



Secția Medicină Veterinară A.S.A.S. / 06.06.2018

Romeo T. Cristina®



Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara



**Evoluția / implicațiile
fenomenului rezistenței la
medicamentele antiinfecțioase și
antiparazitare de uz veterinar**

Rezistența la antimicrobiene (RAM) și la antiparazitare (RAP) reprezintă capacitatea bacteriilor și a paraziților, de-a deveni rezistente la efectul **farmacurilor antimicrobieni** (incluzând aici: antibioticele, antiviralele, antifungicele și antiprotozoaricele) sau **antiparazitari** (endo / ecto-paraziticide), la care aceste microorganisme au fost anterior sensibile.

Fapt:

Din nefericire
circulația
medicamentelor
a.u.v. se face
haotic!

Aproape oricine
poate cumpăra și
administra
medicamente **fără**
consult și **fără**
rețetă!

Problema este
importantă mai ales
în cazul:

- antibioticelor,
- sulfamidelor,
- substanțelor
antiparazitare,
cu remanență
mare în corpul
animalelor, deci cu
urmări importante!

Rezistența problemă globală

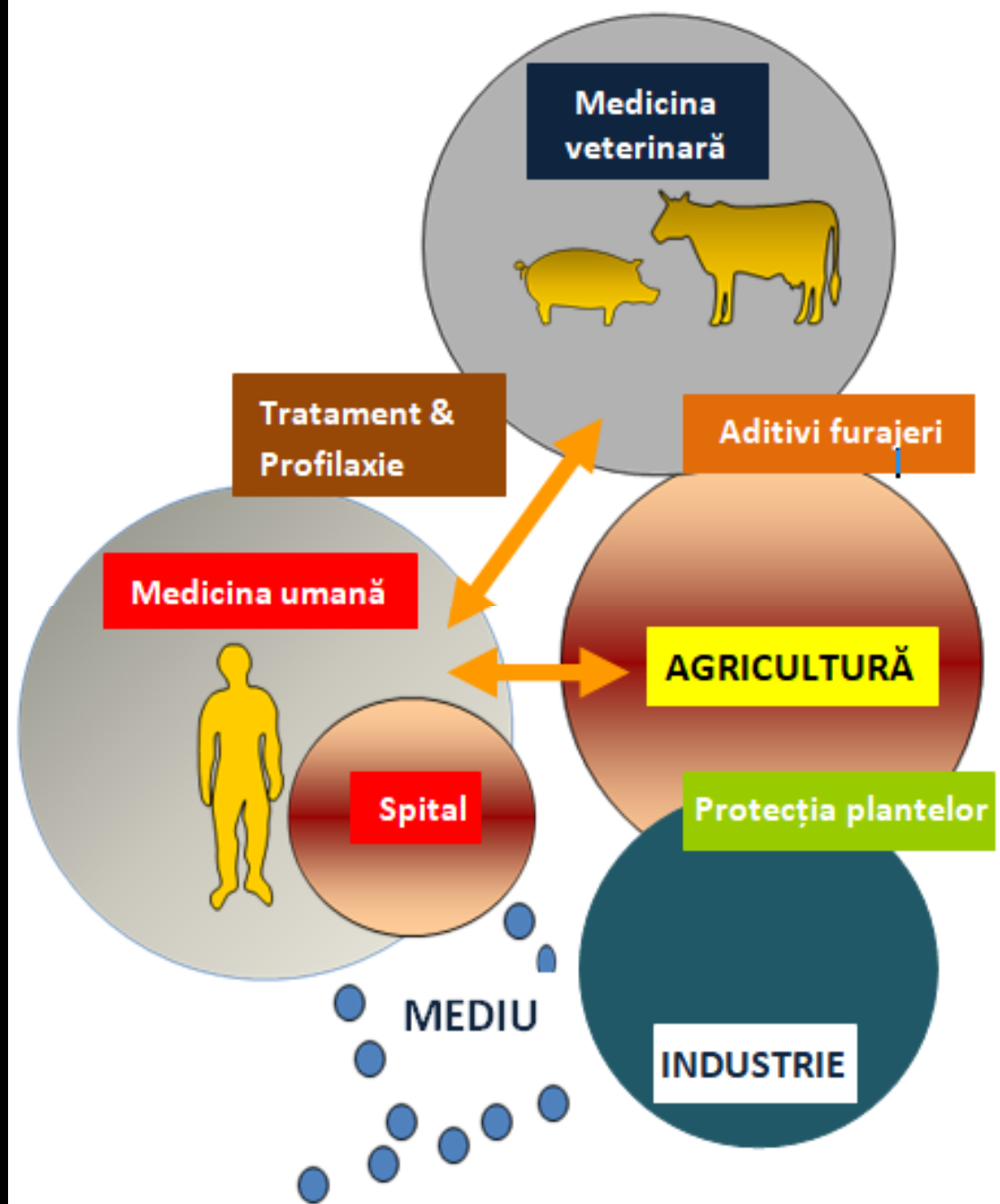
Câteva elemente obiective care au stimulat RAM:

- modificari ale **sistemelor de producție** animală urmarea cererii crescute pentru produse alimentare,
- schimbarea **tendințelor** în comerțul cu animale,
- creșterea **circulației** animalelor și produselor animale
- lipsa de **inițiativă și coerență** la nivel mondial.

MACRO

Corelațiile și
interdependența în
apariția rezistențelor

Sursa:
<http://amrls.cvm.msu.edu/images/vph/HUMAN-HEALTH-IMPACT>,
prelucrat Cristina



RAM și RAP este consecința **evoluției, selecției** naturale și a **mutației genetice** !

Utilizarea pe cale largă a medicamentelor, în special a antiinfecțioaselor exercită o **presiune de selecție majoră** urmată de apariția unor microorganisme rezistente în populațiile umane și animale

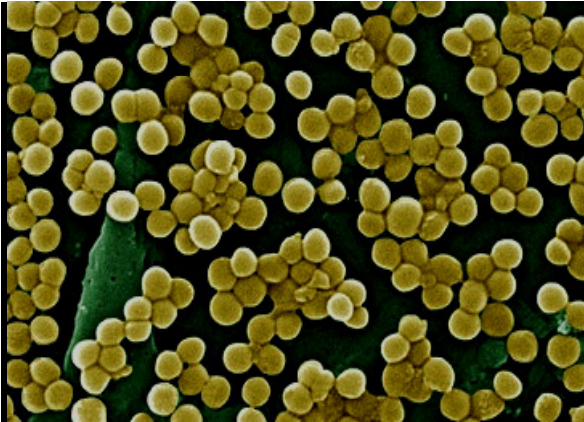
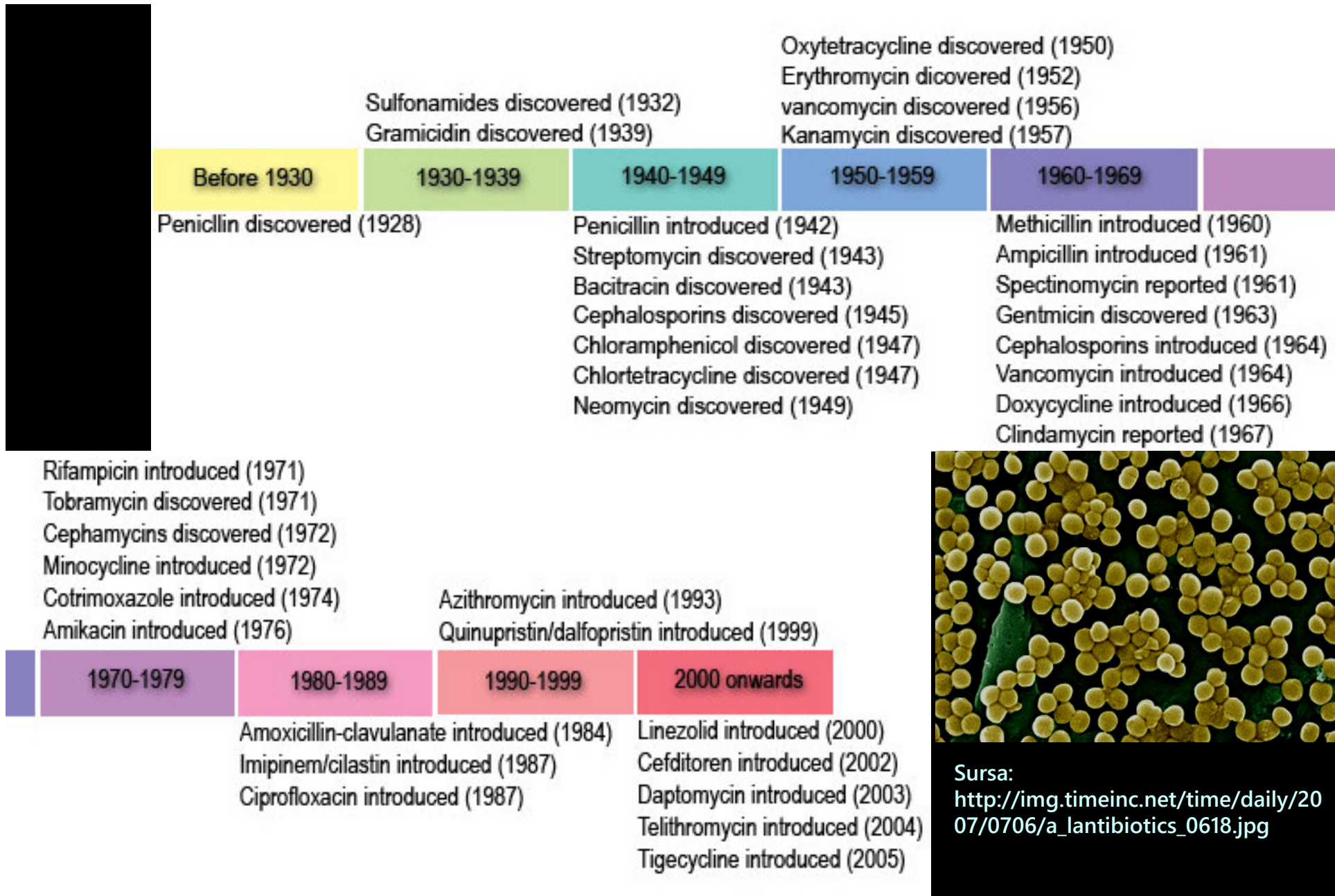
Rezistența la antiinfecțioase

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 este datorat: „**raționalizării genomului**”.

- Genomul, bacterian are nevoie de **energie + resurse** pentru a se menține și reproduce.
- Un genom mare, are nevoie de mai **multă energie** pentru a fi păstrat în funcțiune și pentru duplicare.
- Între bacterii există **concurență acerbă** pentru resurse.



Sursa:
http://img.timeinc.net/time/daily/2007/0706/a_antibiotics_0618.jpg

După: **Jim O'Neill** în: *The review on antimicrobial resistance 2016* / Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations

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

Mai mult de **70%** din bacteriile care determină infecții intra-spitalicești sunt rezistente la **cel puțin** un antibiotic !

În lume se estimează că, în fiecare an, infecțiile rezistente la medicamente conduc la decesul a **cel puțin 700.000** de pacienți și generează costuri de **1,5 miliarde Euro / an numai în EU**, prin urmare, fenomenul rezistenței (mai ales la antimicrobiene) a devenit una din prioritățile C.E.

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

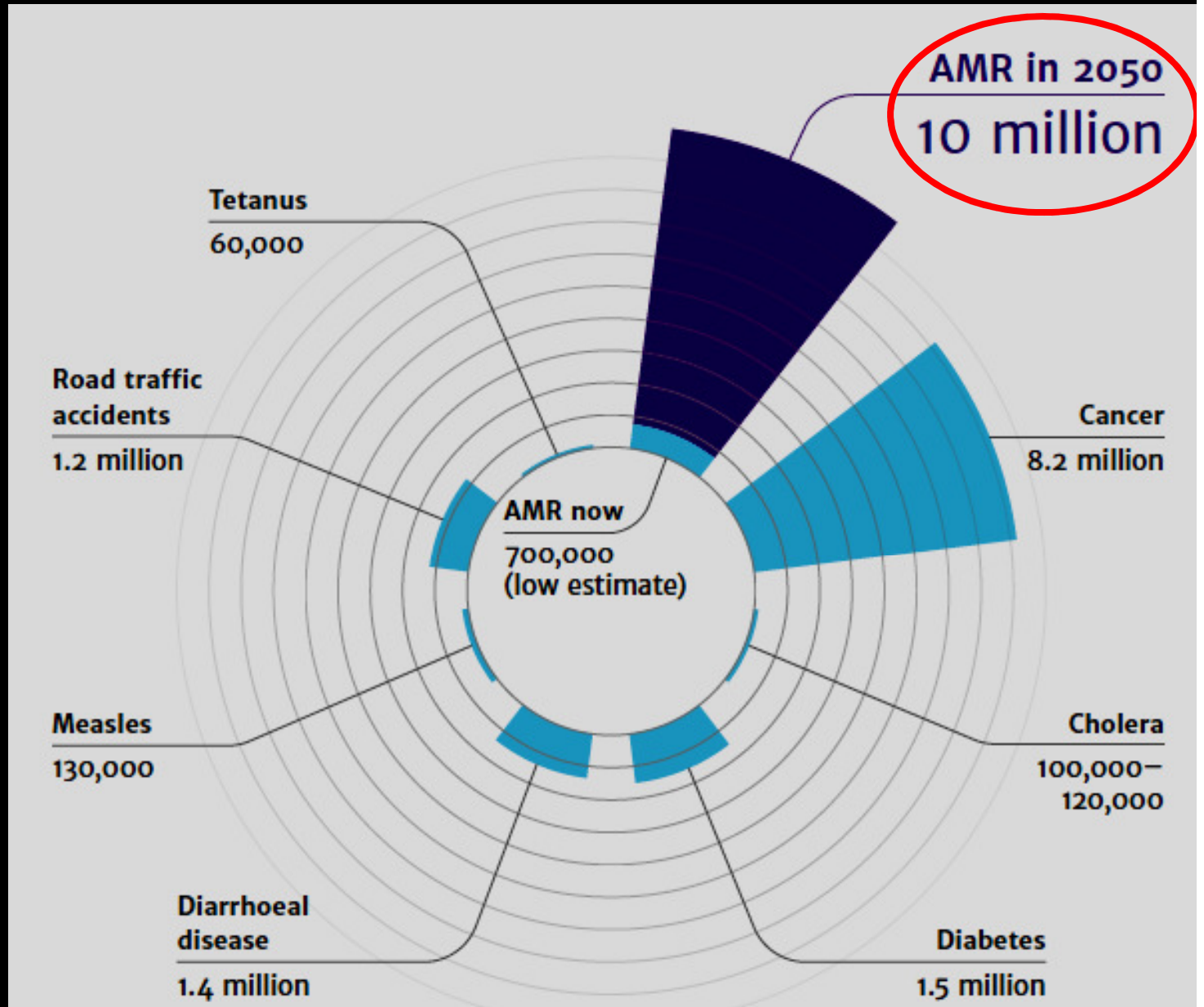
În India, infecțiile neonatale antibiotic-resistente este cauza decesului a aprox. **60.000 de nou-născuți/an!**

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

Impactul economic este considerabil și greu de calculat. Doar în SUA, mai **mult de 2 milioane de infecții/an** sunt urmarea rezistenței bacteriene la antibioticele de primă linie, tratamentele, costând sistemul de sănătate american **20 de miliarde de USD** în plus în fiecare an!



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



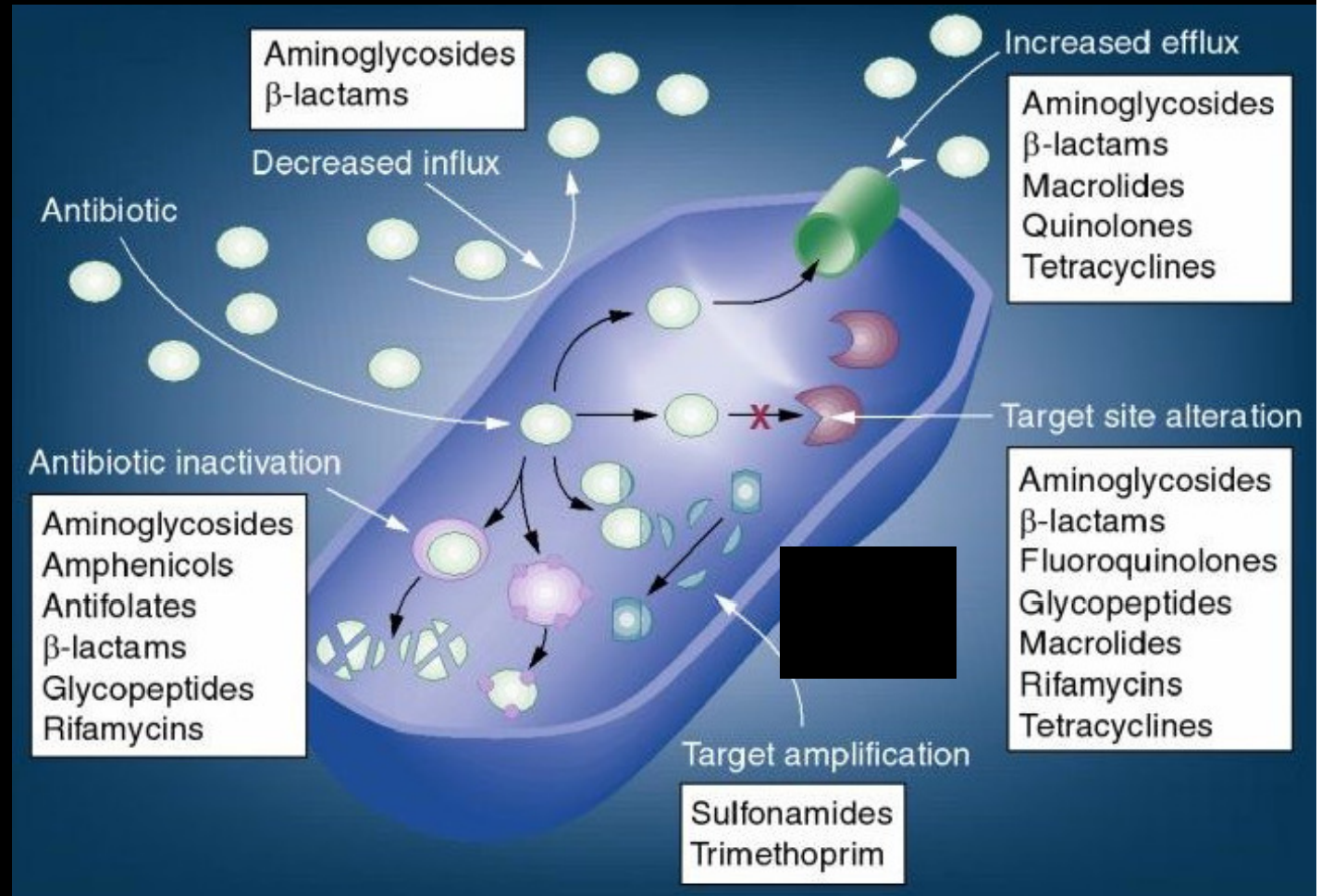
Prin intermediul elementelor genetice mobile (**plasmide R, intergoni și transposoni**), genele rezistenței pot fi transferate între tulpinile **acelorași** specii bacteriene = **transmitere intra-specifică**, dar și între tulpini care aparțin **altor** specii bacteriene = **transmitere interspecifică**.

