

# Az antibiotikumokkal szemben kialakuló rezisztencia problémája

Körültekintő („prudent”) antibiotikum-alkalmazás

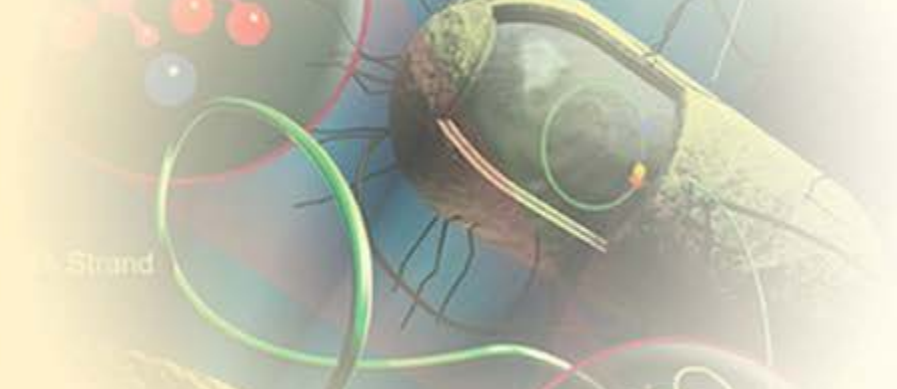
Dr. Jerzsele Ákos Ph.D.

Egyetemi docens, ÁTE Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

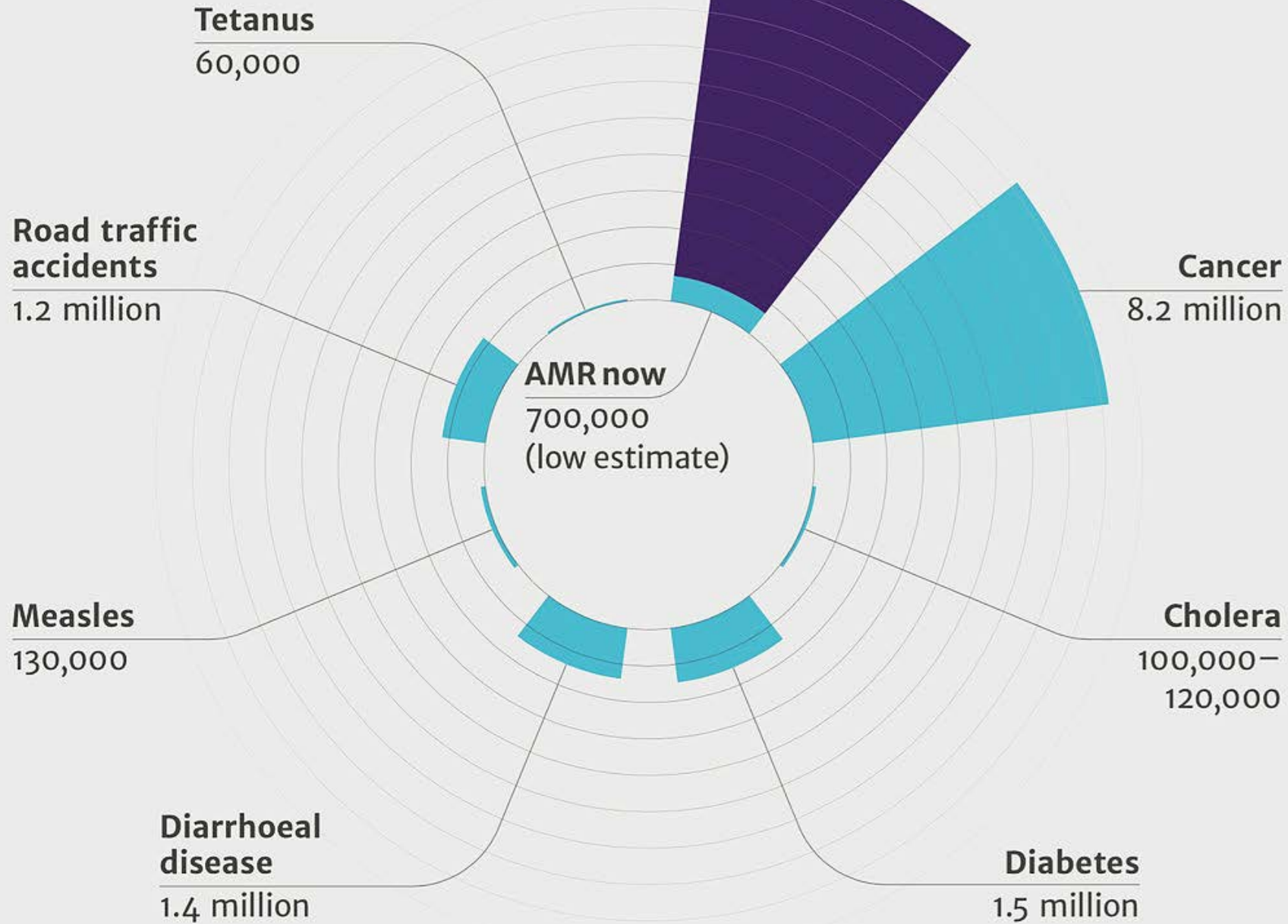
Szakmai igazgató, ÁTE Továbbképzési Csoport

Jerzsele.akos@univet.hu





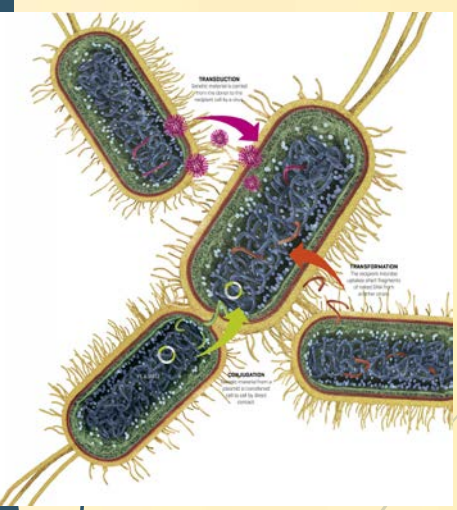
**AMR in 2050**  
**10 million**



Állatgyógyászatban **felhasznált** antibiotikumok →  
**állatokban** előforduló **rezisztens** baktériumok  
- *hazánk a 4. legrosszabb helyen*

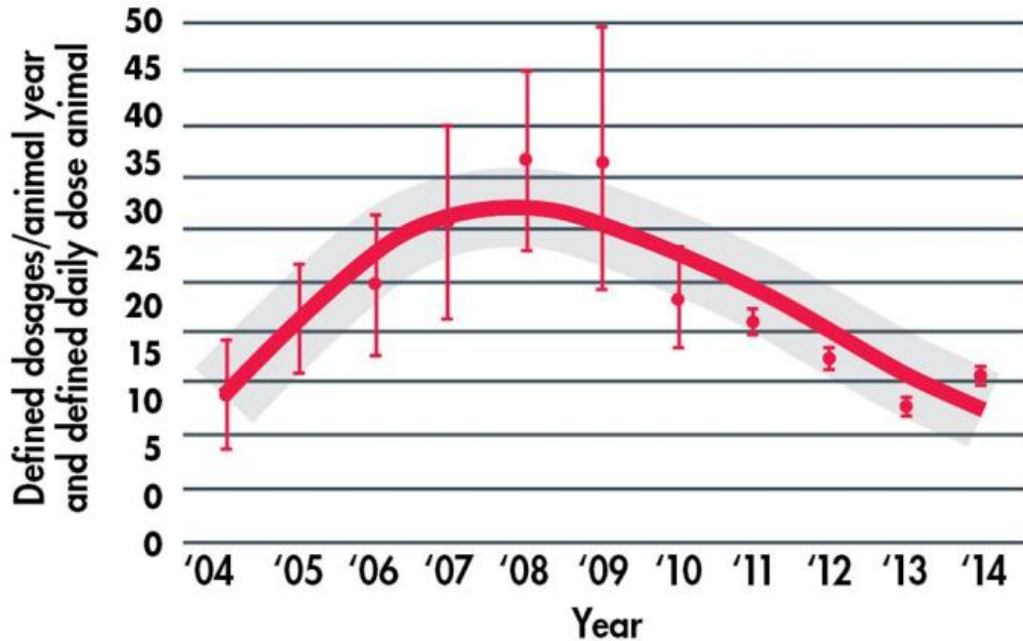
Állatgyógyászatban **felhasznált** antibiotikumok →  
**emberekben** előforduló **rezisztens** baktériumok





