S.II.pdf>
- <https://www.youtube.com/watch?v=NGwP47sehI>
- https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/2017/RO/COM-2017-339-F1-RO-MAIN-PART-1.PDF>
- <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/2011/RO/1-2011-748-RO-F1-1.Pdf>
- <https://www.ecdc.europa.eu/health/AntimicrobialResistance-in-the-EU-EEA-A-One-Health-Response-March-2022.pdf>
- [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(0\)30418-3/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(0)30418-3/fulltext)
- <https://www.cdc.gov/onehealth/in-action/combating-ar-in-people-and-animals.html>
- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.771510/full>
- <https://ghbmj.com/content/7/1/e007388/full>