Prescrierea medicamentelor nu este singura sursă de antibiotice pentru mediul înconjurător.

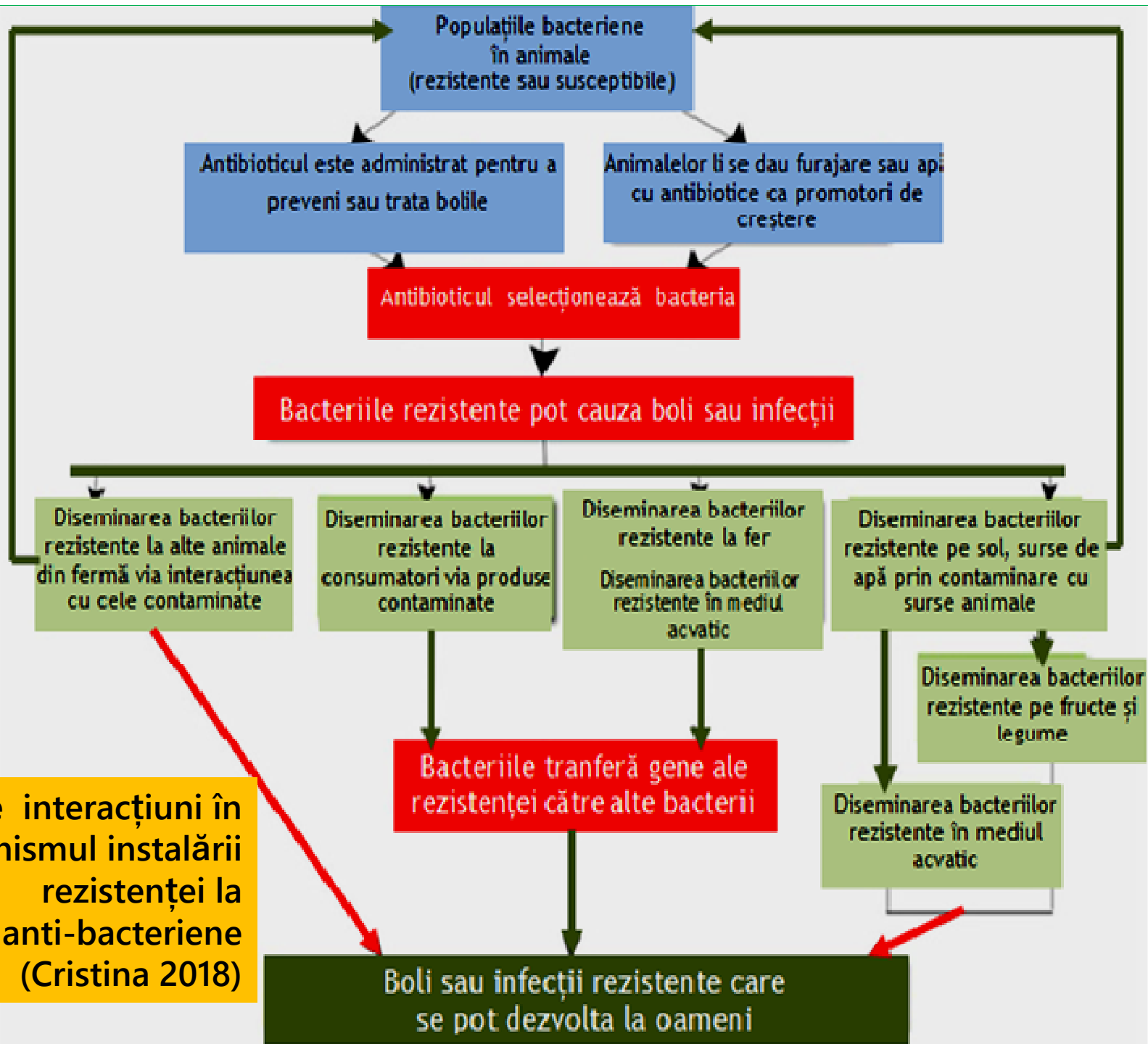
Încă din **anii 70**, antibioticele puteau fi găsite în carnea bovinelor, porcinelor și păsărilor, același antibiotice fiind identificate mai apoi în sistemele de apă municipale și freatice sau în sol, cu urmările sale dramatice !

MICRO

Mecanisme de apărare ale bacteriilor în cazul atacului antibiotibiotic

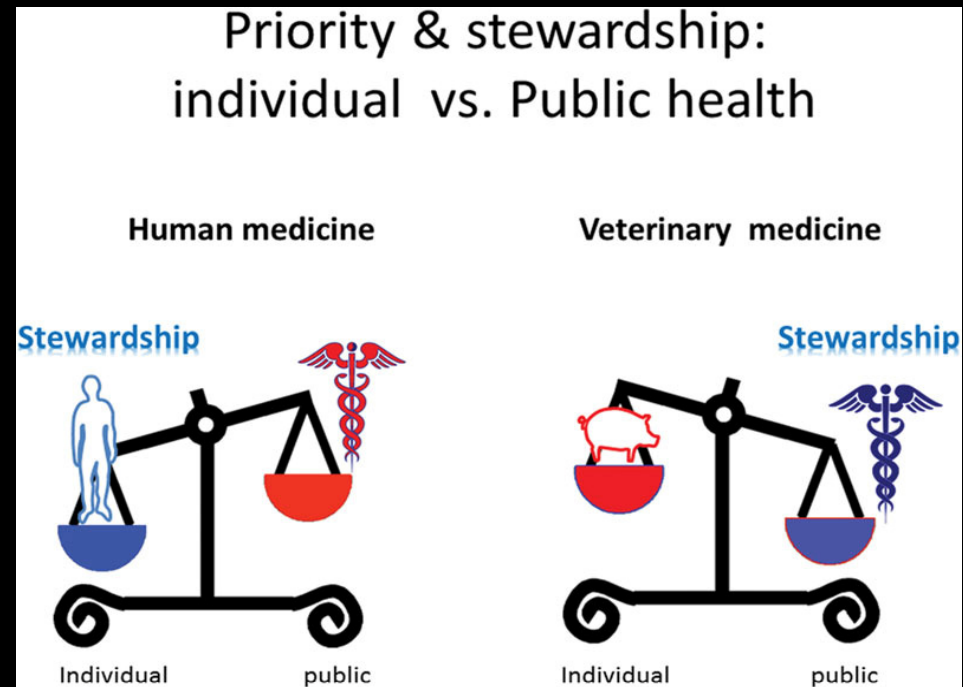


Sursa:
[http://images.forbes.com/
 media/magazines/forbes/
 2006/0619/Forbes_0619_p7
 0_f1.gif](http://images.forbes.com/media/magazines/forbes/2006/0619/Forbes_0619_p7_0_f1.gif)



Principalele interacțiuni în mecanismul instalării rezistenței la anti-bacteriene (Cristina 2018)

Impactul utilizării imprudente a antiinfecțioaselor



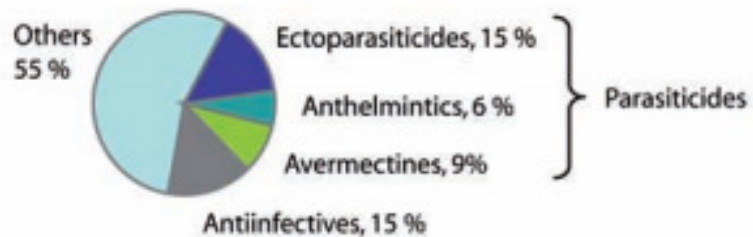
Sursa: https://www.frontiersin.org/files/Articles/206029/fmicb-07-01196-HTML/image_m/fmicb-07-01196-g003.jpg

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



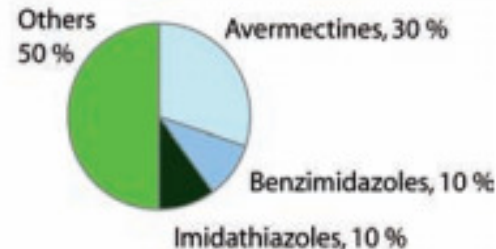
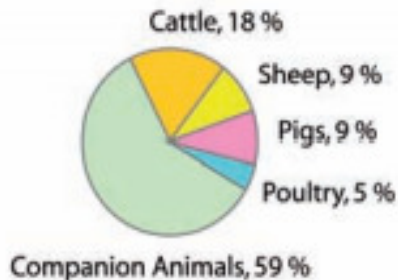
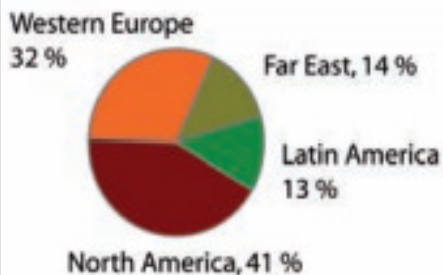
[http://file.zums.ac.ir/ebook/072-Antiparasitic%20and%20Antibacterial%20Drug%20Discovery%20-%20From%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidates%20\(D.pdf](http://file.zums.ac.ir/ebook/072-Antiparasitic%20and%20Antibacterial%20Drug%20Discovery%20-%20From%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidates%20(D.pdf)

Animal Health Market: 16 Billion USD

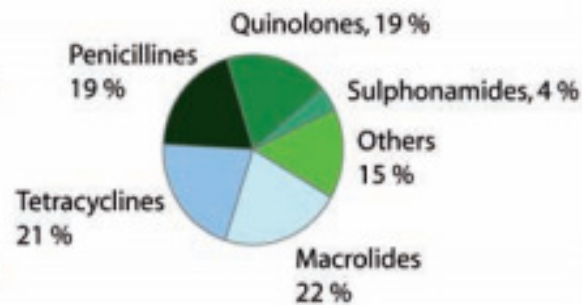
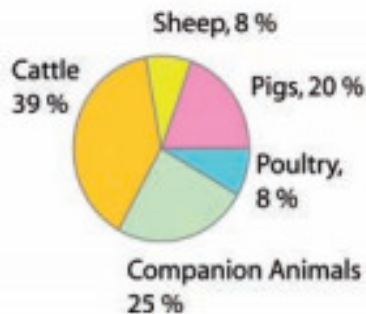
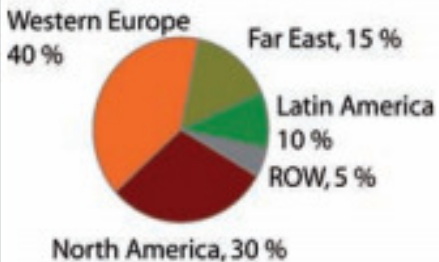


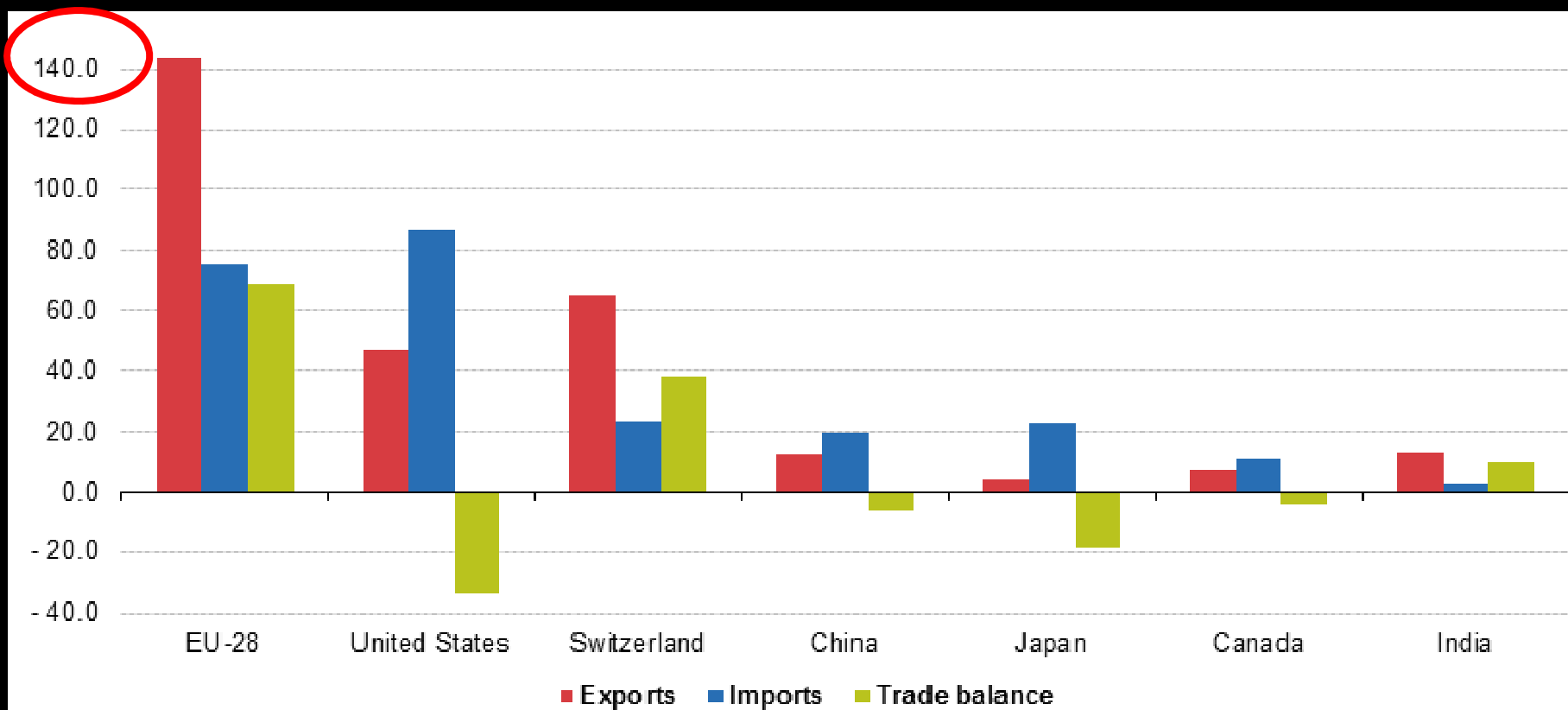
2006

Combined Parasiticides Market: 4.8 Billion USD



Antiinfectives Market: 2.4 Billion USD





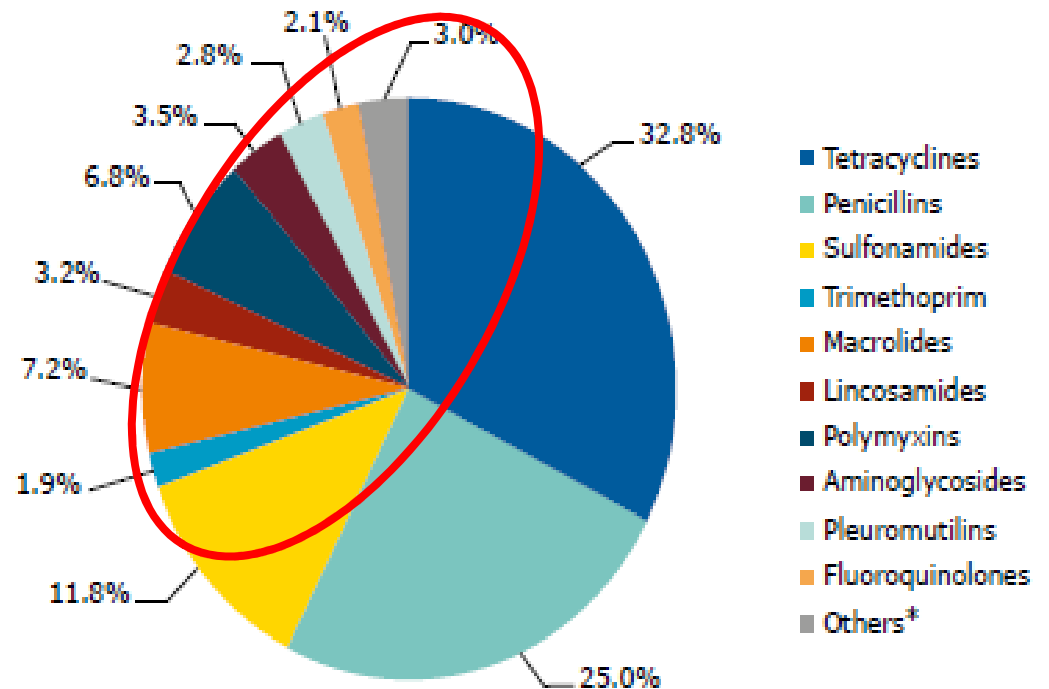
2016

Sursa:
EUROSTAT

Conform datelor, în Europa, pe parcursul scurtei existențe:

- un pui este tratat cu antibiotice de **2,3 ori**, iar
- un porc de **5,3 ori!**

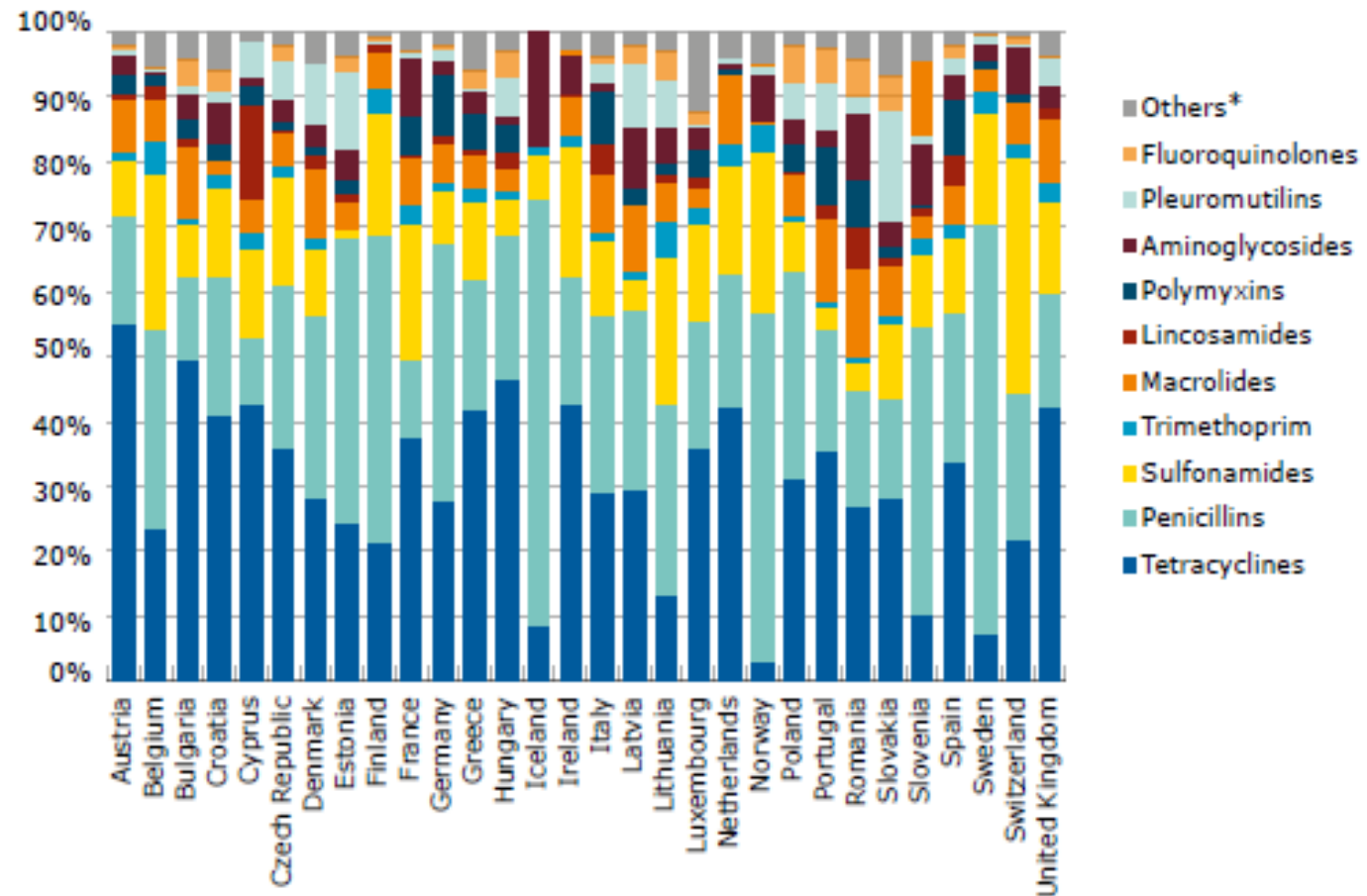
Sales of antimicrobial agents by antimicrobial class as percentage of the total sales for food-producing species, in mg/PCU, aggregated by 30 European countries, for 2015