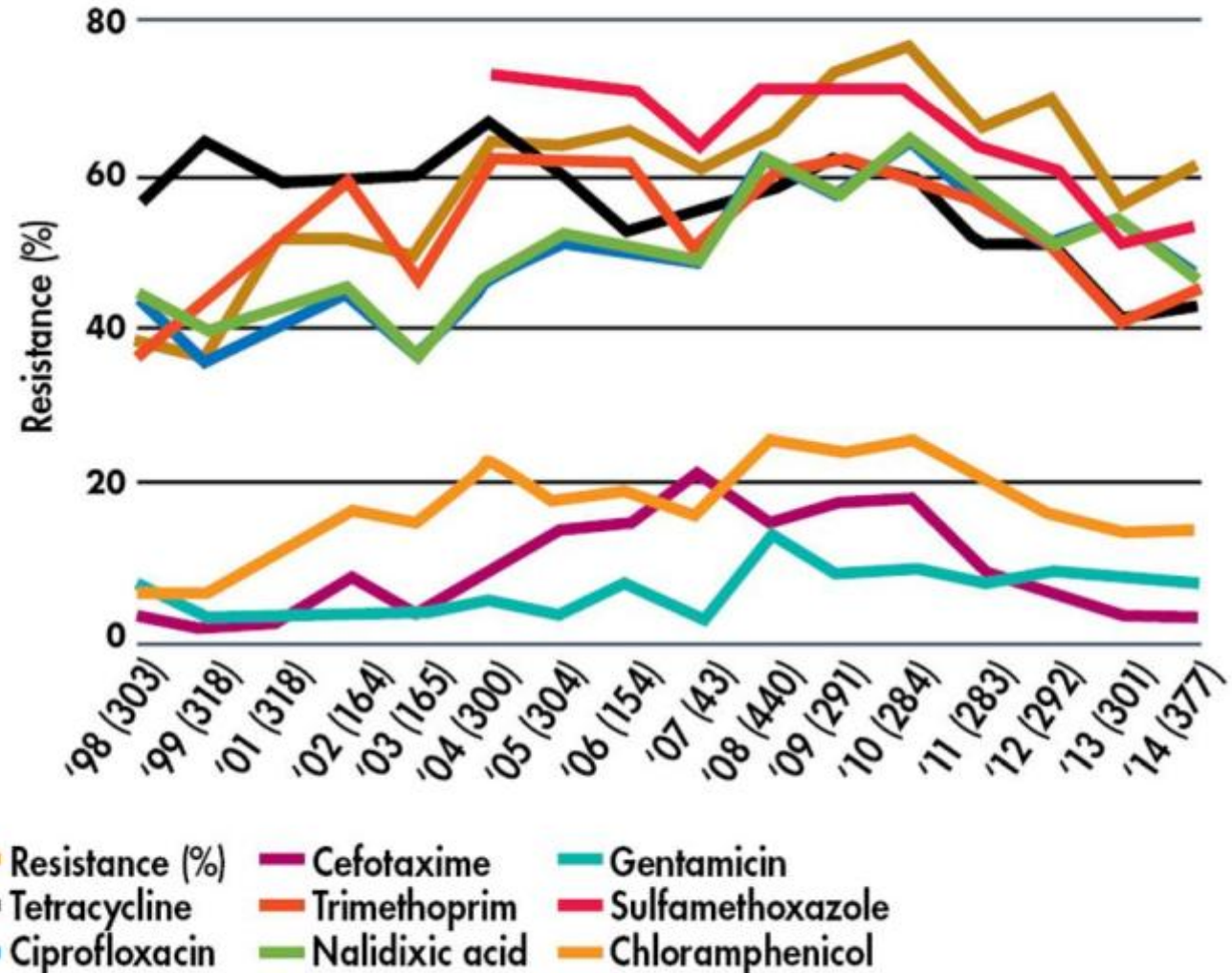
*E. coli* és az antibiotikumok

### Antimicrobial medicine use in Dutch broilers 2004-2014 (defined dosage/animal year)



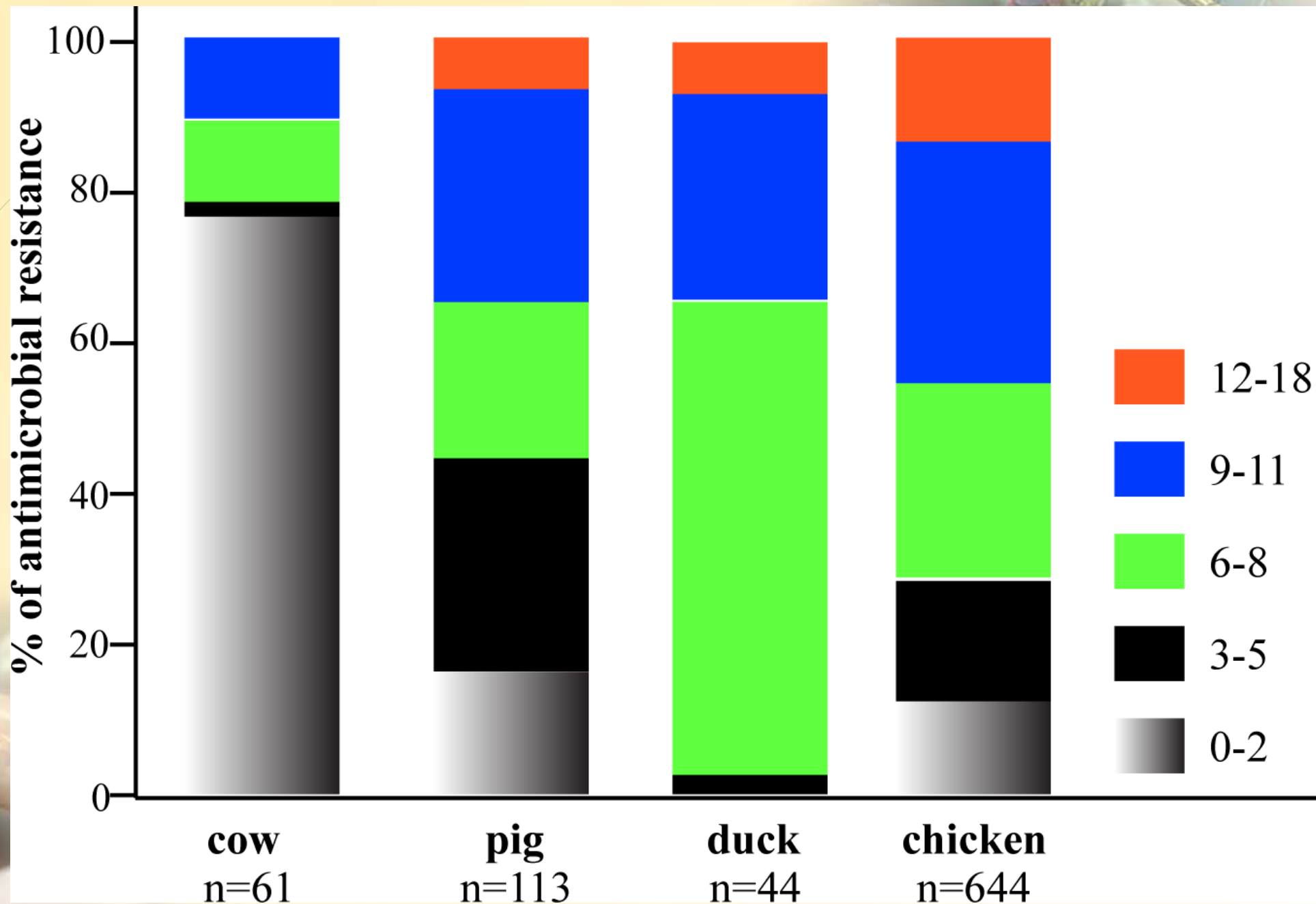
Source: MARAN.