Sursa:

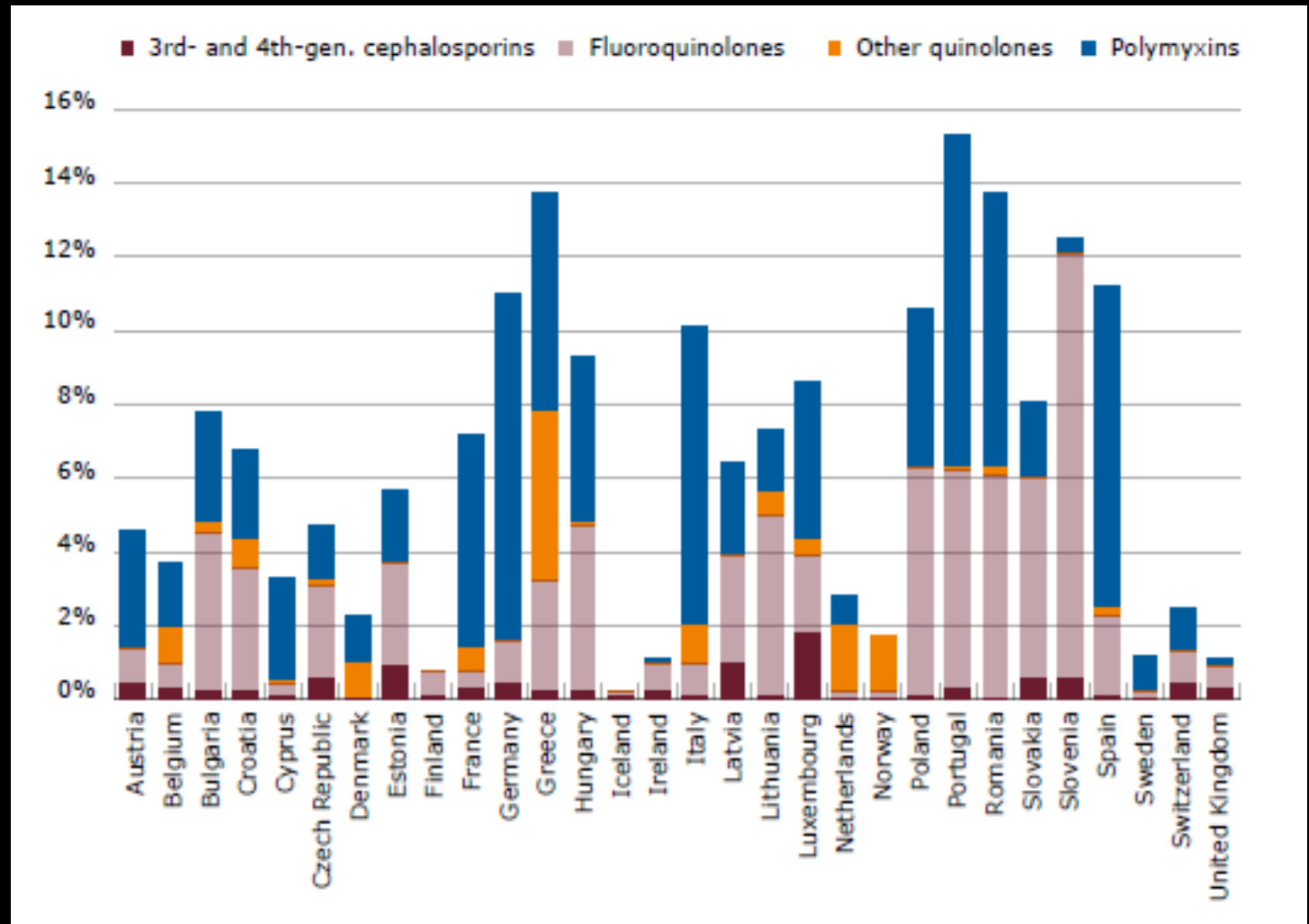
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>

Proportion of the total sales of the different veterinary antimicrobial classes, in mg/PCU, in the 30 European countries, for 2015



Sursa:

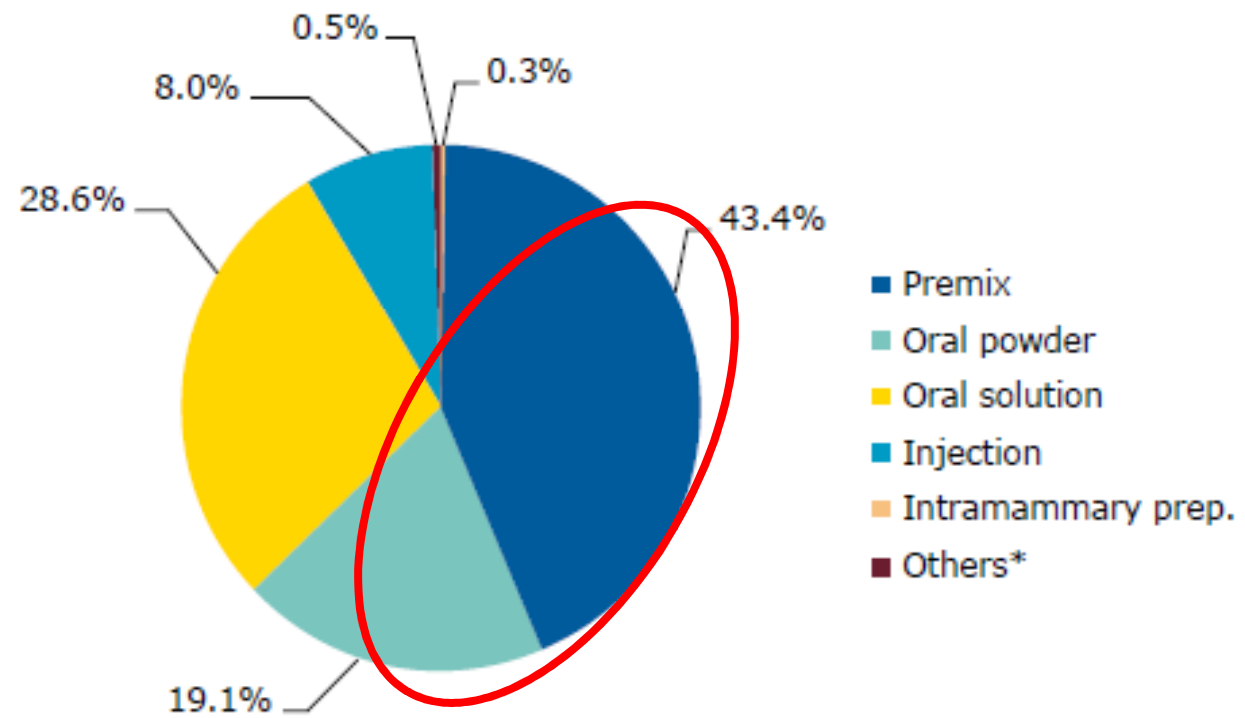
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>



Sursa:

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

Distribution of sales, in mg/PCU, of the various pharmaceutical forms of veterinary antimicrobial agents for food-producing animals, aggregated by the 30 European countries for 2015



Sursa:

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

În studiul: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report.

Publicat: EFSA Journal 2017;15(7):4872, 135 pp. [doi:10.2903/j.efsa.2017.4872](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4872)

50 mg/kgc.

Pe o perioadă de trei ani 2013-2015, **consumul mediu total** estimat de antimicrobiene exprimate în **mg. s.a / kg. biomasă** a fost de:

124 mg/kgc la om = **media 118 mg/kgc.** (50-182 mg/kgc) și

152 mg/kgc la animalele de rentă = **media 67 mg/kg;** (3-419 mg/kgc).

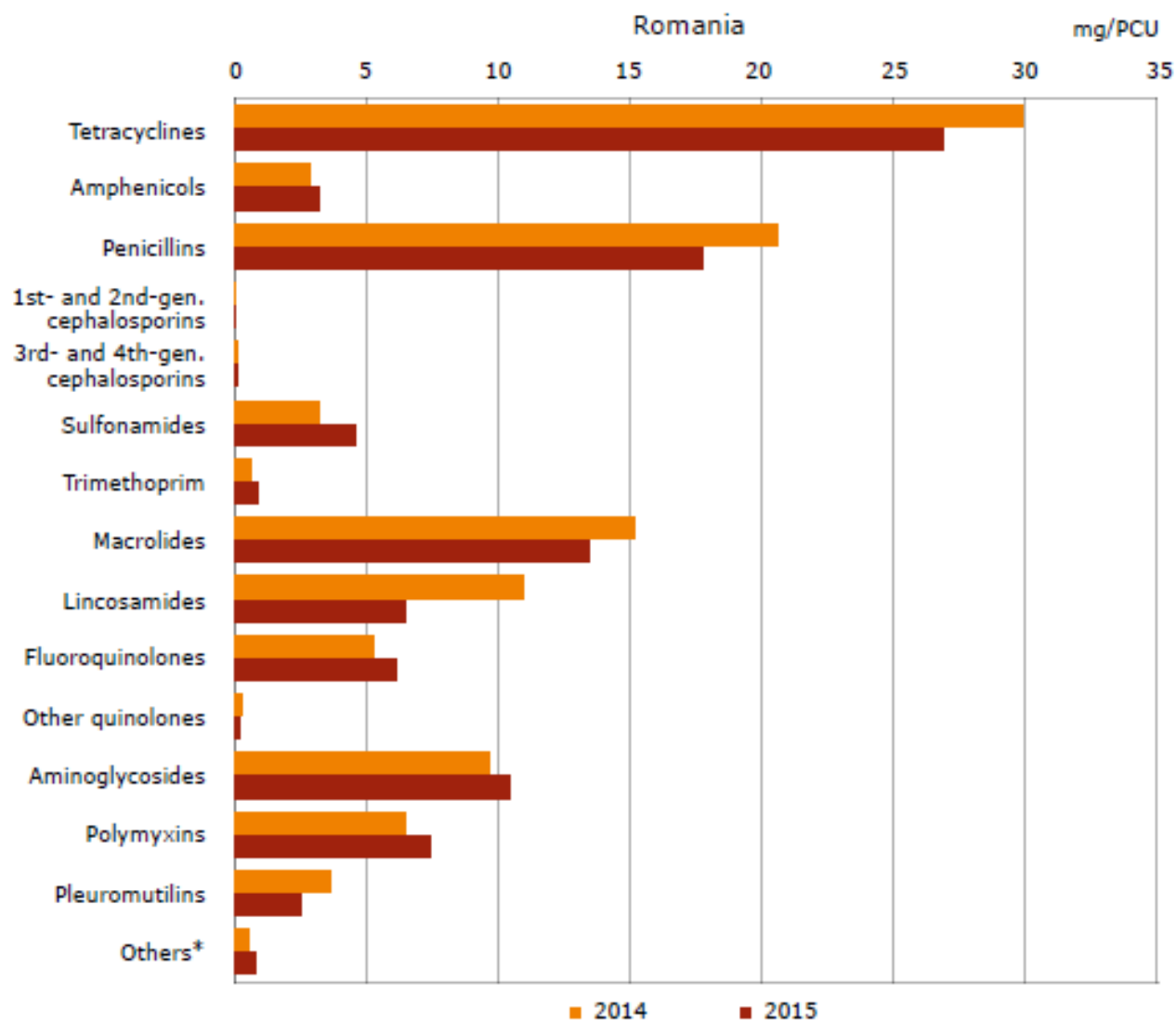
Valorile consumului de antibiotice au fost mai mici sau mult mai mici la animalele de rentă față de om, în **18** din 28 de țări, în **2** țări a fost similar, iar în **8** consumul a fost mult mai mare pentru animalele de rentă față de om.

legătura AC/AR demonstrată statistic ($p < 0,05$) pentru:

- **fluorochinolone** / E. coli în ambele sectoare,
- **cefalosporinele 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 la Campylobacter spp. la animale și oameni.
- **cefalosporinele generația 3 & 4** = rezistență încrucișată la **fluorochinolone** / E. coli la om,
- **fluorochinolonele** / Salmonella spp. și Campylobacter spp. la om a fost legat de consumul de **fluorochinolone** la animale.

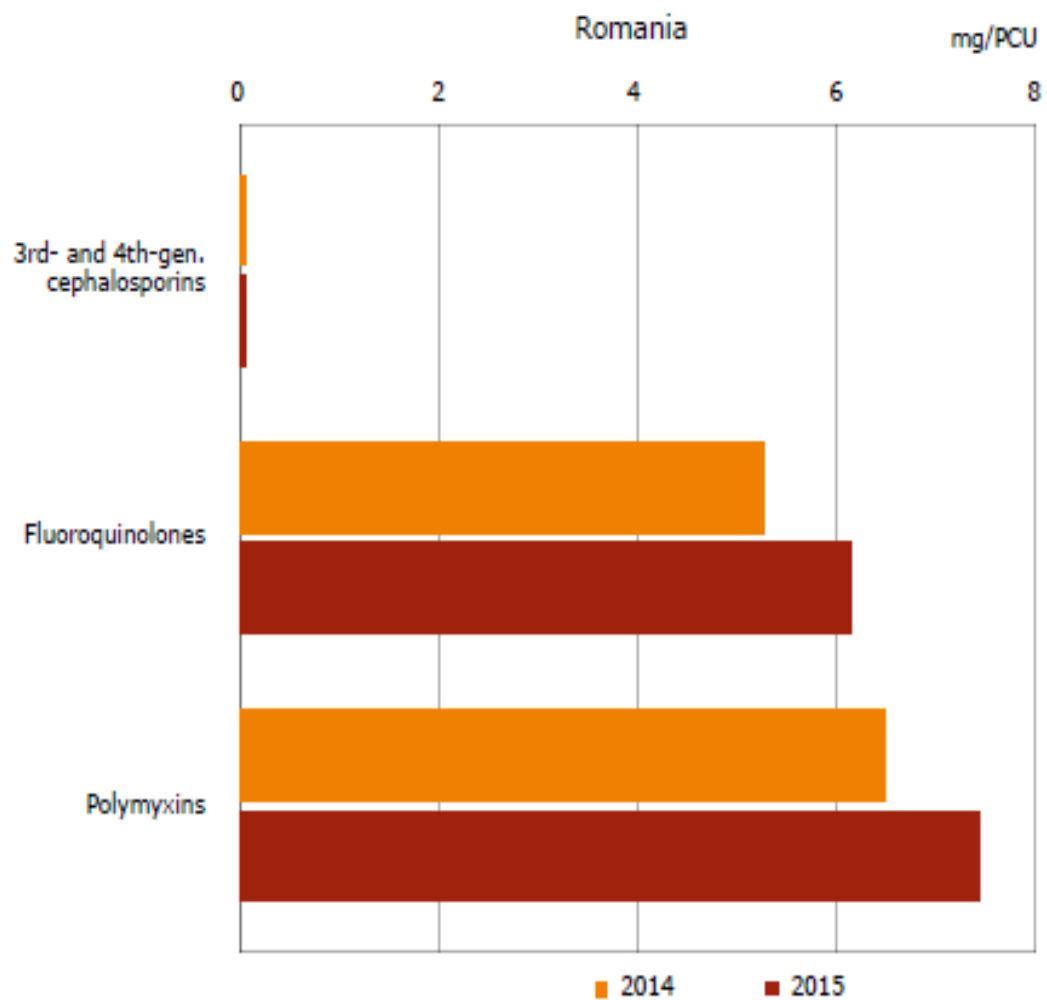
Romania

Figure 105. Sales (mg/PCU) by antimicrobial class in Romania, from 2014 to 2015

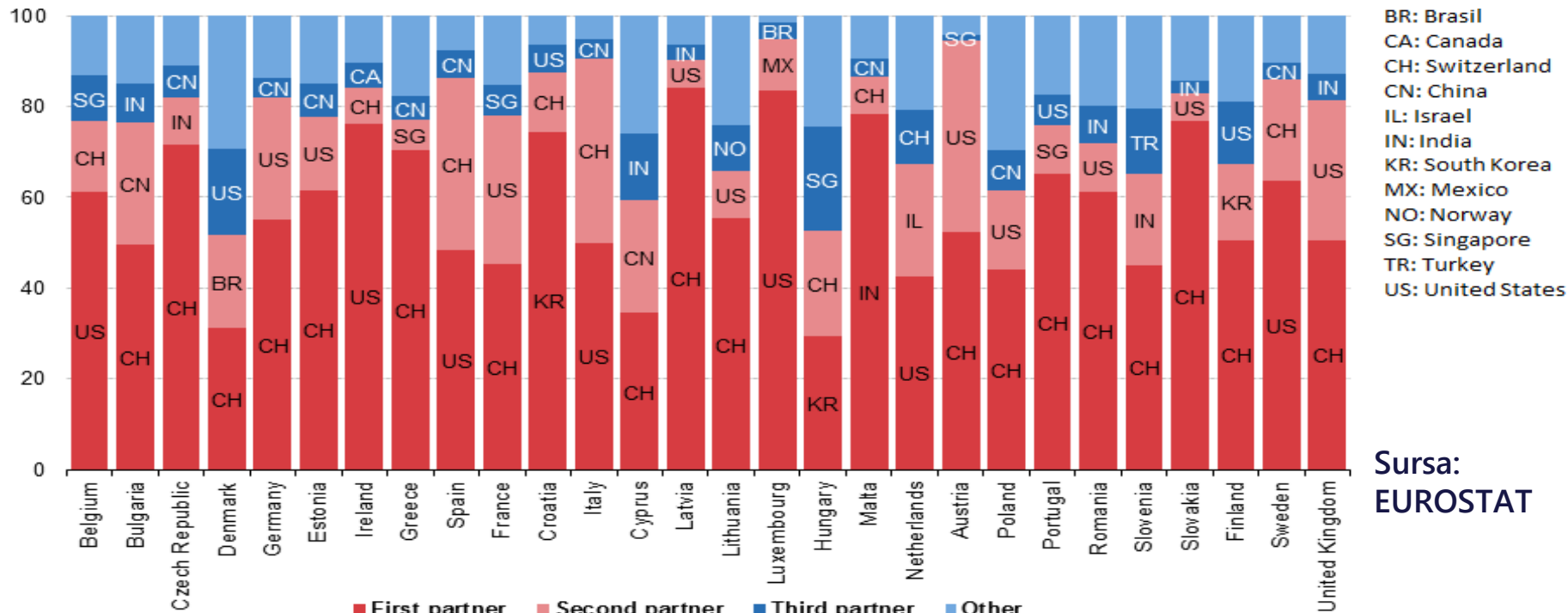


Sursa:
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>

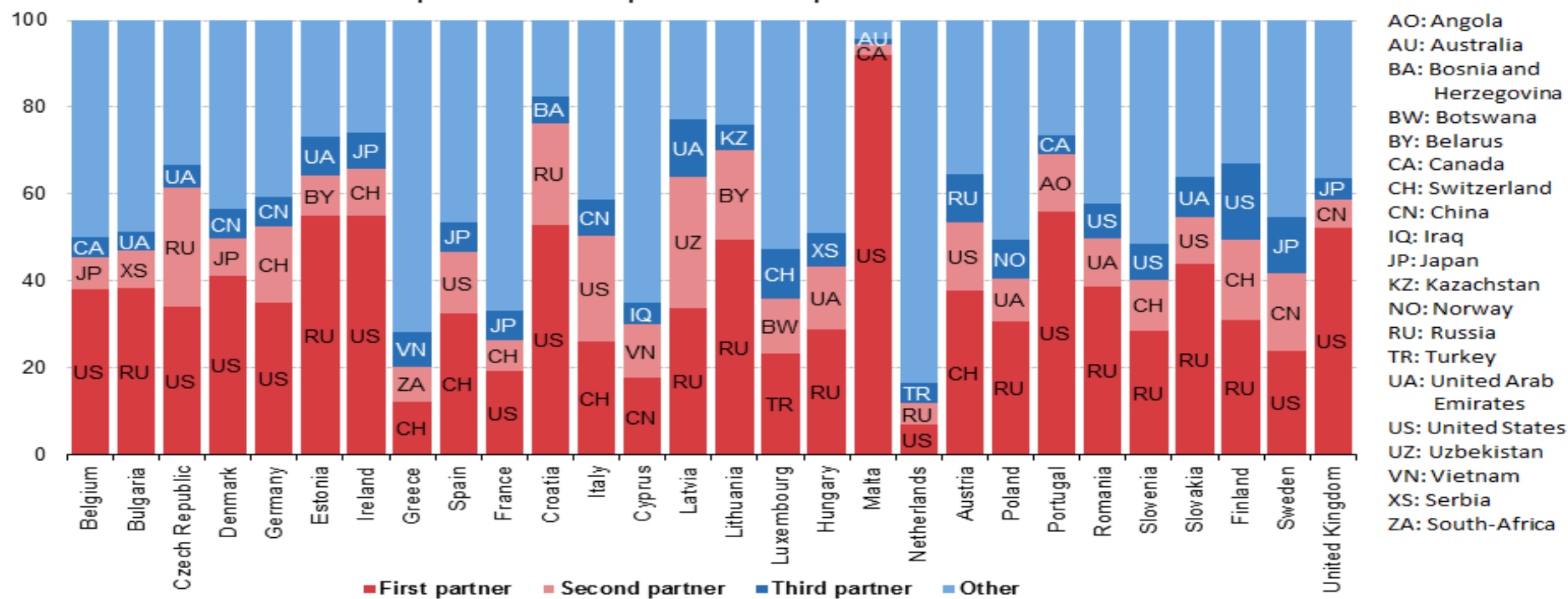
Figure 106. Sales (mg/PCU) of 3rd- and 4th-generation cephalosporins, fluoroquinolones and polymyxins in Romania, from 2014 to 2015

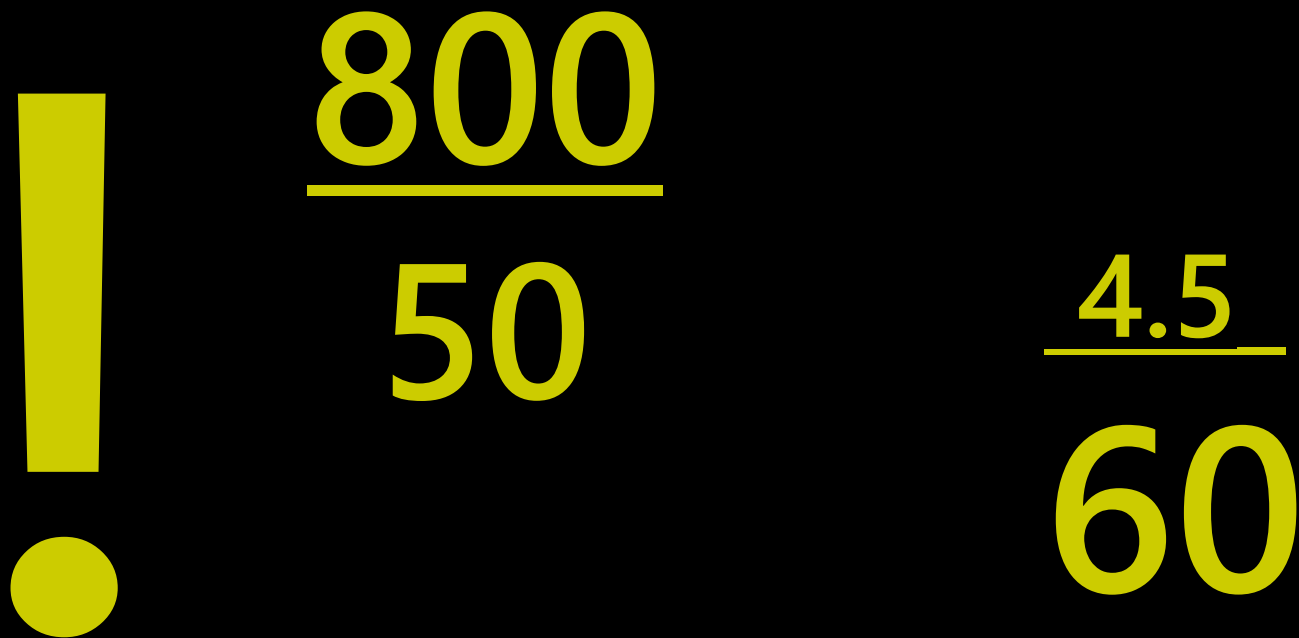


Sursa:
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>



Sursa:
EUROSTAT





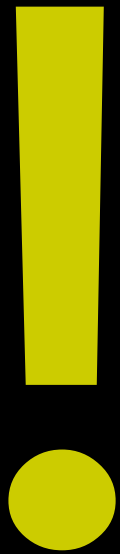
UK: Gripa suină = 1.9 miliarde USD

SUA: Ebola = 5.4 miliarde USD

30.000-70.000 tone

10-20%

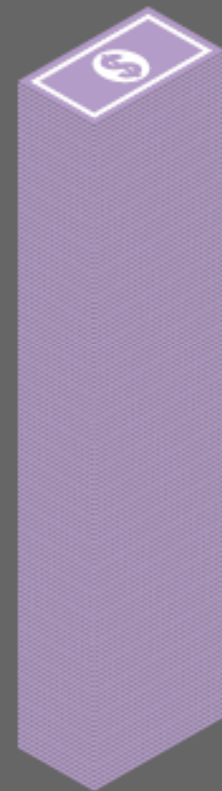
200





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

Less than 5%
of venture capital investment in pharmaceutical R&D between 2003 and 2013 was for antimicrobial development.



Total venture capital investment

\$38bn



Antimicrobial venture capital investment

\$1.8bn

tehnicele de **screening genomic**, nu au reușit să livreze promisiunea lor de "revoluție" în descoperirea de antibiotice!

Acest lucru a condus în timp la apariția "**superbugs = organisme bacteriene rezistente la majoritatea antibioticelor utilizate astăzi**".

Exemple:

- Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)
- Tuberculoza extrem de rezistentă la medicamente,

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

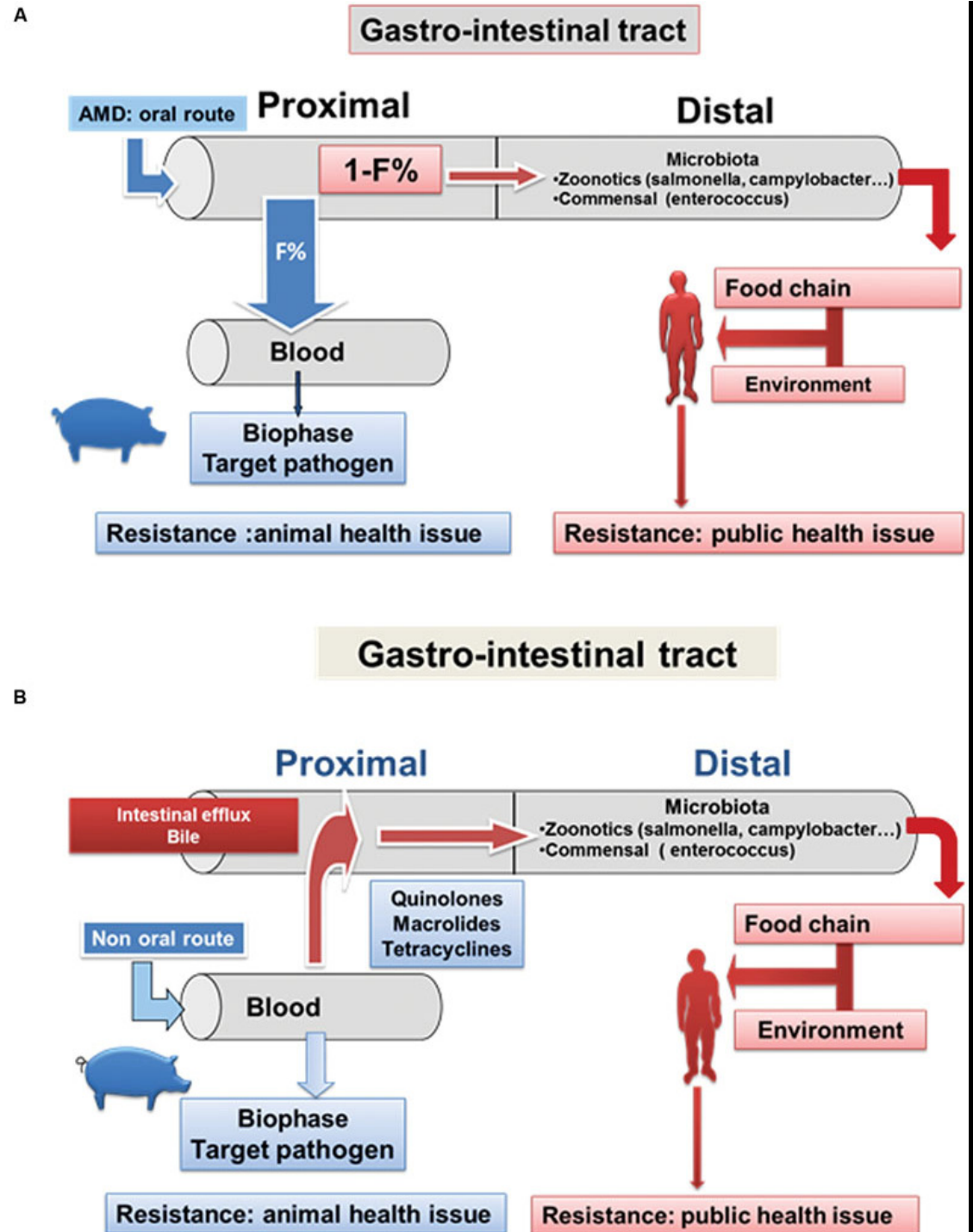
- **oameni - animale,**
- **animale - oameni, și între**
- **animale - mediu.**

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!

Impactul administrării antibioticelor

Sursa:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01196/full>



după administrarea orală

Microbiota intestinală distală, care cuprinde agenți patogeni zoonotici și flora comensală este expusă la fracția de medicament neabsorbit în segmentul proximal digestiv = crește presiunea selectivă locală = crește densitatea bacteriilor și g. rezistenței! Bacteriile rezistente + genele rezistenței sunt **eliberate** în mediu prin intermediul excreției fecale. Aceste organisme și genele pot ajunge la OM, prin mai multe căi și în cele din urmă vor avea acces la microbiota TGI uman. Calea metabolică principală = lanțul alimentar.

administrarea sistemică

Majoritatea medicamentelor a.u.v. sunt eliminate, în TGI, fie prin secreție biliară fie prin clearance-ul intestinal = apar **concentrații** ale farmaconului capabile să selecteze organisme rezistente = **efecte negative**

În +, impactul asupra microbiotei TGI animale al antibioticelor nu se limitează doar la fracția aerobă (1-2% din totalul microbiotei; de obicei *Escherichia coli* și *E. faeciens*, considerate bacterii santinelă).

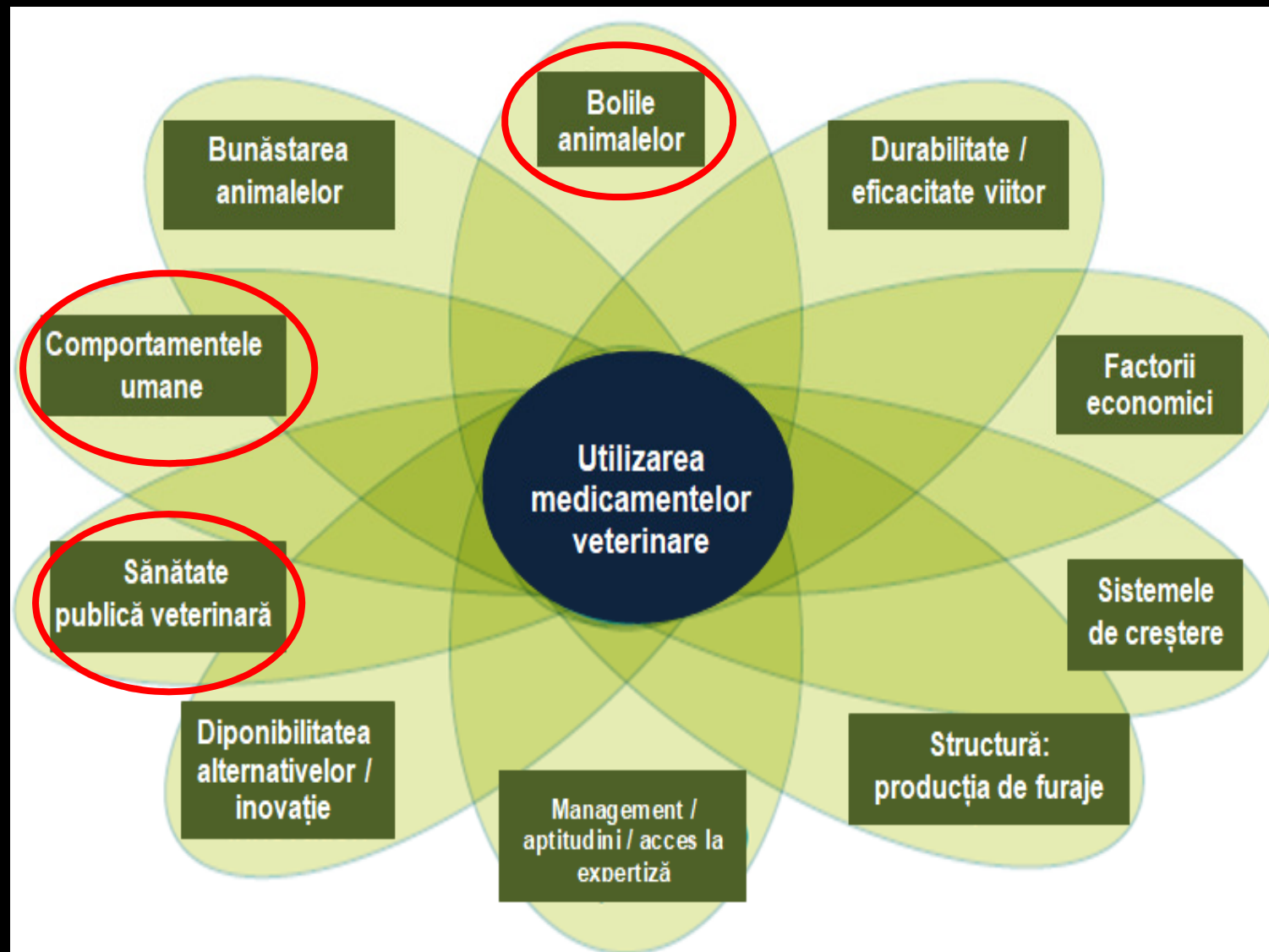
Poate, de asemenea genera un impact negativ asupra populației anaerobe, mult mai mare!

Creșterea frecvenței rezistenței la quinolone în rândul tulpinilor umane și animale a fost demonstrată deja pentru *Salmonella enteritidis* și *Campylobacter* spp. fiind raportată chiar și rezistența multiplă a *Salmonellei typhimurium* la ampicilină, cloramfenicol, streptomycină, sulfonamide și tetraciclină (ACSSuT).

În România

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

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



Complexitatea utilizării medicației a.u.v.

Sursa:

EPRUMA, 2018, (prelucrat Cristina



Datorită fenomenului rezistenței în creștere dramatică, se va pierde imensul avantaj câștigat în ultimul secol asupra:

1. bolilor infecțioase

- pneumonia,
- tuberculoza,
- HIV
- malaria.

2. cancerului

Aici antibioticele sunt cruciale pentru a ajuta chimioterapia și implicit pentru lupta împotriva infecțiilor asociate

3. procedurilor chirurgicale,

- transplantul de organe
- operația de cezariana,
- protezările
- abdomenul acut
- operațiile pe tendoane

Lipofilicele a.u.v.