### Percentage of antibiotic resistant *E.coli* in broilers in the Netherlands



Numbers in brackets show the number of tested *E. coli* isolates.

| Age                          | Method                                 | Medicine   | Duration (days)   | Usage                                    |
|------------------------------|--|--|-------------------|--|
| 1-4                          | Drinking                               | Lincomycin Hydrochloride+Spectinomycin Sulfate<br>林可大观 | 4                 | Prevention for Mycoplasma and Salmonella |
| 7                            | Injection together with killed vaccine | Enrofloxacin<br>恩诺沙星                                   | Primary injection | Prevention for Mycoplasma and Salmonella |
| 11-17                        | Drinking                               | Tylosin+Doxycycline hydrochloride<br>泰乐+强力             | 7                 | Prevention for Mycoplasma                |
| during transfer              | Drinking                               | Tylosin+Doxycycline hydrochloride<br>泰乐+强力             | 5                 | Prevention for transfer stress           |
| 5% egg production egg        | feeding                                | Tiamulin+Doxycycline hydrochloride<br>泰乐+支原净           | 5                 | Prevention for first laying stress       |
| 166-170                      | Drinking                               | Florfenicol+Amikacin<br>氟苯尼考+丁胺卡那                      | 5                 | Prevention for Salmonella                |
| every 6 weeks after 350 days | Drinking                               | Gentamicin<br>庆大                                       | 5                 | Prevention for Salmonella                |
|                              | Drinking                               | or Amoxicillin+Potassium clavulanate<br>复方阿莫西林         | 5                 | Prevention for Salmonella                |
|                              | Drinking                               | or Florfenicol<br>氟苯尼考                                 | 5                 | Prevention for Salmonella                |
|                              | Drinking                               | or Neomycin Sulfate<br>硫酸新霉素                           | 5                 | Prevention for Salmonella                |
|                              | Drinking                               | or Amikacin<br>丁胺卡那                                    | 5                 | Prevention for Salmonella                |
|                              | Drinking                               | Florfenicol+Amikacin<br>氟苯尼考+丁胺卡那                      | 5                 | Prevention for Salmonella                |

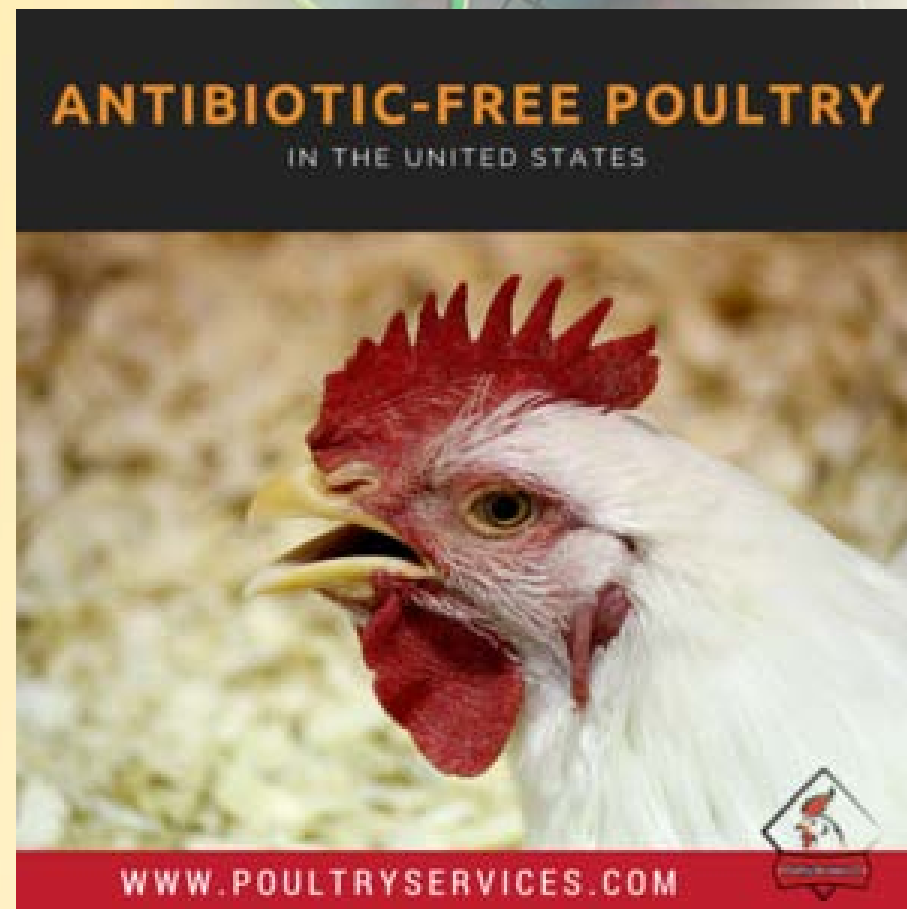


# Jelenlegi célok és trendek a baromfitenyésztésben

CIA (critically important  
antimicrobials) highest priority

Fluorokinolonok ↓↓

Kolisztin 65% ↓↓





# Escherichia coli

## Fluorokinolon-rezisztencia

- **Rezisztencia Magyarország**  
10% sertés 60% baromfi!
- Ausztria, Olaszország 20%
- Lengyelország 40%
- Szerbia 70-80%
- Banglades 100%

*Campylobacter* 75-85% szintén rezisztens



SCIENTIFIC REPORT



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

APPROVED: 28 June 2017

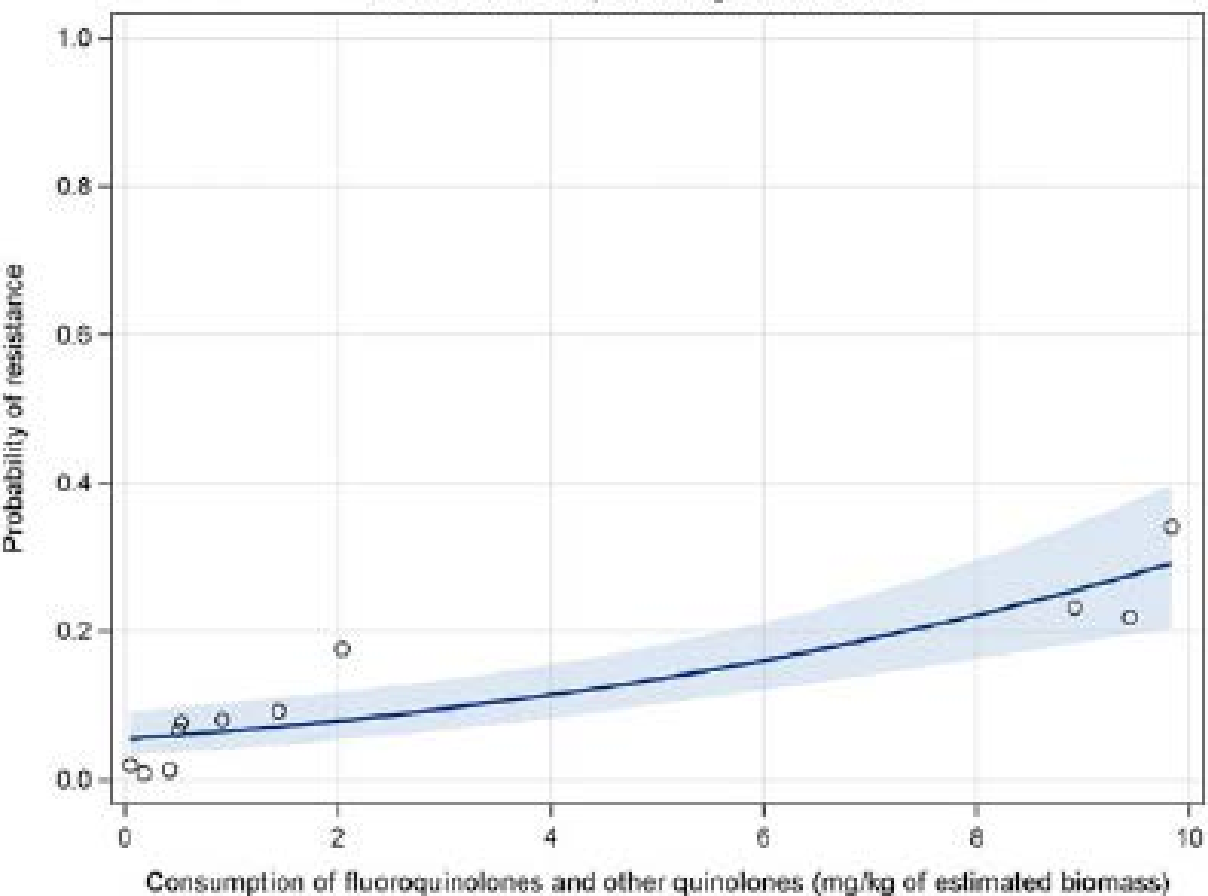
doi: 10.2903/j.efsa.2017.4872

**ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals**

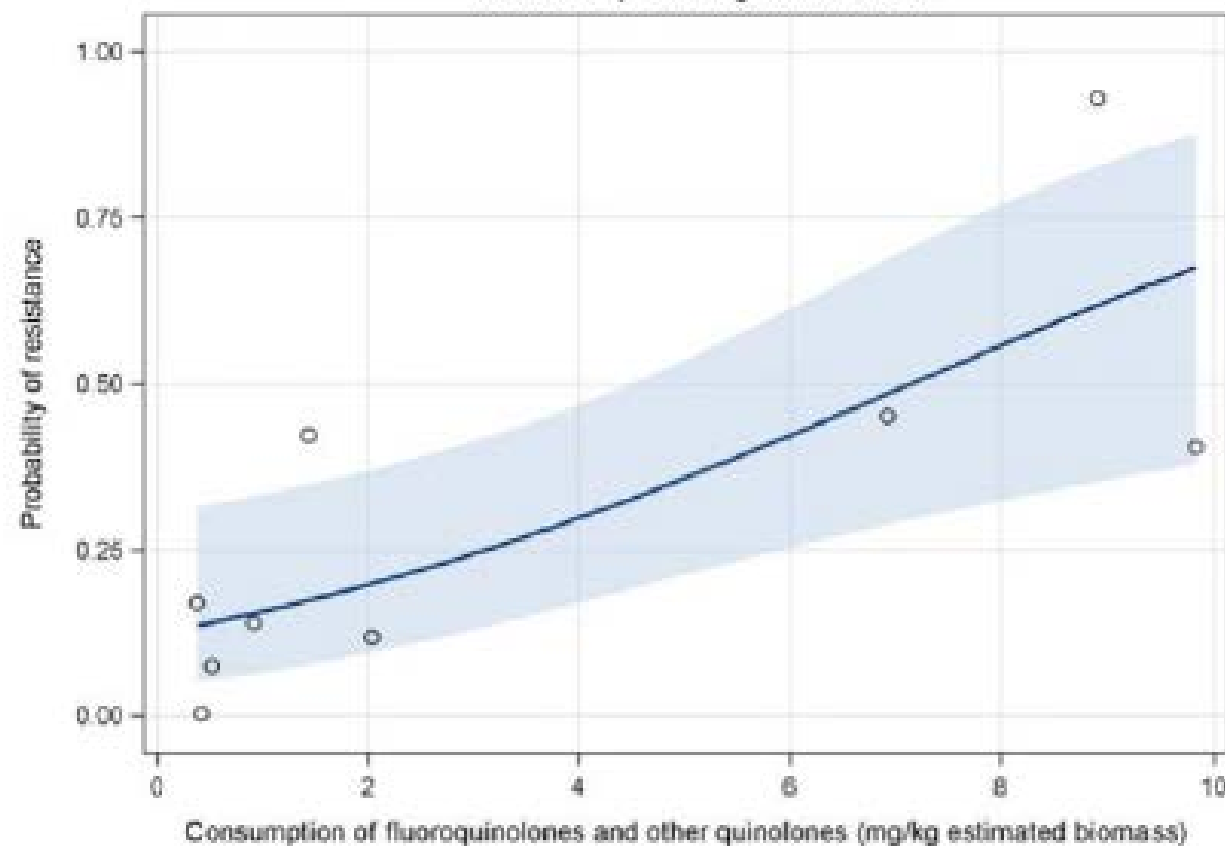
**Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report**

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC),  
European Food Safety Authority (EFSA) and  
European Medicines Agency (EMA)

1) Consumption of all quinolones and resistance in indicator *E. coli* from food-producing animals, 2013



2) Consumption of all quinolones and resistance in *Salmonella* spp. from food-producing animals, 2013

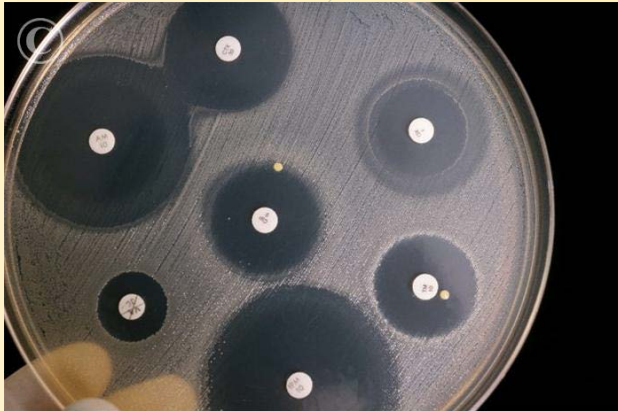


**Farmakokinetika**



**Érzékenység**

Korongdiffúzió vs MIC



**ANTIBIOTIKUM  
VÁLASZTÁS**

**Humánegészségügyi  
fontosság**



**Farmakodinámia**  
Baktericid vagy  
sztatikus?





- **Category A ("Avoid")**

- csak kisállatban!

- **Category B ("Restrict") = CIA highest priority**

- fluorokinolonok
- 3-4. generációs cefalosporinok
- kolisztin

- **Category C ("Caution")**

- 1-2. generációs cefalosporinok
- amoxicillin-klavulánsav
- aminoglikozidok
- florfenikol
- makrolidok, linkomicin, tiamulin