Antimicrobials	Classes	Molecular weight	XLogP3-AA	Vss (L/kg)	Clearance (mL/kg/min)	Half-life (h)
Ceftiofur	Cephalosporins	523.56	0.20	0.30	0.55	7.00
Danofloxacin	Fluoroquinolones	357.38	-0.30	2.48	8.30	4.01
Enrofloxacin	Fluoroquinolones	359.39	-0.20	1.80	3.20	6.60
Florfenicol	Amphenicols	358.21	0.80	0.77	3.75	2.65
Gamithromycin	Macrolides	777.03	4.90	24.90	11.86	44.90
Oxytetracycline	Tetracyclines	460.43	-1.60	0.79	1.88	5.66
Tildipirosin	Macrolides	734.01	4.30	21.80	2.40	238.00
Tilmicosin	Macrolides	869.13	3.60	28.20	11.40	28.00
Trimethoprim	Diaminopyrimidine	290.32	0.90	1.50	28.33	1.20
Tulathromycin	Macrolides	806.08	3.80	11.1	3.01	65
	Mean	556.89	1.80	10.37	8.24	40.30

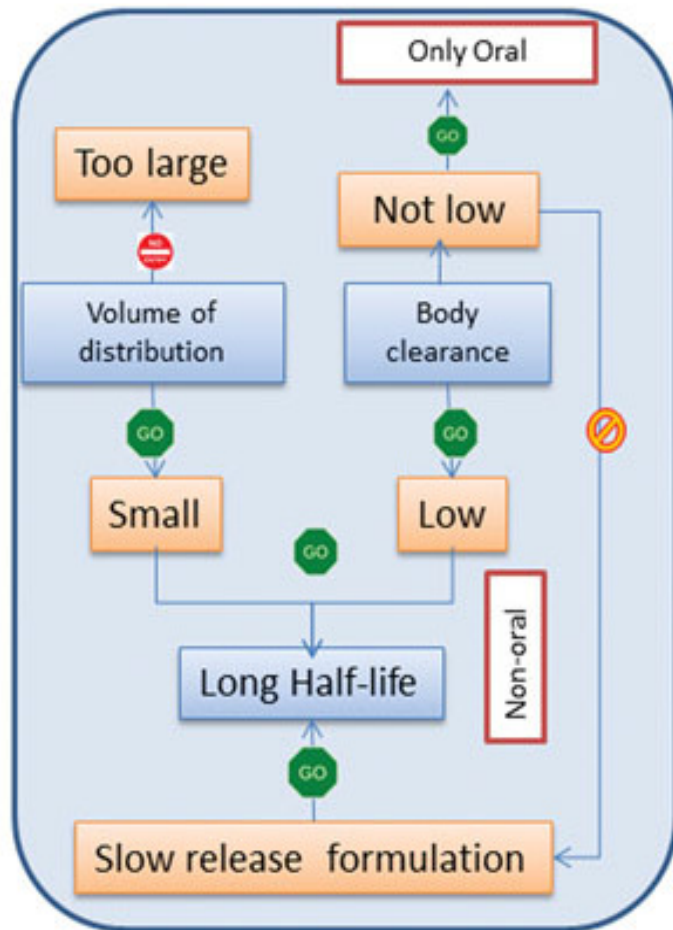
XlogP3 is the computed Octanol-Water Partition Coefficients (log P; Cheng et al., 2007) as given by PubMed ComPound; Vss: volume of distribution in steady-state condition. The 10 AMDs routinely used to treat bovine respiratory disease were listed by (O'Connor et al., 2013) they have a higher MW (557 ± 220) and are more lipophilic ($\log P = 1.8 \pm 2.18$) than those used in human medicine. The terminal half-life is positively correlated to the degree of lipophilicity with a coefficient of determination (R^2) between lipophilicity and duration of half-of 0.37.

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

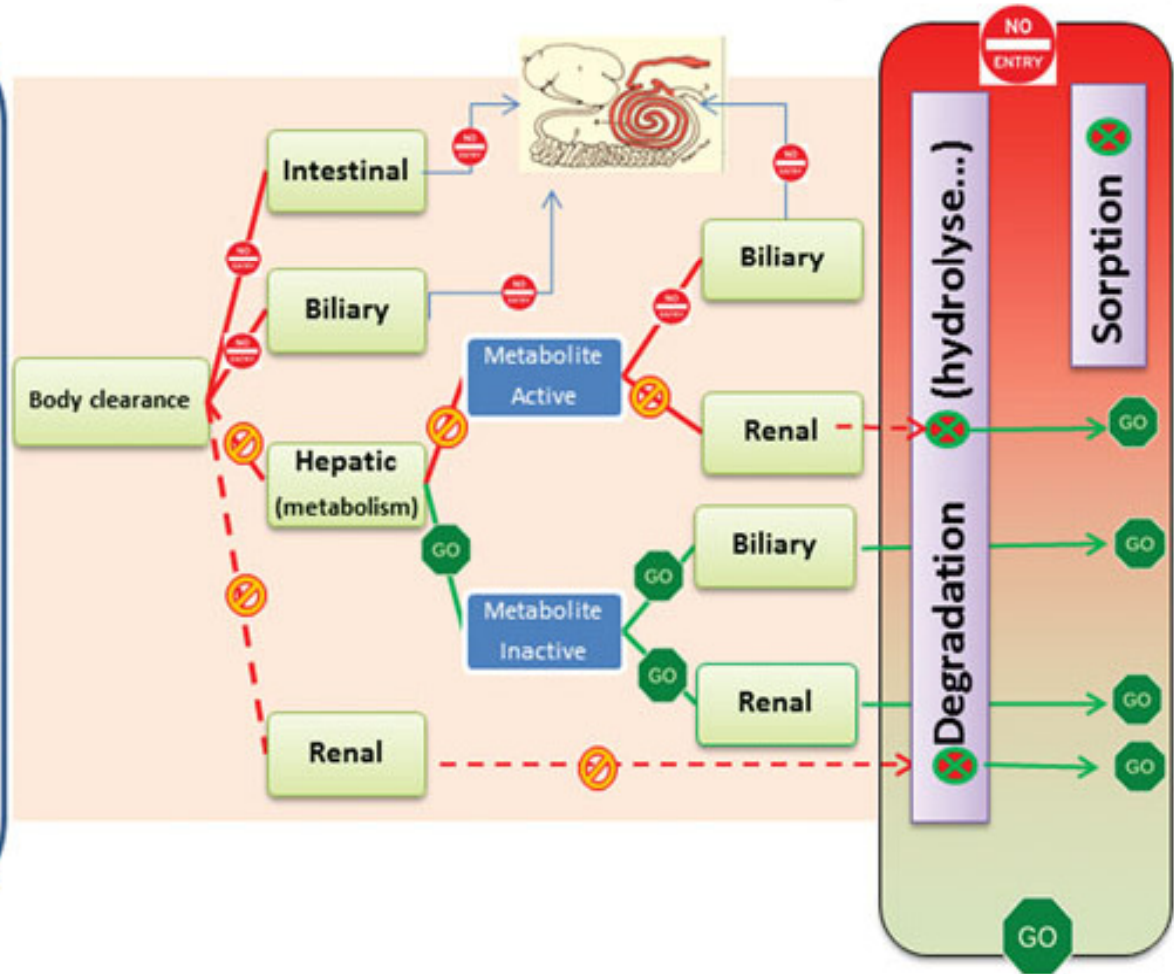
- necesitatea retardării și corelarea $h_{1/2}$ ($R^2 = 0.37$)
- dezvoltarea de noi farmaci tot mai potenți și **Eco-green** (ceftarolina, telavancina, dalbavancina).

eco-green...

Pharmacokinetic parameters (Size & route of administration)



Animal (clearance mechanisms)



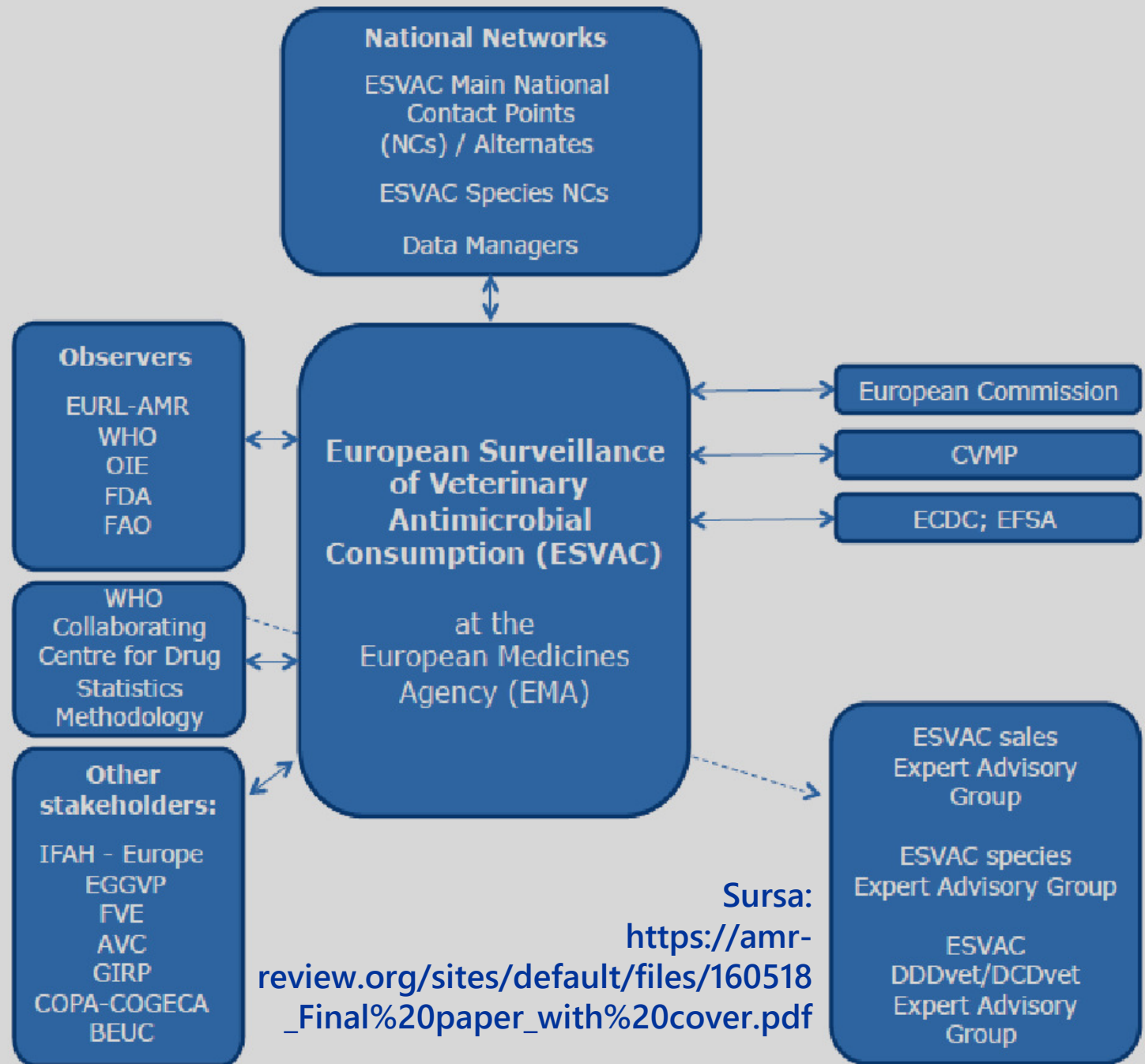
În **Nov. 2011** CE prin EMA a lansat primul plan de actiune menit să abordeze riscurile prezentate de RAM.

Planul de actiune se bazează pe o abordare holistică, în conformitate cu inițiativa „**One health**”.

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

În Romania

Încă 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 EU abia în **2009!**)



Exemple de agenții naționale și internaționale implicate în monitorizarea fenomenului rezistenței

(Sinteză Cristina, 2012)

Denumirea agenției		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 Hoc Expert 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

Rezistența la antiparazitare

Rezistența la antiparazitare (RAP)

capacitatea indivizilor parazitari de-a supraviețui la doze standard recomandate ale unui produs antiparazitar, care în mod normal ar fi eficiente pentru a ucide majoritatea paraziților vizați (adică $\leq 90\%$).

Sursa;
<https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/ucm350360.htm>



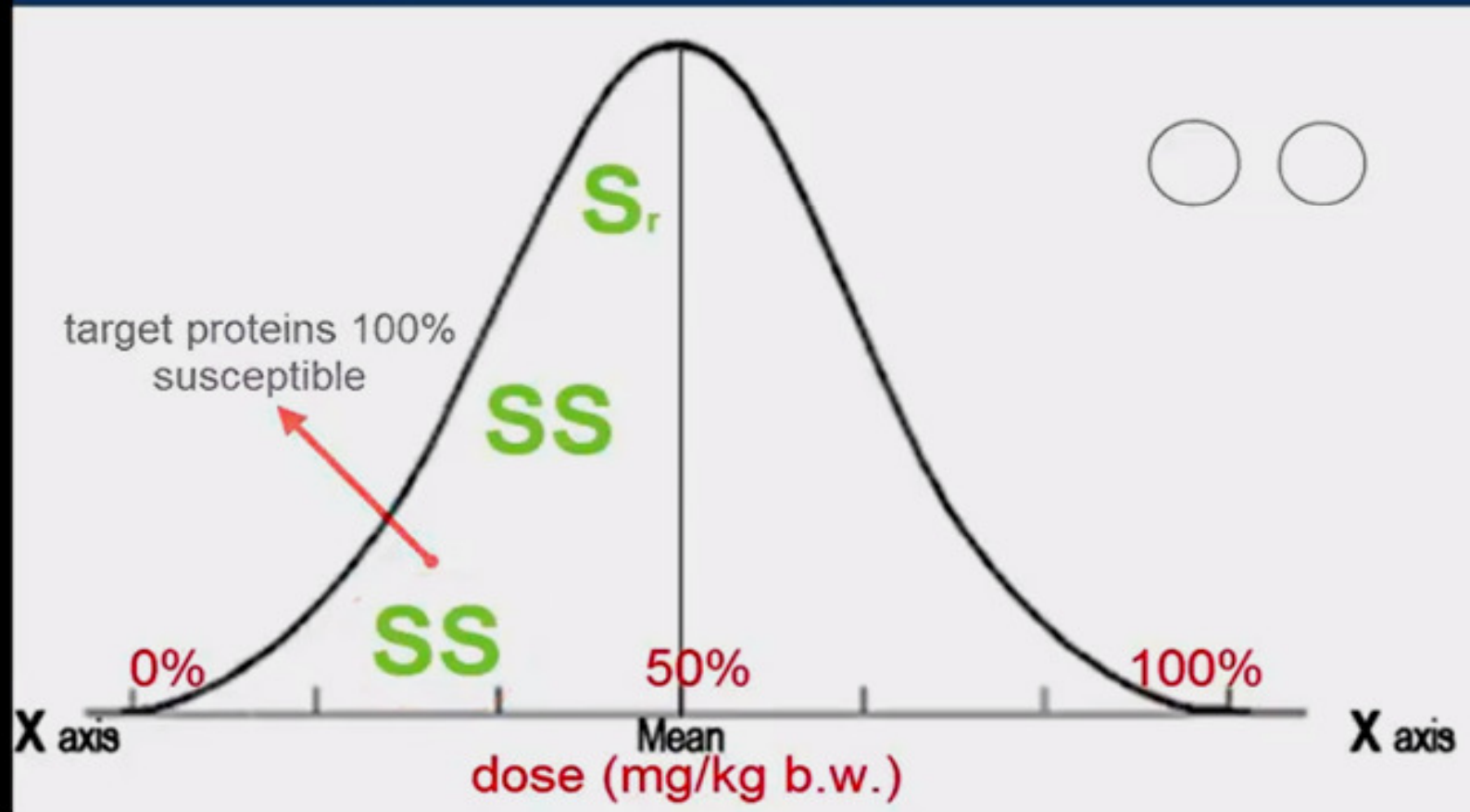
What is antiparasitic resistance?

Antiparasitic resistance is the genetic ability of parasites to survive treatment with an antiparasitic drug that was generally effective against those parasites in the past. After an animal is treated with an antiparasitic drug, the susceptible parasites die and the resistant parasites survive to pass on resistance genes to their offspring.

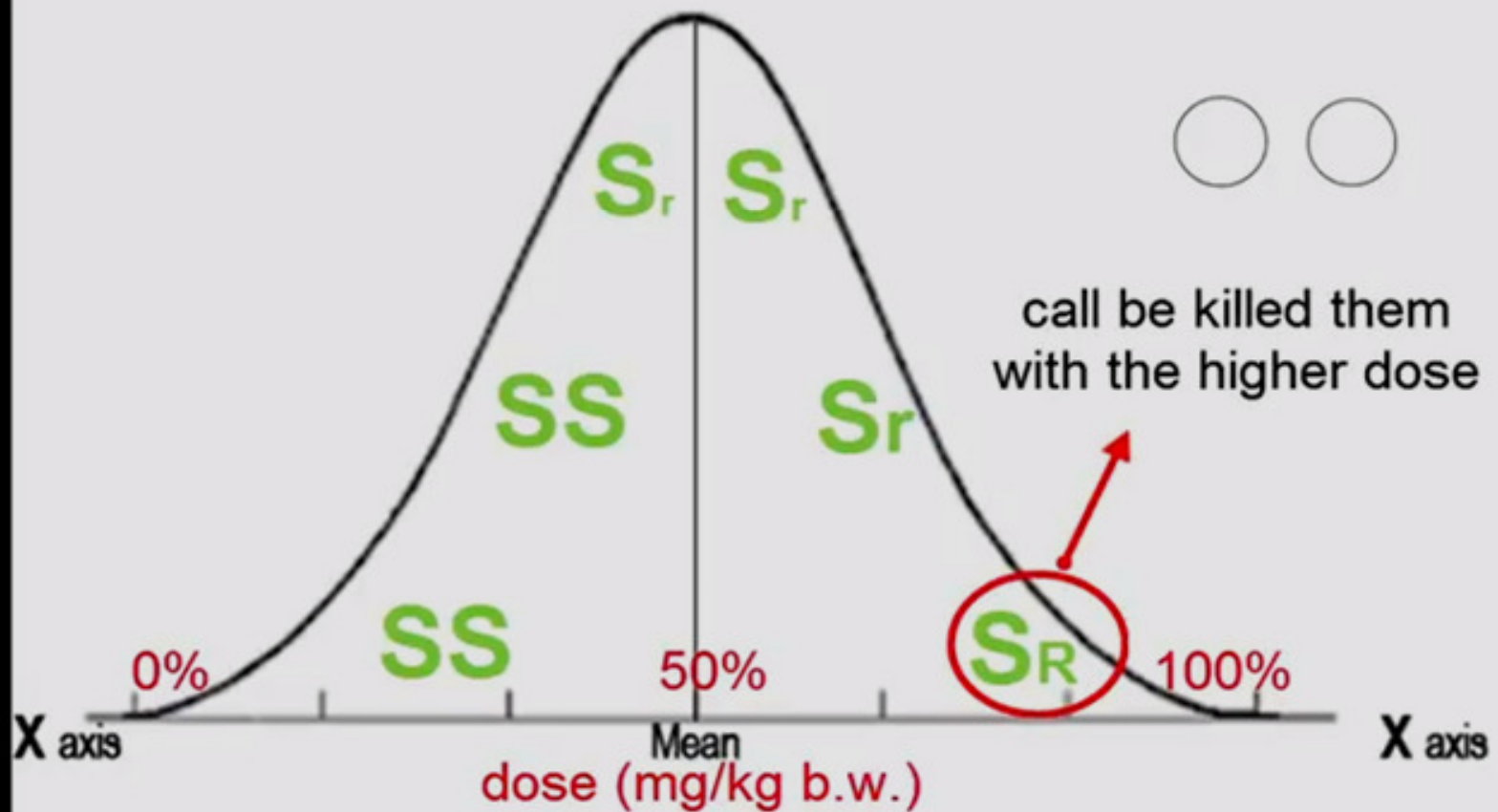
Rezistența la antihelmintice a fost identificată mai ales în **ultimele trei decenii**, în special la nematode gastro-intestinale la rumegătoare și la cai.