- **Category D ("Prudence")**

- penicillinek, amoxicillin
- tetraciklinek, PotSA

**FONTOSSÁG**

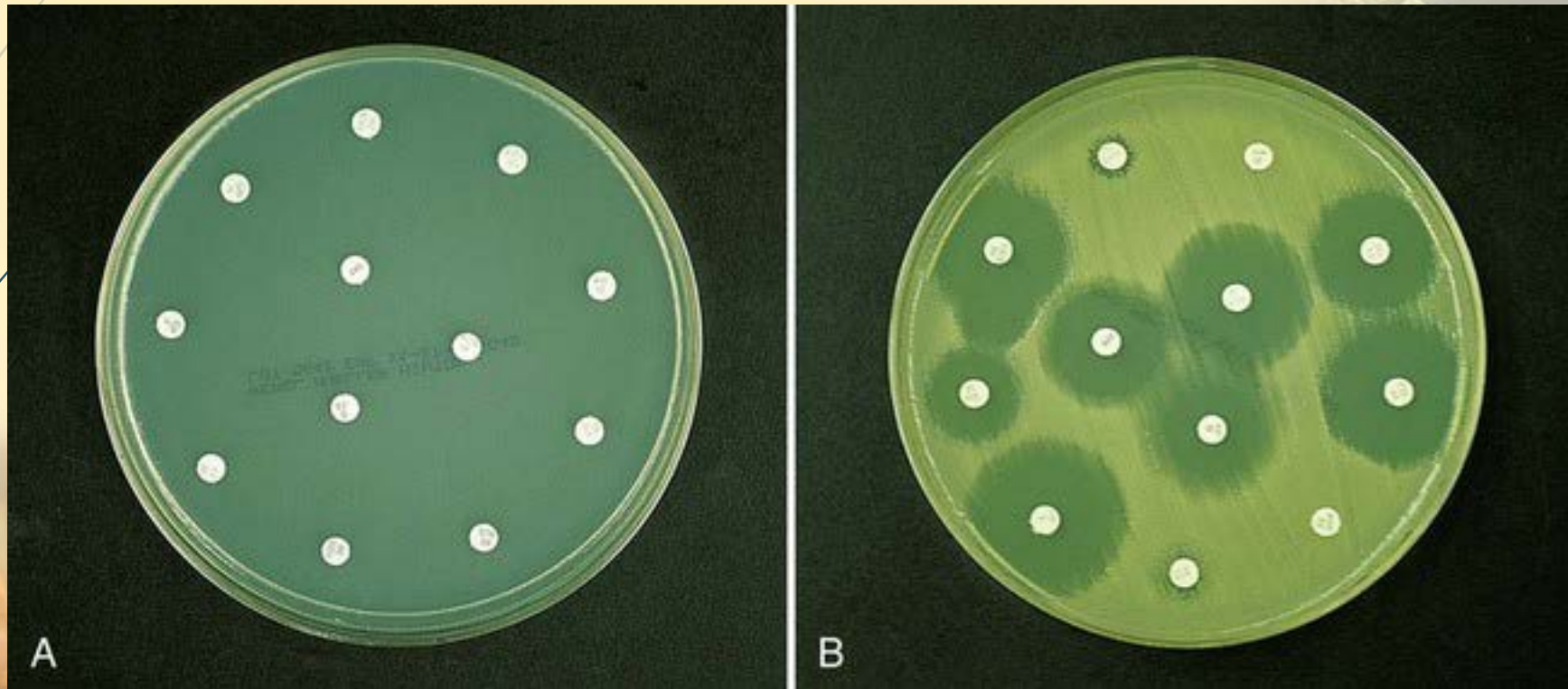


# ÉRZÉKENYSÉG

Korongdiffúzió vagy MIC

## 2 fő vizsgálati módszer

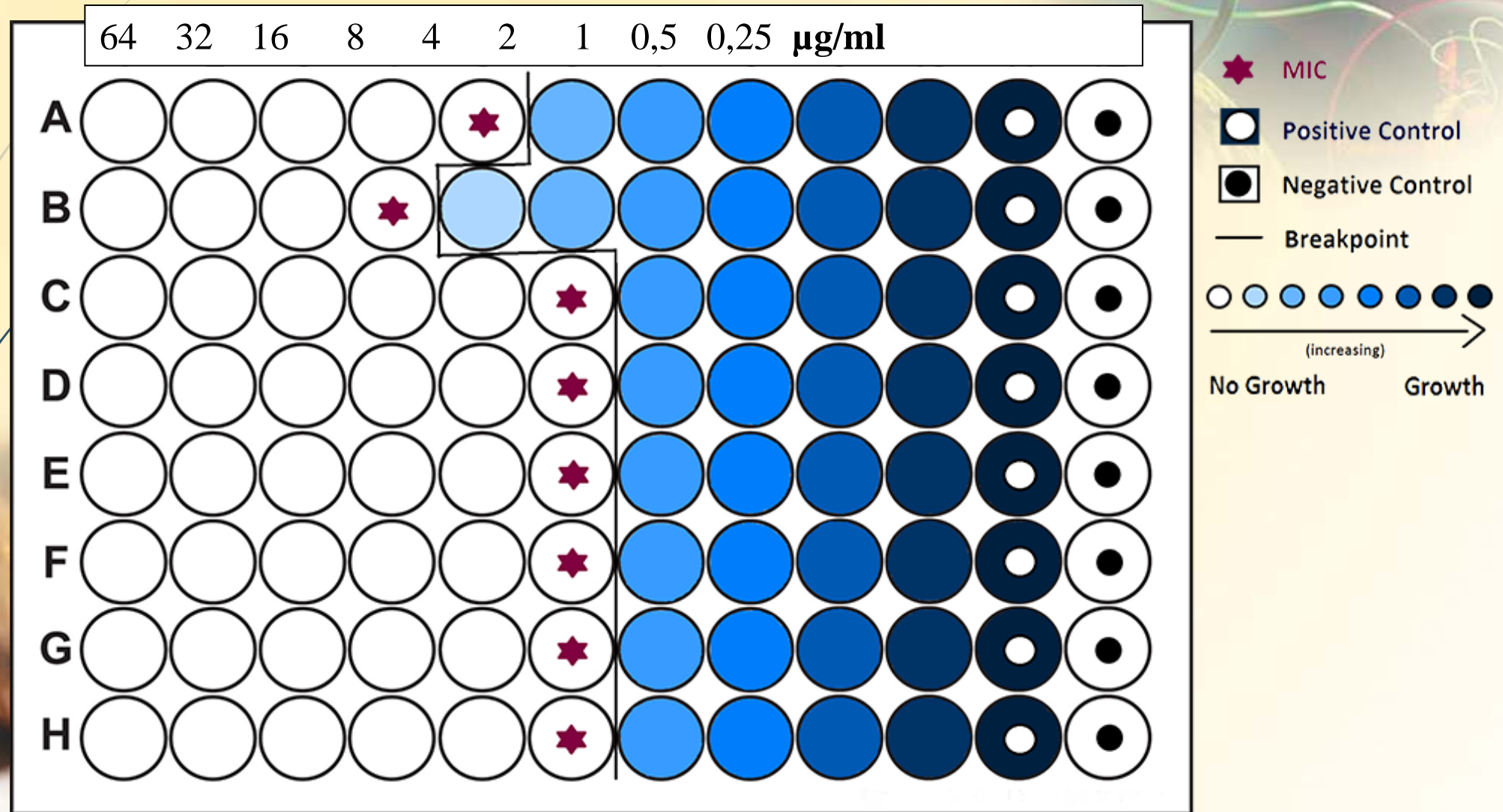
Agardiffúziós módszer



# 2 fő vizsgálati módszer

Mikrohígítási módszer

## Minimális gátló koncentráció (MIC)





## 2. MIC-MEGHATÁROZÁSOK EREDMÉNYEI ÉS AZOK ÉRTÉKELÉSE:

|                                 | MIC-értékek (µg/ml)    |              |             |  |                   |  |
|---------------------------------|------------------------|--------------|-------------|--|-------------------|--|
|                                 | Amoxicillin            | Doxiciklin   | Florfenikol |  |                   |  |
| 1. <i>Pasteurella multocida</i> | 0,25                   | 0,5          | 0,25        |  | Érzékeny          |  |
| 2. <i>Pasteurella multocida</i> | 0,5                    | 0,25         | 0,25        |  | Mérsékelten érzél |  |
|                                 |                        |              |             |  | Rezisztens        |  |
|                                 | MIC-értékek (µg/ml)    |              |             |  |                   |  |
|                                 | Potenciált szulfonamid | Enrofloxacin |             |  |                   |  |
| 1. <i>Pasteurella multocida</i> | 128                    | 1            |             |  |                   |  |
| 2. <i>Pasteurella multocida</i> | 128                    | 1            |             |  |                   |  |

# FARMAKODINÁMIA



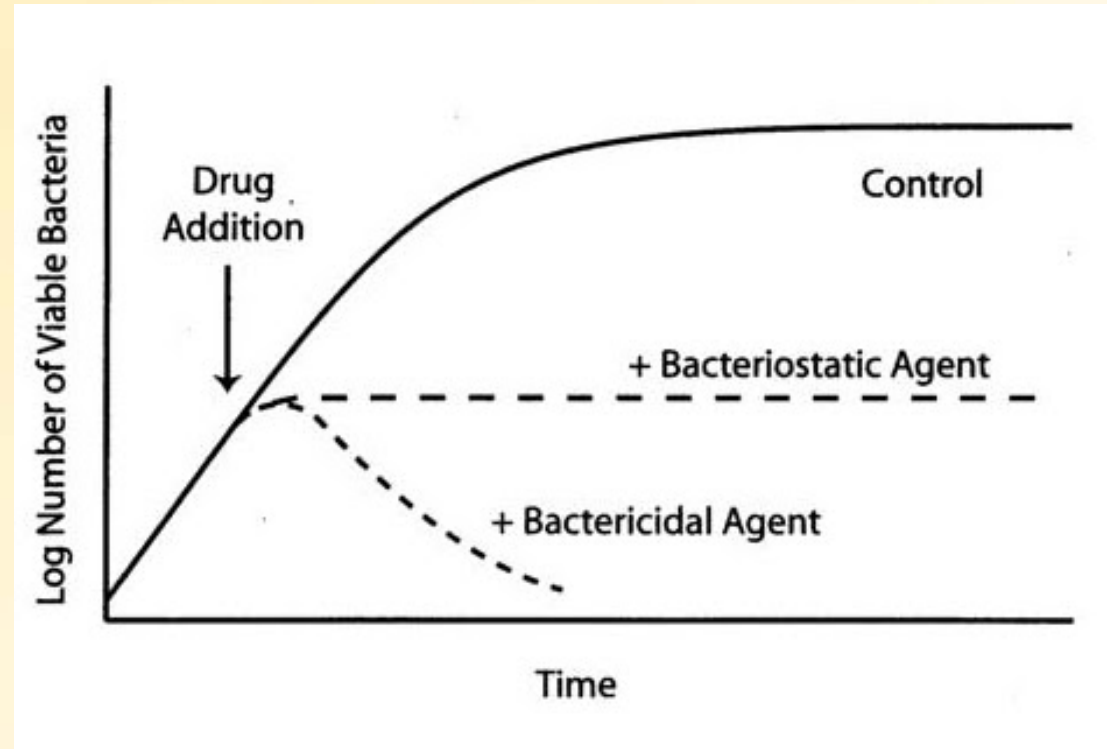
# BAKTERICID vagy BAKTERIOSZTATIKUS?

Immunrendszer állapota!

Életkor

Fertőzés súlyossága

Kezelés időtartama



## **KONCENTRÁCIÓFÜGGŐ BAKTERICID**

fluorokinolon, aminoglikozid, kolisztin

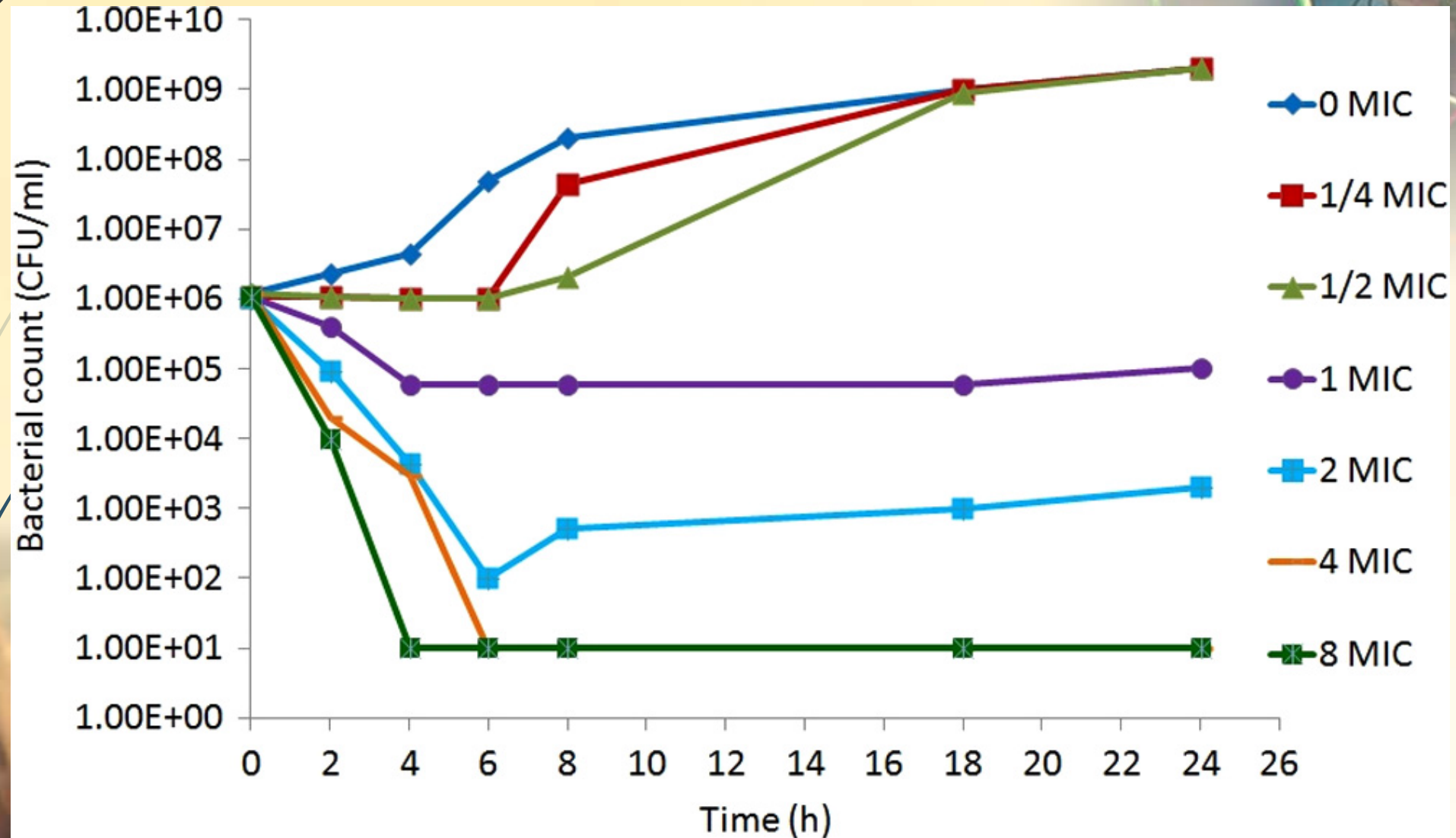
## **IDŐFÜGGŐ BAKTERICID**

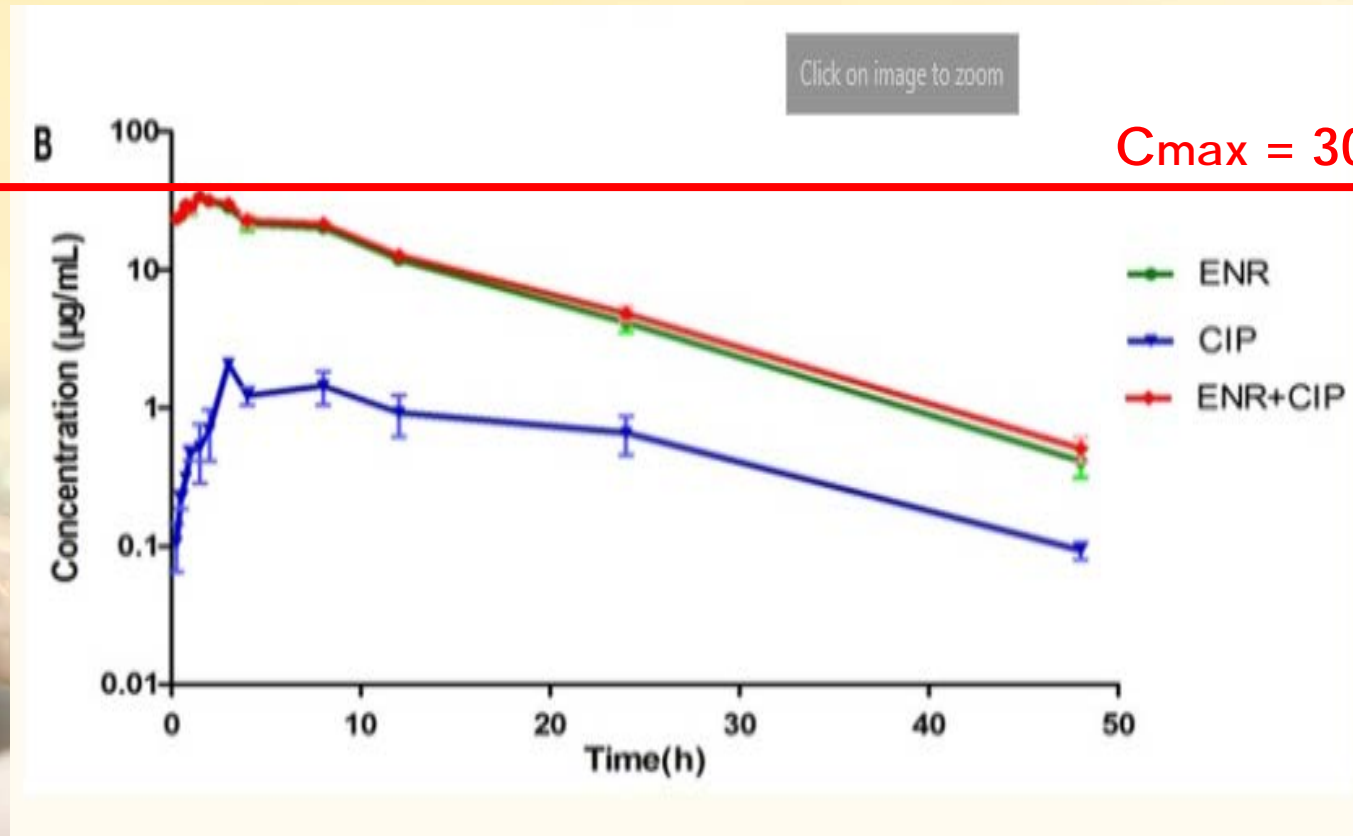
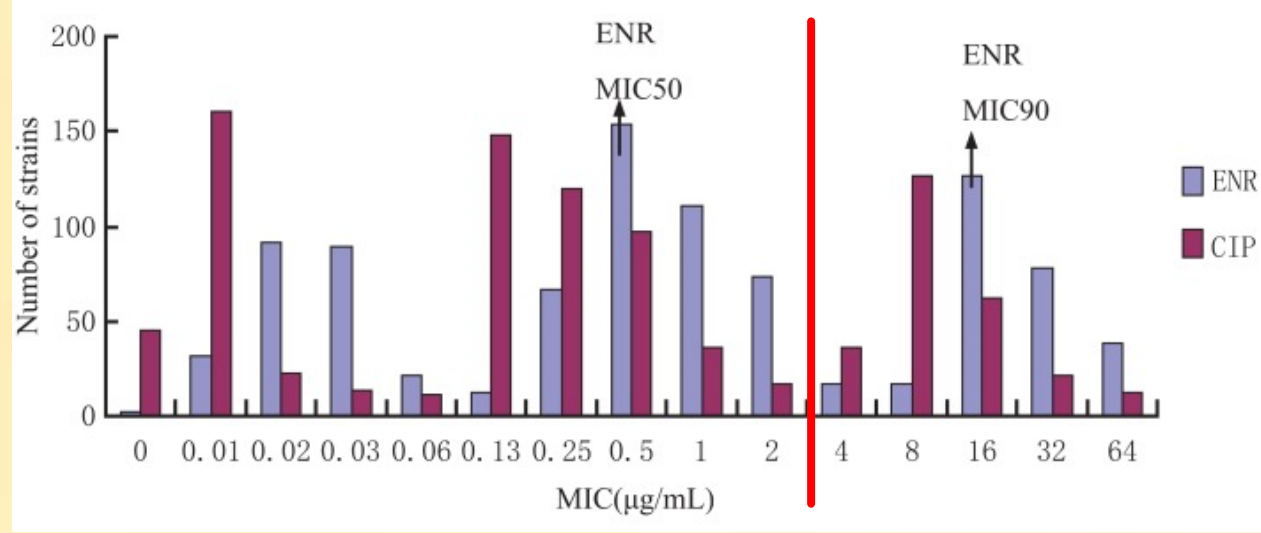
penicillin, potenciált szulfonamid