Ca urmare, în anumite regiuni, unele dintre produsele antihelmintice utilizate pentru a trata aceste condiții au devenit ineficiente **datorită creșterii toleranței!**

Resistance: “it is already present”

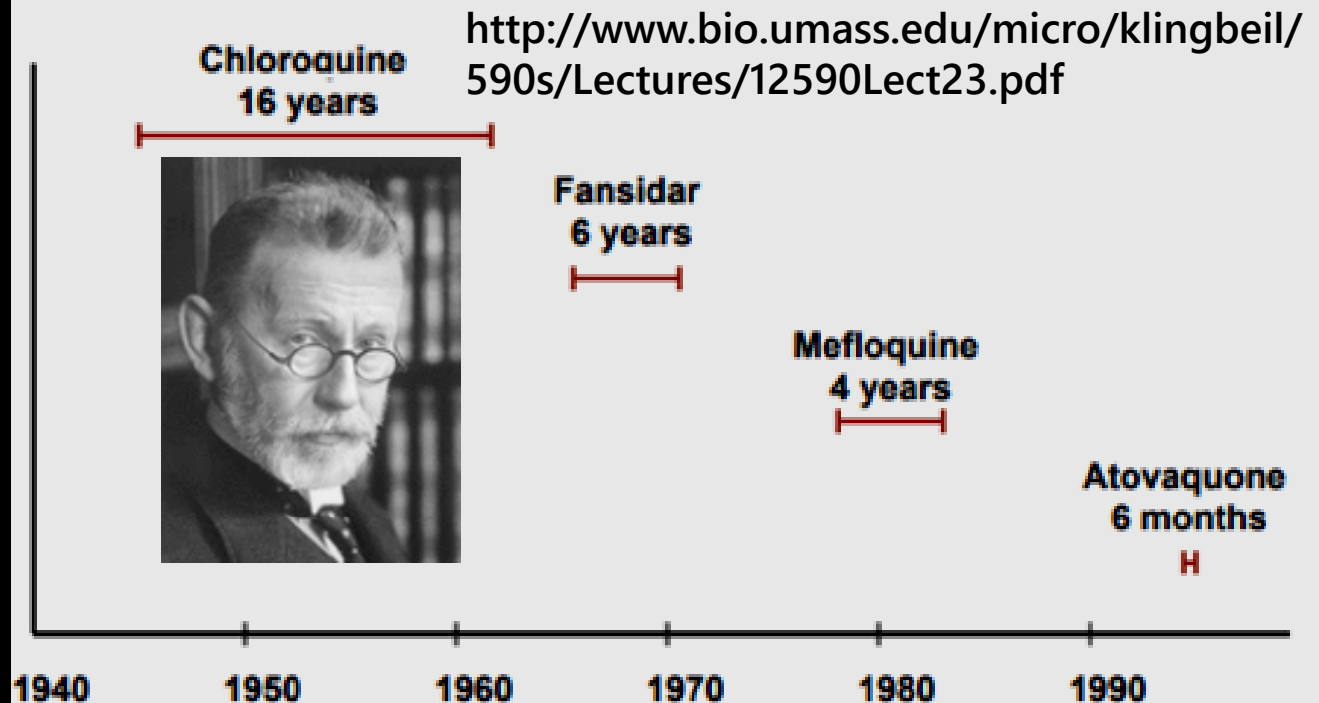


Resistance: “it is already present”



Antiparazitarele

Time to Development of Resistance to Antimalarial Drugs



- puține sunt eficiente **100%**
- sunt active **diferit** împotriva diferitelor stadii evolutive
- nu sunt eficiente asupra stadiilor în **migrație**
- cele mai multe sunt scumpe
- dau **reacții adverse** grave
- nu pot fi administrate pe cale orală

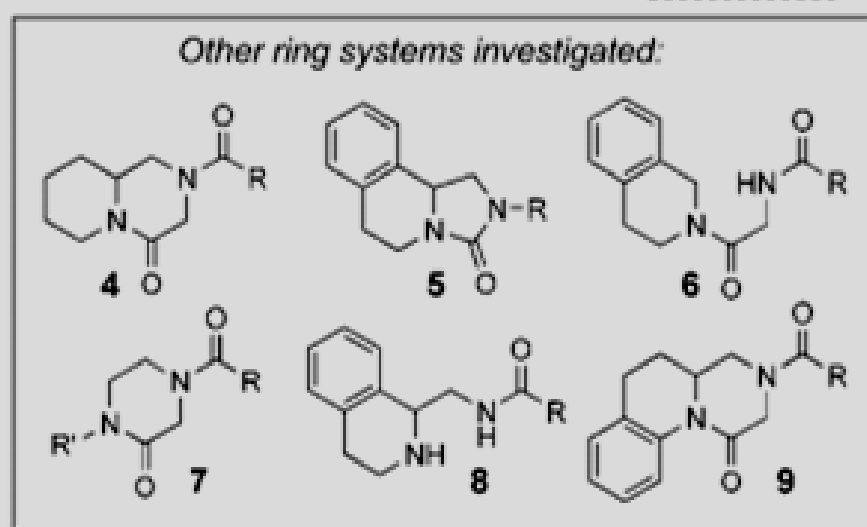
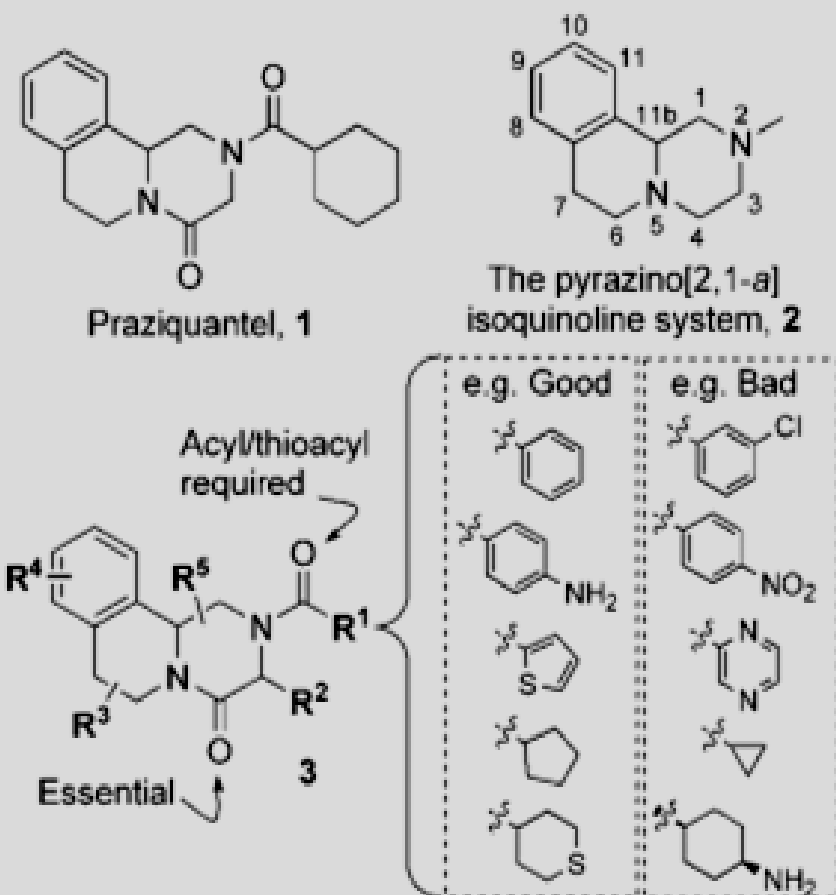
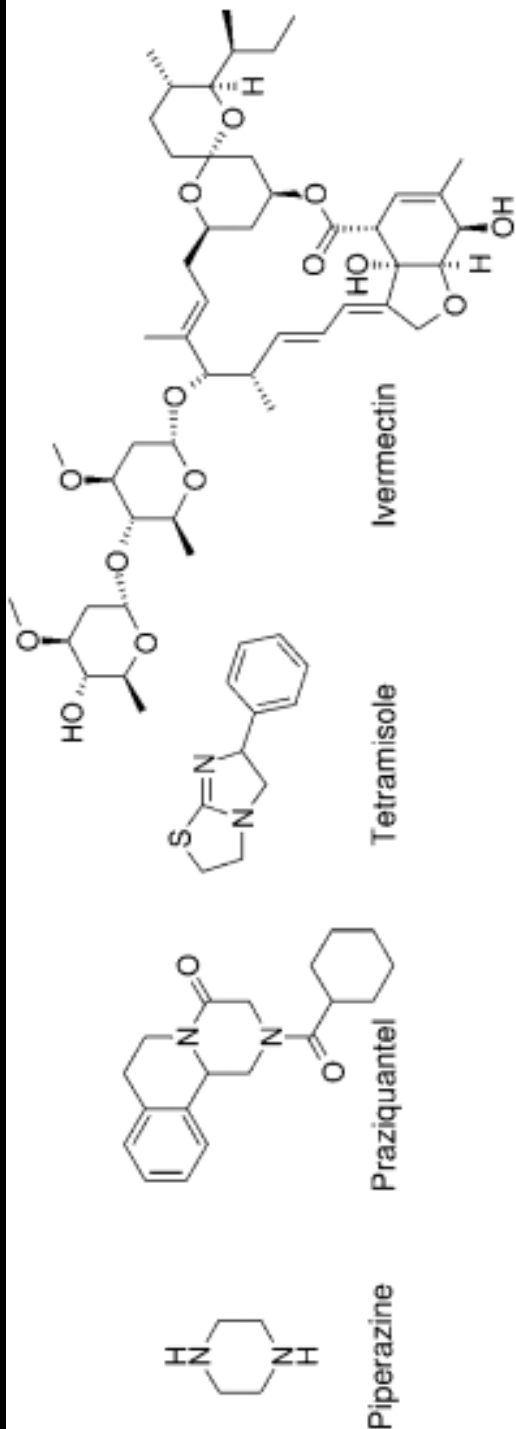
Mecanismele de rezistență la antihelmintice sunt încă în mare măsură necunoscute, dar cel mai adesea sunt legate de:

- clasele de molecule,
- modul de acțiune și
- mecanismele de detoxifiere.

De reținut că:

răspunsul imun al animalului la infestațiile parazitare nu este identic cu răspunsul imun din infecțiile bacteriene.

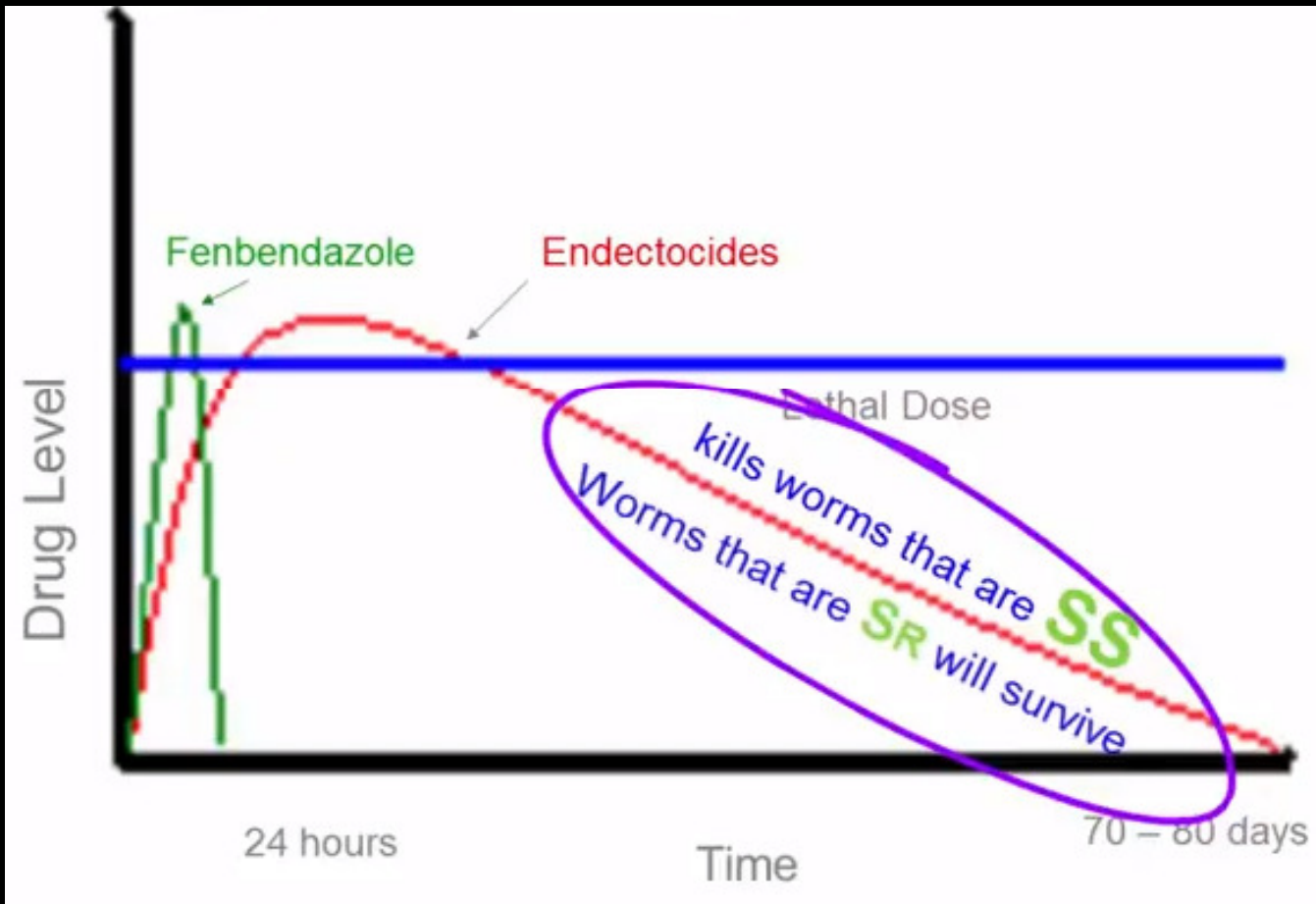
Structura chimică



Dezvoltarea unui **plan de vaccinare** a animalelor și a unei **strategii** de deparazitare în fermă bazată pe un **tratament specific selectiv (TSS)** este o metodă de actualitate în prevenția rezistenței la antihelmintice.

Utilizarea unui antihelmintic corespunzător poate restabili sănătatea animalului, în timp ce managementul adecvat poate preveni răspândirea infestației!

Utilizarea testelor de diagnostic ar trebui încurajate spre identificarea parazitului și selectarea celui mai potrivit tratament prescris de medicul veterinar!



Tratamentul Specific Selectiv (TSS)

se referă la tratamentul doar a unei părți din turmă, în funcție de performanța lor productivă sau dependent de rezultatul testelor de diagnostic, lăsând animalele neafectate / mai puțin afectate netratate.

TSS a fost propus ca **strategie de control nou și durabil** pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la antihelmintice, deoarece aceasta va menține populații de nematozi în **refugii** (adică stadii pre-parazite în mediul neexpus la antihelmintice).

Figure 5.2. The exposed and *in-refugia* worm populations

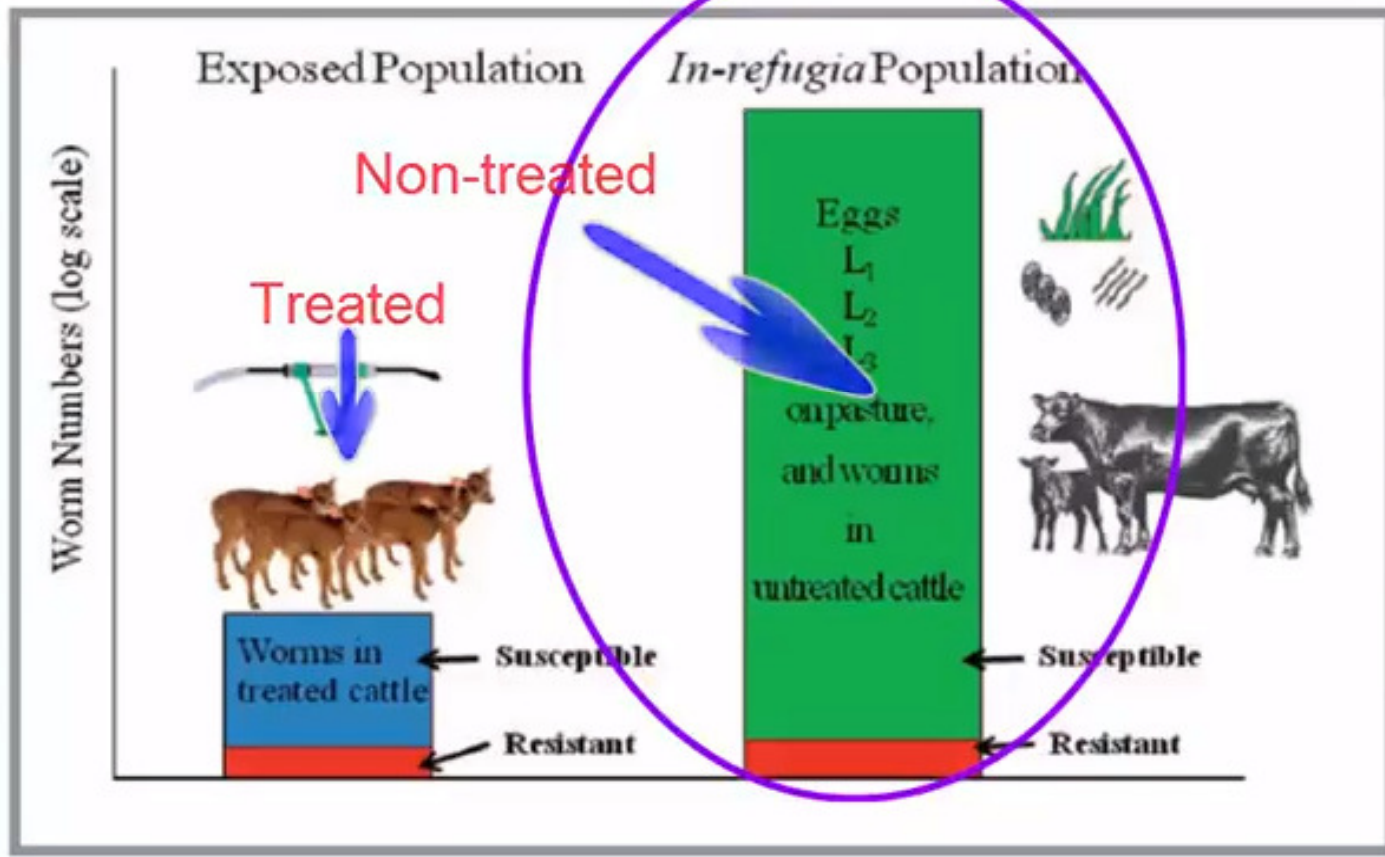


Illustration from: Control of Worms Sustainably (COWS) Manual

<http://dairy.ahdb.org.uk/resources-library/research-development/health-welfare/cows-manual/>

Monitorizarea rezistenței antiparazitare se face prin:

- investigarea și raportarea cazurilor suspecte de rezistență sau a **lipsei de eficacitate** la un anumit farmakon (prin sistemul de farmacovigilență).
- asigurarea tratamentelor eficiente prin utilizarea de antiparazitare ce aparțin **altei** clase farmacologice
- utilizarea oricăror metode pentru a evalua periodic eficacitatea antiparazitarelor

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

Ce e de făcut?

The basics of public health – clean water, good sanitation and hygiene, infection prevention and control and surveillance – are as critical for reducing the impact of antimicrobial resistance as they are for infectious disease control

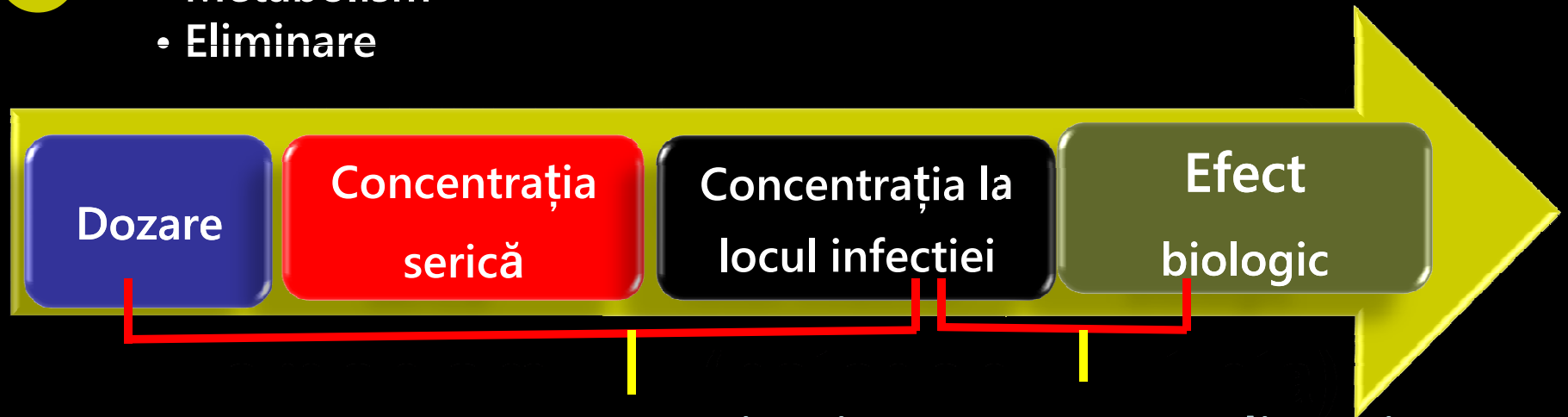
*Dr Keiji Fukuda,
the Director General's Special
Representative for Antimicrobial Resistance
at the World Health Organization (WHO)*

PK / PD

Farmacocinetică vs. Farmacodinamie

- Absorbție
- Distribuție
- Metabolism
- Eliminare

Efectul asupra patogenilor



Farmacocinetica vs. Farmacodinamie

Sursa:

Cristina RT; <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/899-Curs-4-5.S.II.pdf>

Limitările medicamentelor de azi:

- biodisponibilizare nesatisfăcătoare
- efect limitat
- citotoxicitate potențial mare
- tratamente lungi și frecvente

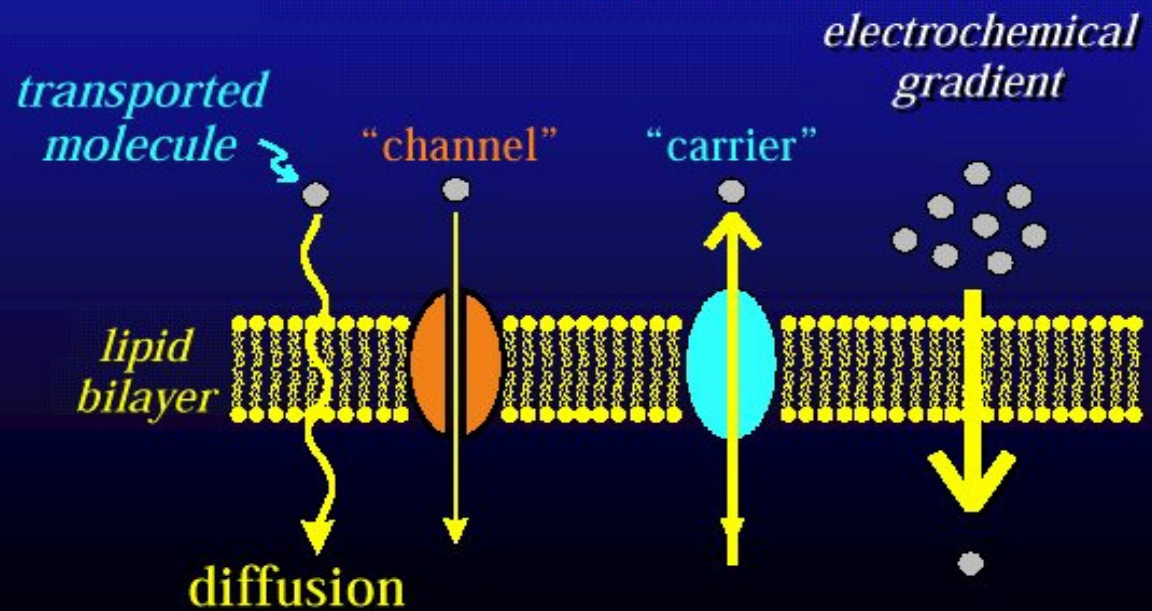
În acest context sunt necesare caracteristici
specifice care pot reduce **morbiditatea și
mortalitatea!**

Mecanismele generale ale pasajului sunt cele cunoscute deja de la căile de distribuire a medicamentelor

Mediated Transport

‘Carriers’ vs. ‘Channels’

both are Integral Membrane Proteins



Sursa:

http://www.pharmacology2000.com/General/Introduction/chan_trans1.jpg

Nanobiotehnologia

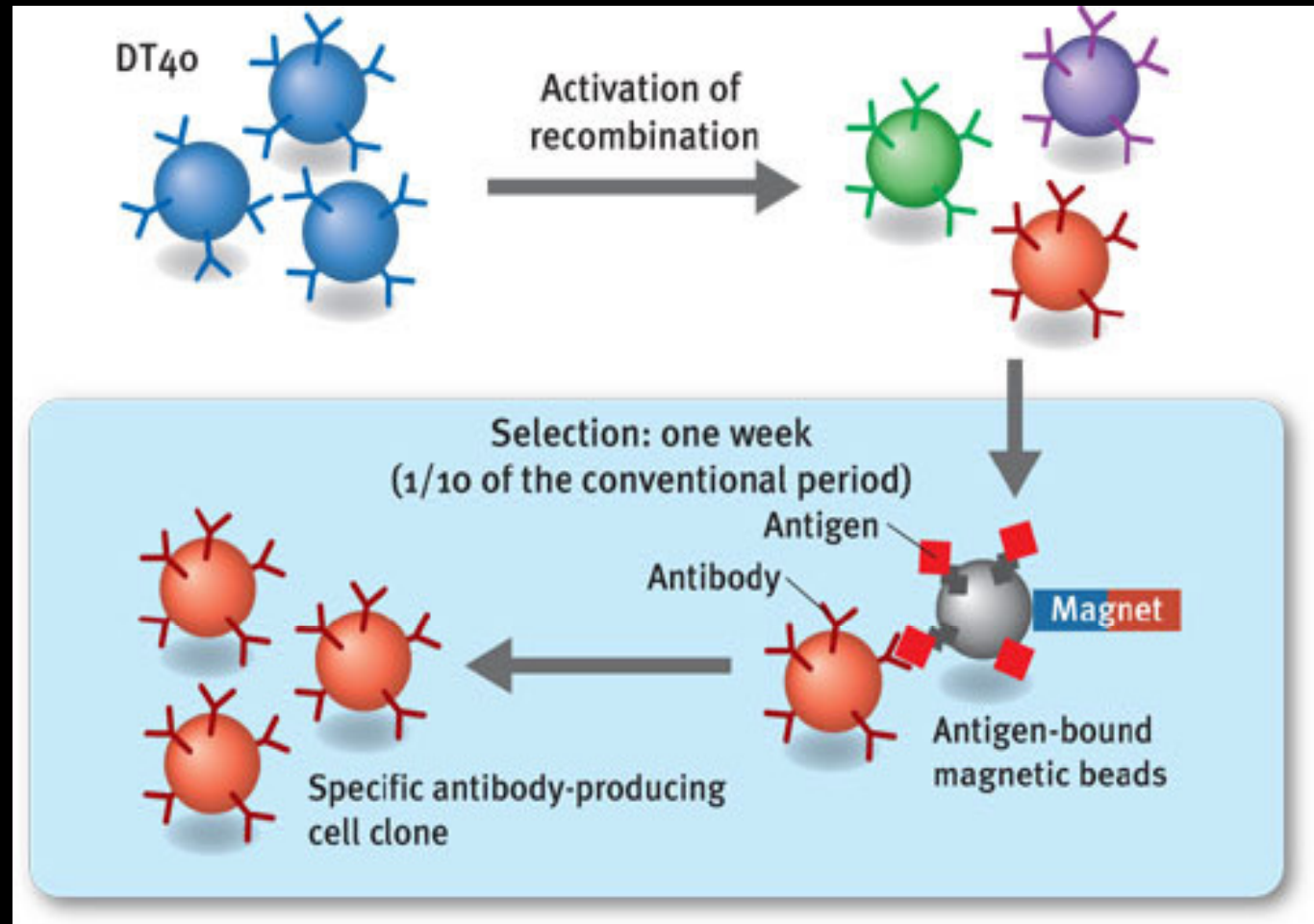
- a) terapie invazivă minimală
- b) funcții cu densitate înaltă
- c) concentrații în volume foarte mici

Nano-dispozitivele

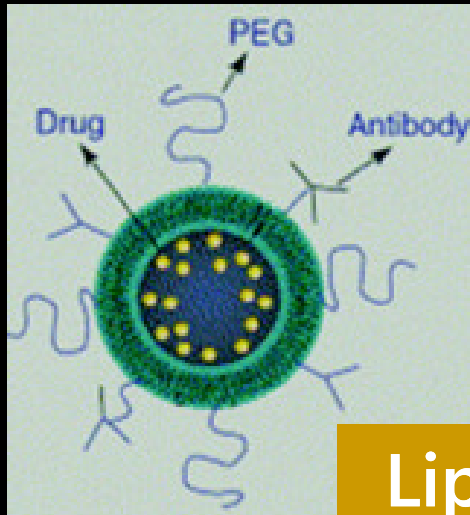
- maximizează activitatea terapeutică
- minimizează efectele toxice secundare
- țintească celule specifice și nu țesuturi
- permit o mișcare ușoară de suprafață.

Sursa:
www.rikenresearch.riken.jp

ADLib

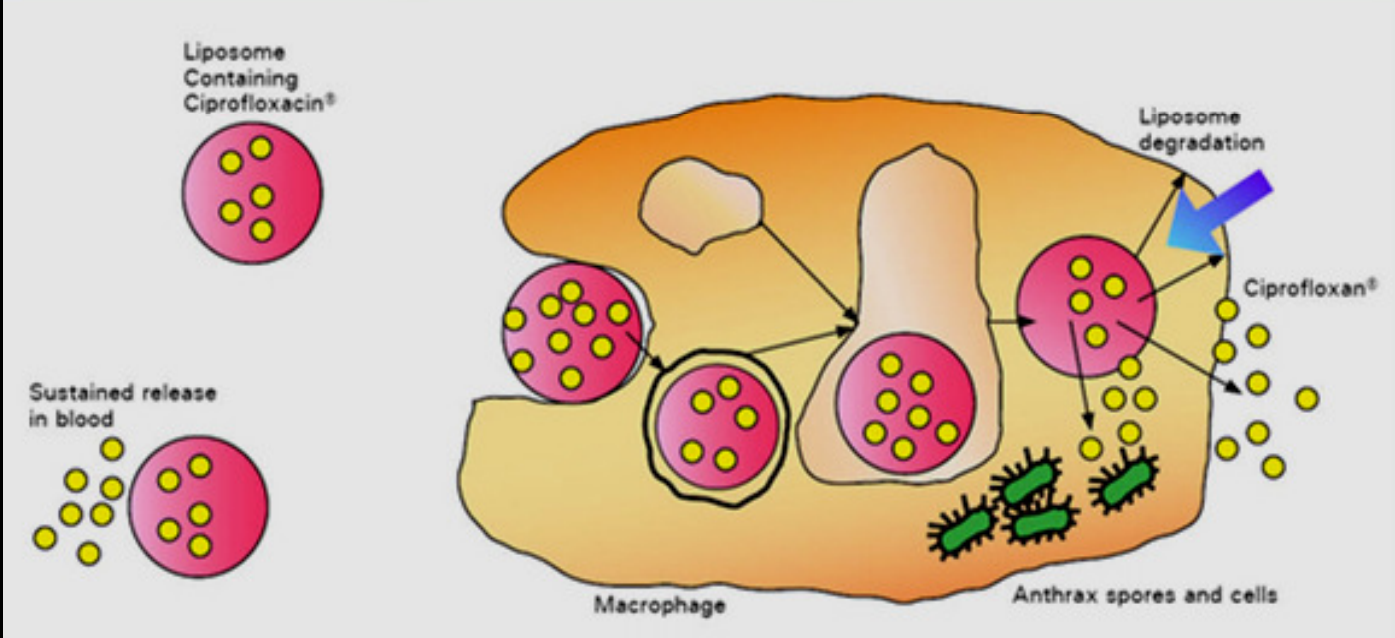


Cale nouă de a produce anticorpi!
Se deschide calea aplicatiilor în domeniul produselor de diagnostic în vederea **tratamentelor personalizate**.



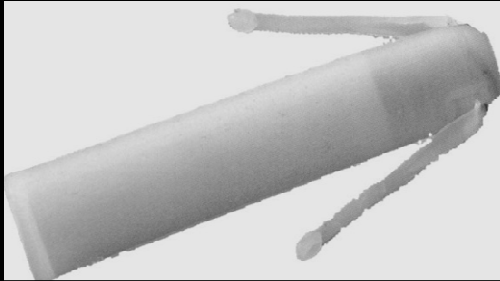
Lipozomii

Liposomes seek out and destroy anthrax



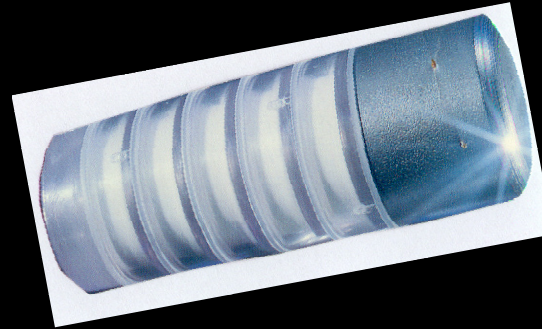
Sursa: http://s3.amazonaws.com/readers/healthmad/2007/07/22/43701_0.jpg

Albendazole
continuous slow release device



Proftril bolus (Smith Kline)

Oxfendazole
continuous slow release device



Synanthic multidose bolus (Pitman Moore)

Morantel tartrate continuous slow release devices for:

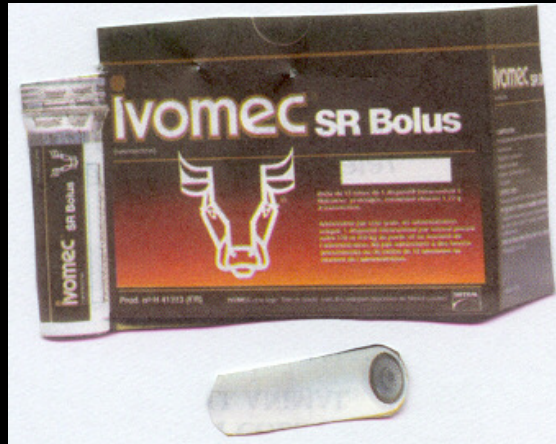


Paratect bolus (Pfizer)



Paratect flex (Pfizer)

Ivermectine slow release bolus

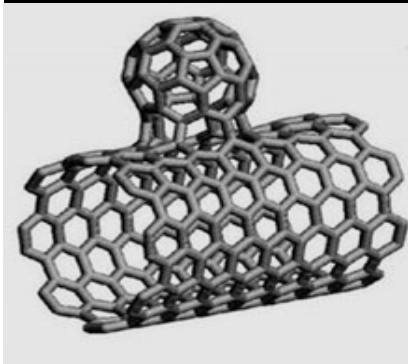


Fenbendazole slow release bolus

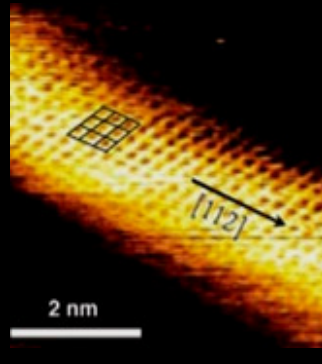


Alte dispozitive:

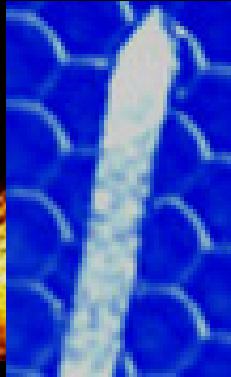
- Enzac and Alzet- Osmotic-pump (MSD)
- Repidose (Autoworm)
- Intra Ruminal Pulse Release Electronic Device (I.R.P.R.E.D)
- Oxfendazole Pulsed Release Bolus (Pitman Moore)



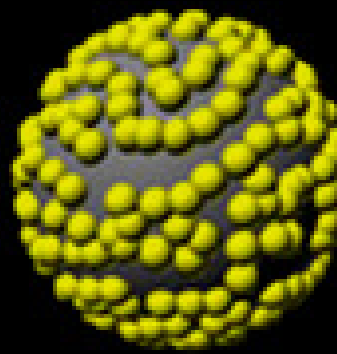
Nanotubii



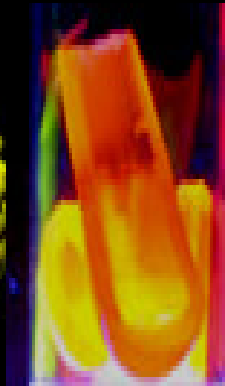
Nanofirele



Nanostructurile



Nanosferele



Nanoporii



Fulerenele

A doua generație de nano-dispozitive a devenit mult mai sofisticată datorită studiilor la nivel molecular acest fapt permițând nano-dispozitivelor să:

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

Detection of roundworm resistance against dewormers

Parasite Resistance in US Cattle

Donald H. Bliss¹, PhD; Robert D. Moore², MS; William G. Kvasnicka³, DVM

¹*Veterinary Parasitologist, MidAmerica Ag Research, 3705 Sequoia Trail, Verona, WI 53593*

²*College of Agriculture, Biotechnology & Natural Resources, University of Nevada, Reno, NV 89557*

³*7131 Meadow View, Shawnee, KS 66227*

THE AABP PROCEEDINGS—VOL. 41

SEPTEMBER 2008

- 1) 59 clinics in the USA
- 2) 19 States
- 3) 20 animals per farm
- 4) Fecal exams for roundworm eggs on day 0 and 14 days

Results

Table 1. Efficacy of macrocyclic lactone injectable formulations from FECRTs^o conducted by veterinary practitioners and submitted to Intervet's national database.

Product	Number of trials	Number of samples	Egg counts/3g ^{**}		Percent efficacy (%)
			Pre-Rx	Post-Rx	
Injections:					
Ivomec® Inj.	6	162	55.5	13.2	76.2%
Ivomec® Plus	6	257	120.4	69.1	42.6%
Dectomax® Inj.	11	362	43.6	4.4	89.9%
Cydectin Inj.	2	64	246.1	4.7	98.1%
Ivermectin Inj.	1	40	33.0	16.5	50.0%
Inj. Summary:	26	884	79.2	21.8	72.5%

^oFecal egg count reduction tests.

^{**} All samples taken at treatment and again two weeks post-treatment.