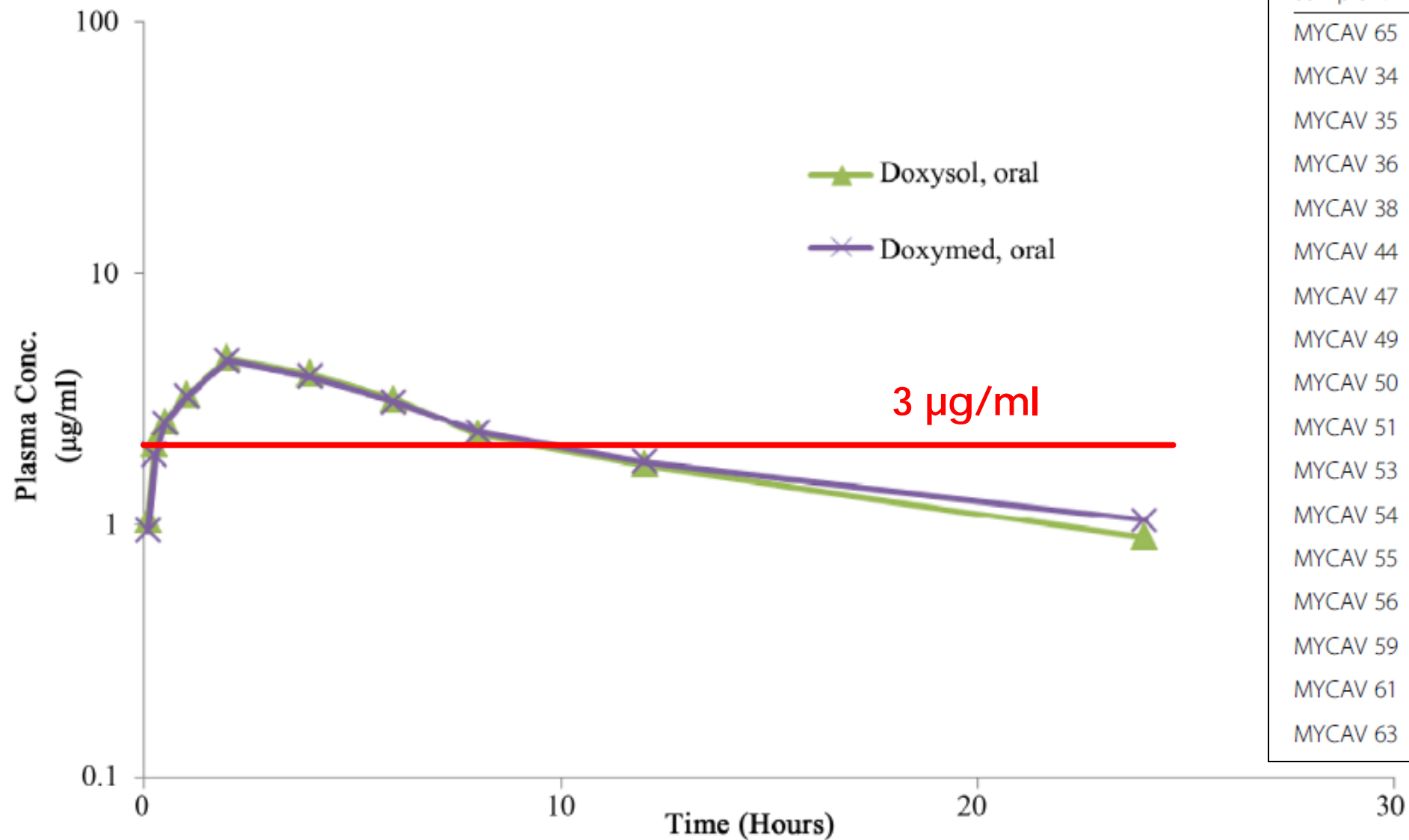
## **BAKTERIOSZTATIKUS**

tetraciklin, tilozin, linkomicin, tiamulin, florfenikol

# A koncentrációfüggő antibiotikumok







| Sample ID | Oxytetracycline | Doxycycline |
|-----------|-----------------|-------------|
| MYCAV 65  | 32              | 5           |
| MYCAV 34  | 64              | 2.5         |
| MYCAV 35  | 64              | 10          |
| MYCAV 36  | 64              | >10         |
| MYCAV 38  | 4               | 0.156       |
| MYCAV 44  | 8               | 0.312       |
| MYCAV 47  | >64             | 5           |
| MYCAV 49  | 64              | 5           |
| MYCAV 50  | >64             | 5           |
| MYCAV 51  | >64             | 10          |
| MYCAV 53  | >64             | 10          |
| MYCAV 54  | >64             | 5           |
| MYCAV 55  | 8               | 0.312       |
| MYCAV 56  | 4               | 0.312       |
| MYCAV 59  | 32              | 2.5         |
| MYCAV 61  | 2               | 0.078       |
| MYCAV 63  | 4               | 0.312       |

**Figure 2.** Semilogarithmic plot showing the serum concentrations-time profile of doxycycline in Doxysol<sup>®</sup> and Doxymed<sup>®</sup> following oral administration at a dose of 20 mg doxycycline/kg.b.wt. in broiler chickens (n = 10).

# KOMBINÁCIÓK

## Szinergista

szulfonamid+trimetoprim

linkomicin+spektinomycin (DE!)

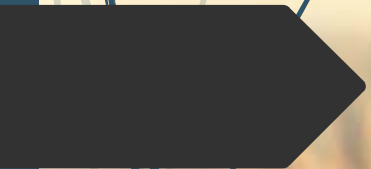
amoxicillin+gentamicin

## Additív

## Antagonista

baktericid + bakteriosztatikus

30S és 50S alegység gátlók





# Bakteriális fehérjeszintézis gátlása

## Bakteriális riboszóma

### 30S alegységen

aminoglikozidok (baktericid)