Table 2. Efficacy of macrocyclic lactone pour-ons from FECRTs^o conducted by veterinary practitioners and submitted to Intervet's national database.

Product	Number of trials	Number of samples	Egg counts/3g ^{**}		Percent efficacy (%)
			Pre-Rx	Post-Rx	
Pour-ons:					
Ivomec® PO	8	366	45.8	12.7	72.3%
Ivermectin PO	35	1,437	53.6	21.6	59.7%
Dectomax® PO	8	318	89.2	18.8	78.9%
Cydectin® PO	9	365	45.1	14.8	67.2%
Pour-On summary	60	2,486	56.0	19.0	66.1%

^o Fecal egg count reduction tests.

^{**}All samples taken at treatment and again two weeks post-treatment.

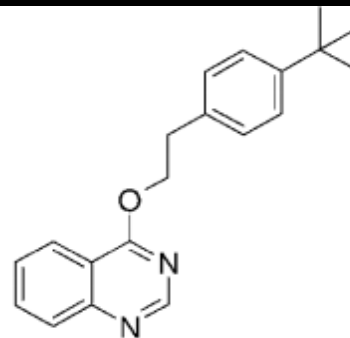
Table 4. Efficacy of Safe-Guard®/Panacur® in combination with various macrocyclic lactone formulations from FECRTs* conducted by veterinary practitioners and submitted to Intervet's national database.

Combination product	Number of trials	Number of samples	Egg counts/3g**		Percent efficacy (%)
			Pre-Rx	Post-Rx	
Safe-Guard/Panacur Drench plus:					
Ivomec® Inj.	3	59	88.2	0	100.0%
Ivomec® Plus	1	40	30.7	0	100.0%
Ivermectin PO	3	118	30.8	0.1	99.9%
Dectomax® Inj.	1	20	389.4	0	100.0%
Cydectin® Inj.	1	24	583.0	0.2	99.9%
Summary	9	261	152.1	0.1	99.9%

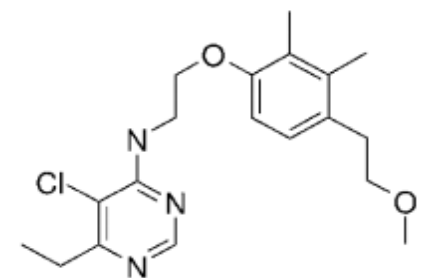
* Fecal egg count reduction tests.

**All samples taken at time of treatment and again two weeks post-treatment.

**Noile
structuri**



Fenazaquin



Pyrimidifen

a) Dozare clasică

Avantaj principal:
Nivelul medicamentului

b) Dozare controlată

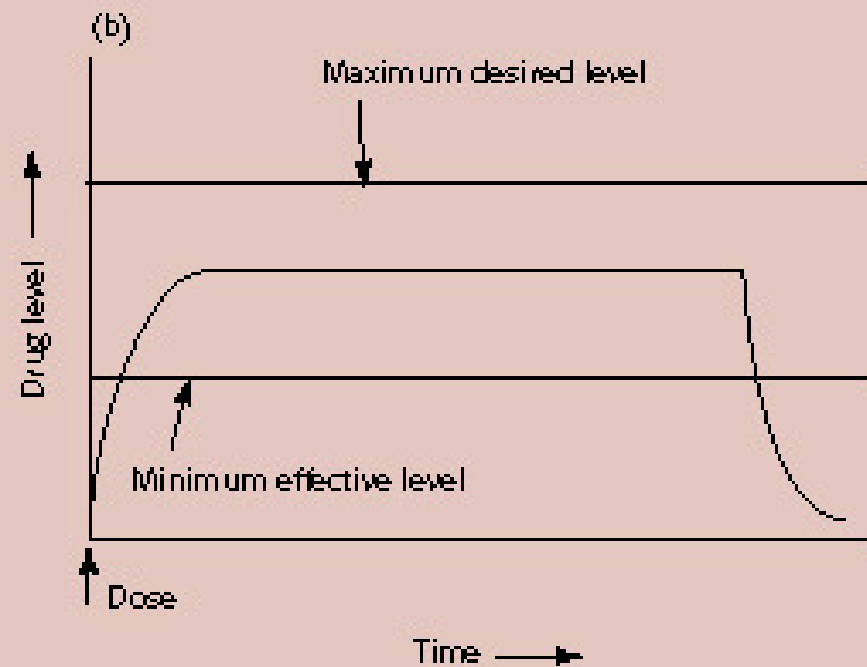
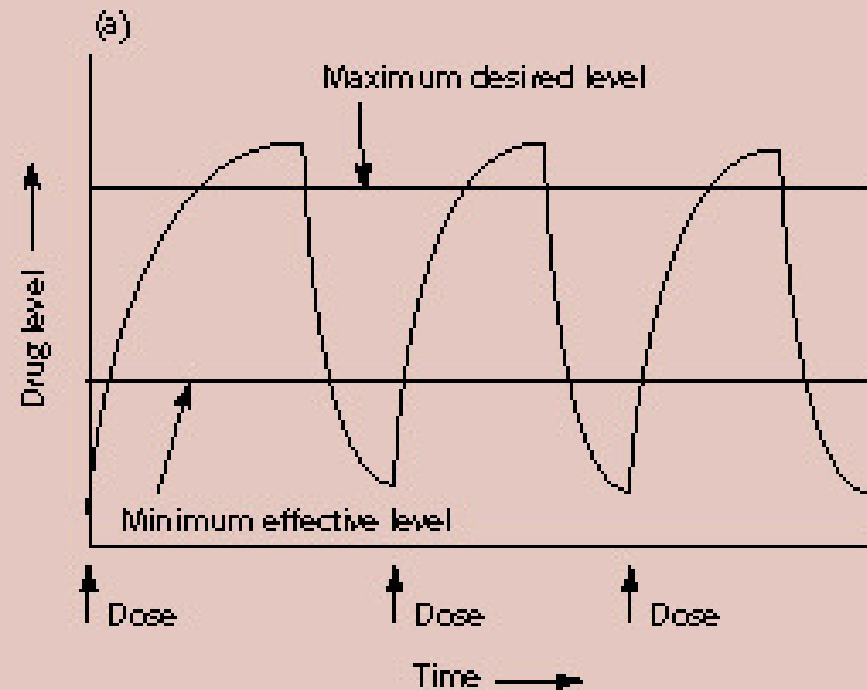


Table 1: FDA-approved antiparasitic drugs for sheep and goats*, **

Active Ingredient	Proprietary (Brand) Name	Species
Thiabendazole	Thibenzole®	Sheep and goats
	Omnizole®	Sheep and goats
	E-Z-EX Wormer Pellets®	Sheep and goats
	Equizole®	Sheep and goats
	TBZ 200 Medicated Feed Premix	Sheep and goats
Morantel tartate	Rumatel® 88	Goats
Albendazole	Valbazen®	Sheep and goats
Fenbendazole	Panacur®	Goats
	Safe-Guard®	Goats and wild sheep (Rocky mountain bighorn sheep) Not approved for use in domestic sheep.
Levamisole	Ripercol L®	Sheep
	Tramisol®	Sheep
	Levasol®	Sheep
Ivermectin	Ivomec®	Sheep
Moxidectin	Cydectin® Oral Drench	Sheep

*This list is current as of April 4, 2018, and does not include [generic animal drugs](#).

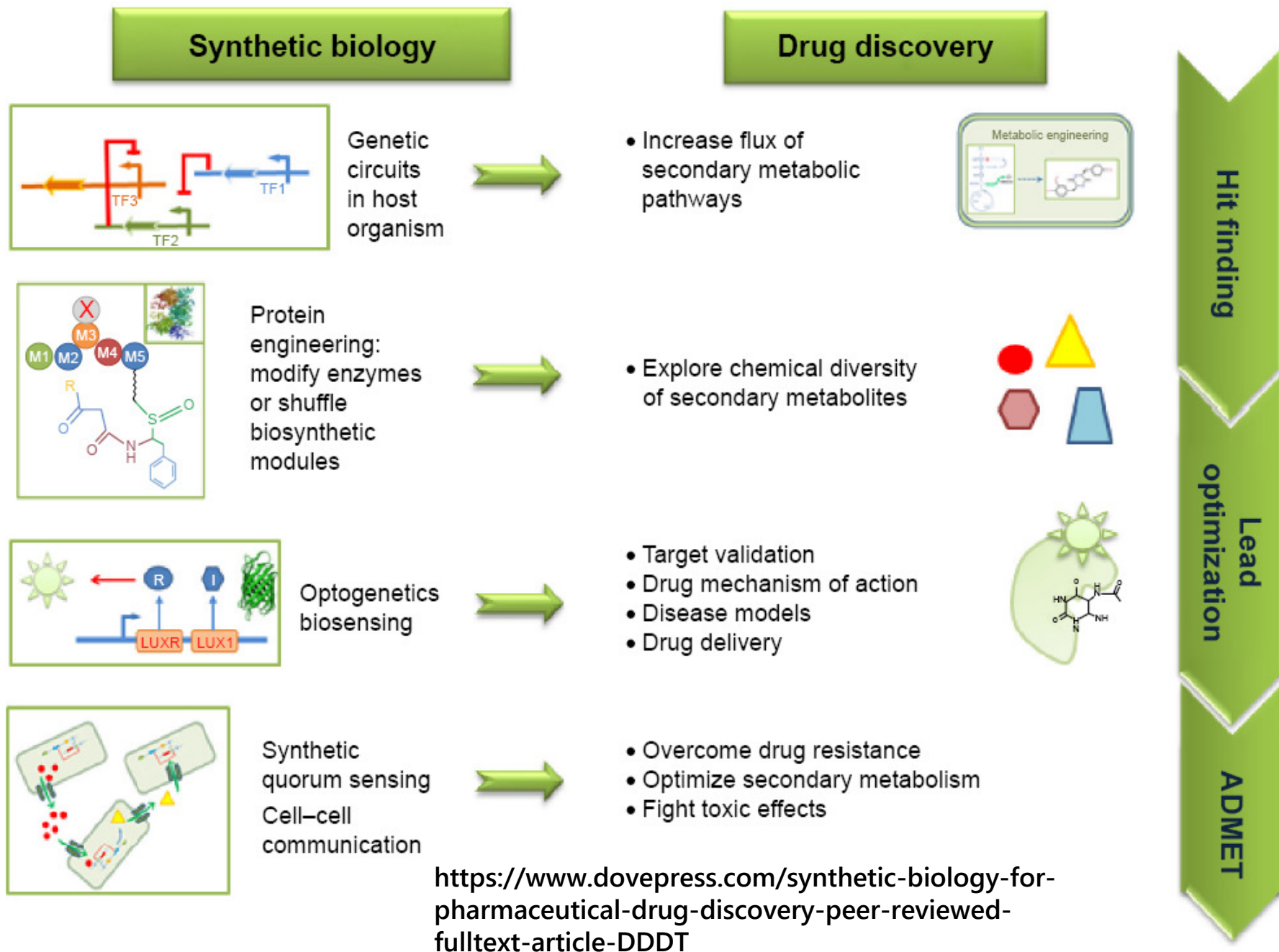
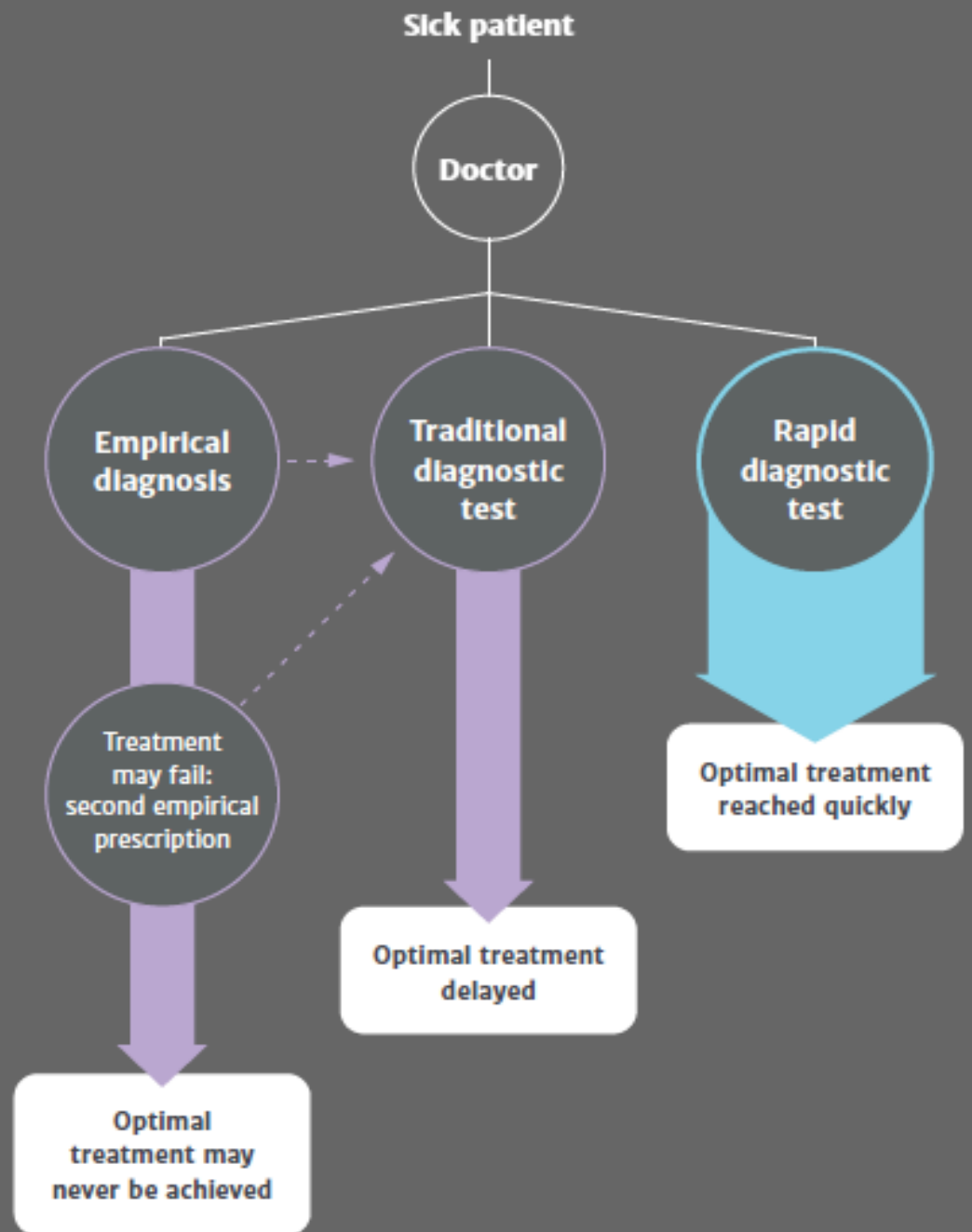


Figure 2 Synthetic biology tools in various steps of drug discovery.

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

Today, antibiotics are rarely prescribed based on a definitive diagnosis. Diagnostic tests can show whether or not an antibiotic is actually needed, and which one.

*Dr Margaret Chan, Director General of
the World Health Organization*



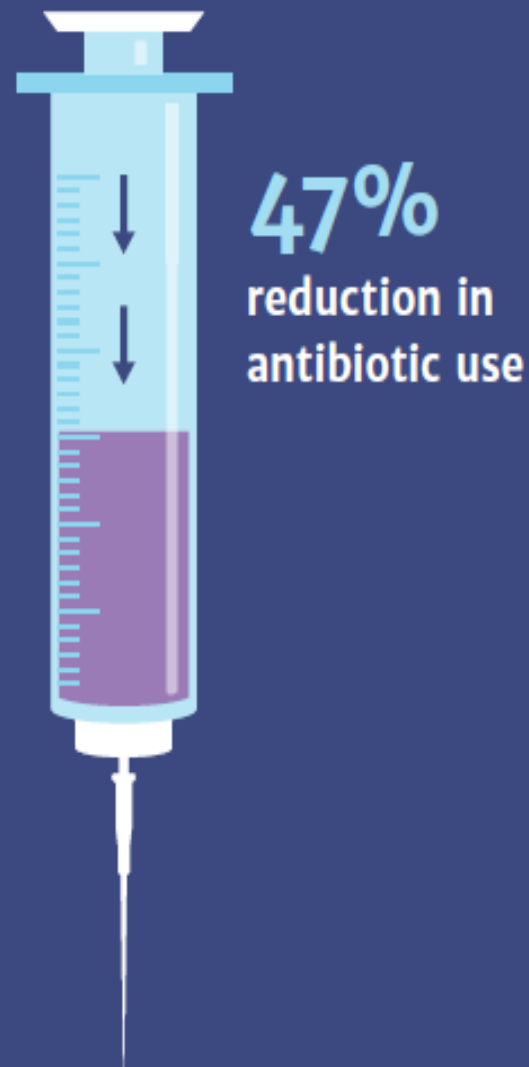
Sursa:
https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

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

*Sally Davies,
Chief Medical Officer for England*

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

Globally
Provide early warnings of emerging threats and data to identify and act on long-term trends

Nationally
Guide policy and ensure appropriate and timely public health interventions

Locally
Allow healthcare professionals to make better informed clinical decisions to ensure better patient outcomes

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

Alternative atractive la vaccinuri, ar 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 diarea 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

Unele alternative consecințe negative pt. sănătatea publică:

De ex. suplimentarea cu oligoelemente, ex. Zn și Cu, ca alternativă la controlul colibacilozei suine (Fairbrother, 2005; Hojberg 2005), a crescut semnificativ proporția de E. coli multirezistente in vivo în microbiomul enteral al porcilor (Bednorz, 2013) și o rezistență crescută la meticilină în cazul stafilococilor (Yazdankhah, 2014).

60%

potential decrease in the
number of cases of water and
sanitation-related diarrhoea
being treated with antibiotics



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

Sursa:

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



Vă mulțumesc pentru atenție!



Surse bibliografice

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 importanti în medicina veterinară

http://cmvro.ro/files/download/noutati/Lista_OIE_a_agentilor_antimicrobieni.pdf

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

Paul M. Selzer (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%20rom%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidates%20\(D.pdf](http://file.zums.ac.ir/ebook/072-Antiparasitic%20and%20Antibacterial%20Drug%20Discovery%20rom%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidates%20(D.pdf)

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 and White DG. 2006. Antimicrobial Resistance and its Epidemiology. *Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th edn* 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 and 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 Inc., USA.

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.

Guardabassi L and Courvalin P. 2006. Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance. Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. FM Aarestrup, ed. ASM Press, Washington DC, USA.

Keyes K, Lee MD, Maurer JJ. 2003. Antibiotics: Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Transfer. Microbial Food Safety in Animal Agriculture Current Topics. ME Torrence and RE Isaacson, eds. Iowa State Press, Ames, Iowa, USA.

Levy SB. 2002. The Antibiotic Paradox, 2nd edn. Perseus Publishing, USA

Weese JS. 2006. Prudent Use of Antimicrobials. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th ed, S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.

Site-uri web:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01196/full>

<http://www.who.int/drugresistance/documents/baselinesurveynov2015/en/>

http://www.ema.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.ema.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.cvm.msu.edu/images/vph/HUMAN-HEALTH-IMPACT>

<http://www.veterinarypharmacon.com/docs/899-Curs-4-5.S.II.pdf>

<https://www.youtube.com/watch?v=NGwP471sehl>

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