tetraciklinek

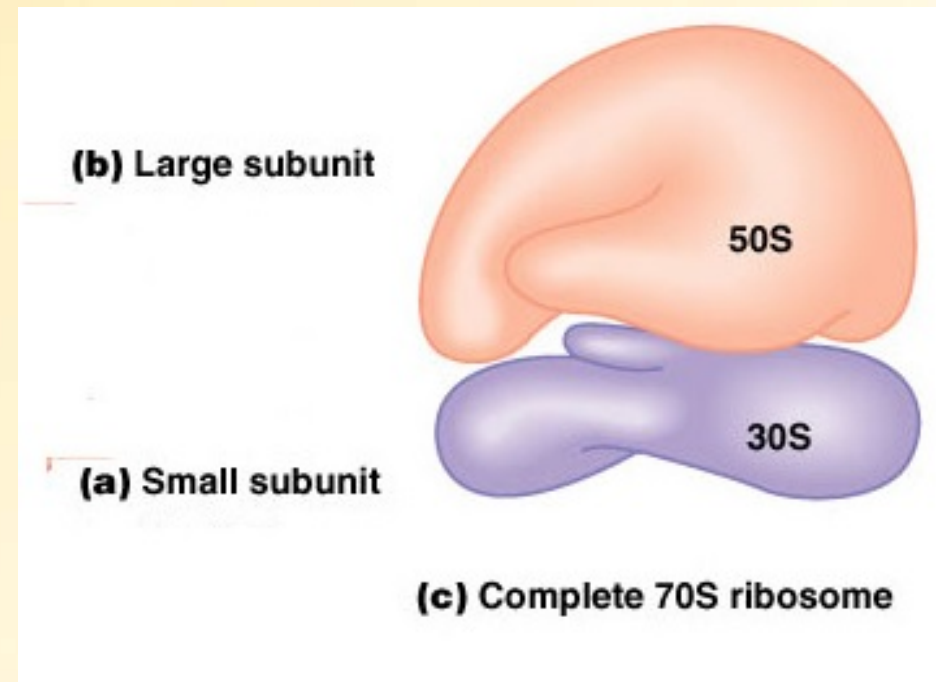
### 50S alegységen

makrolidok

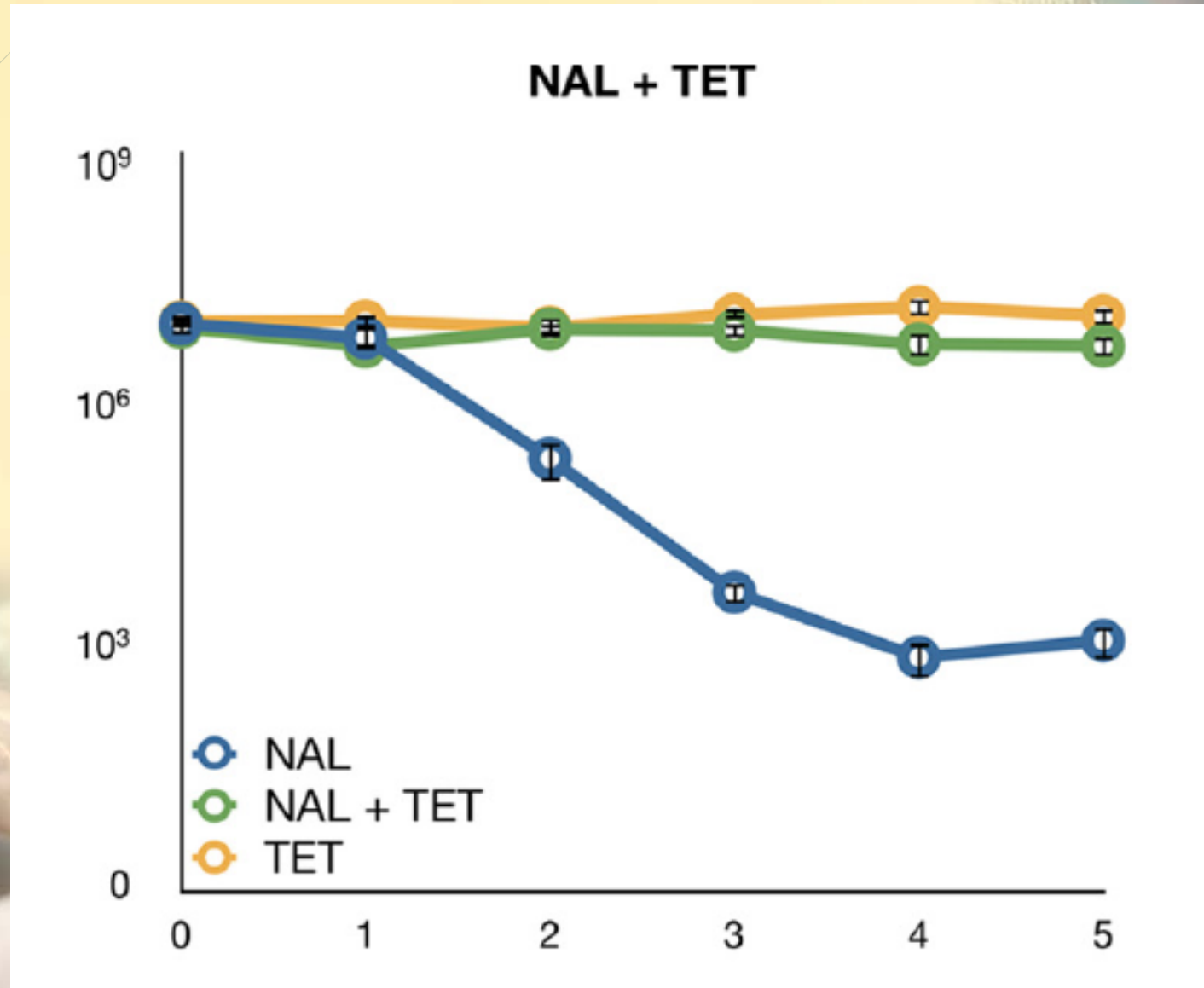
linkóزامidok

pleuromutilinek

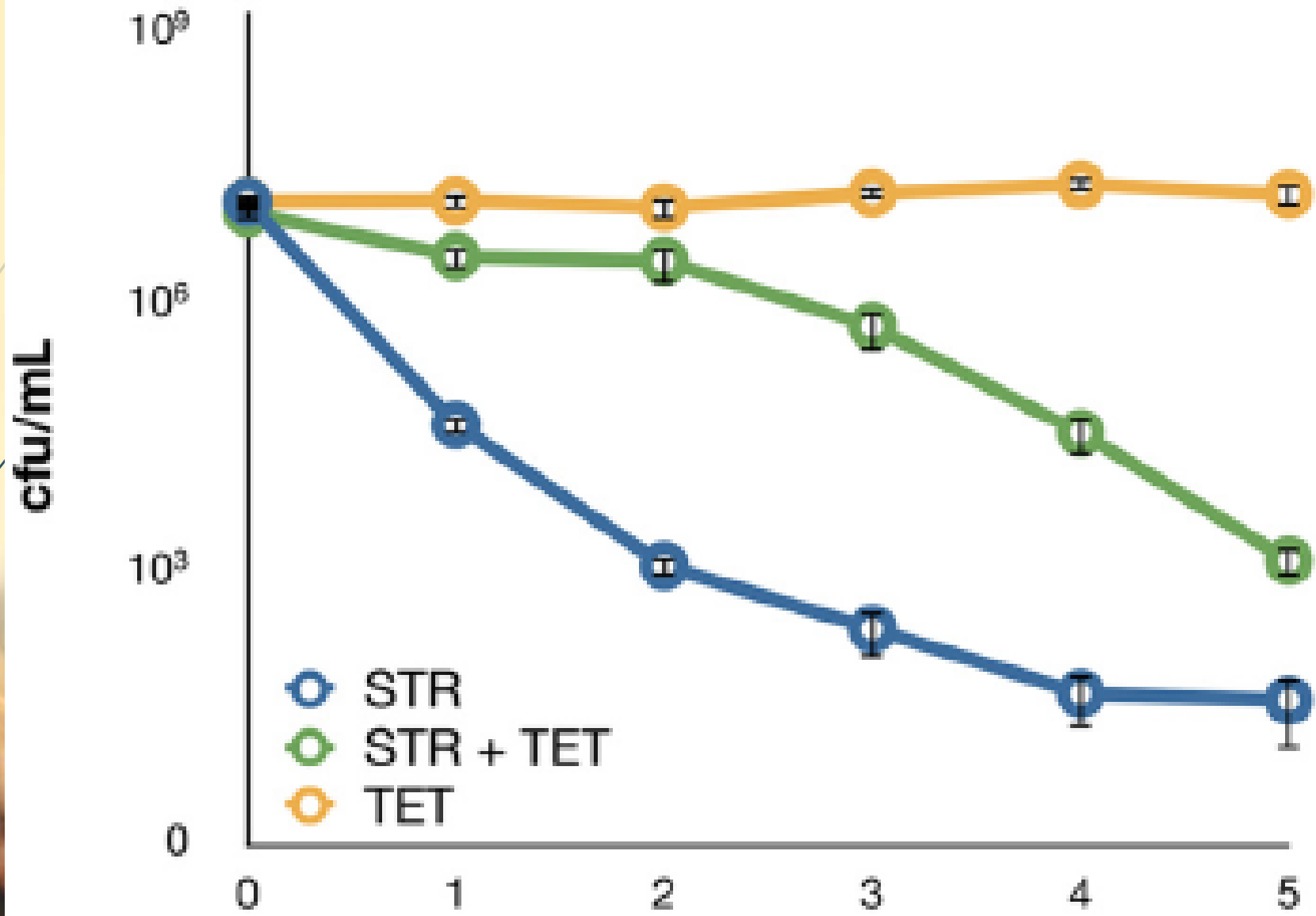
fenikolok



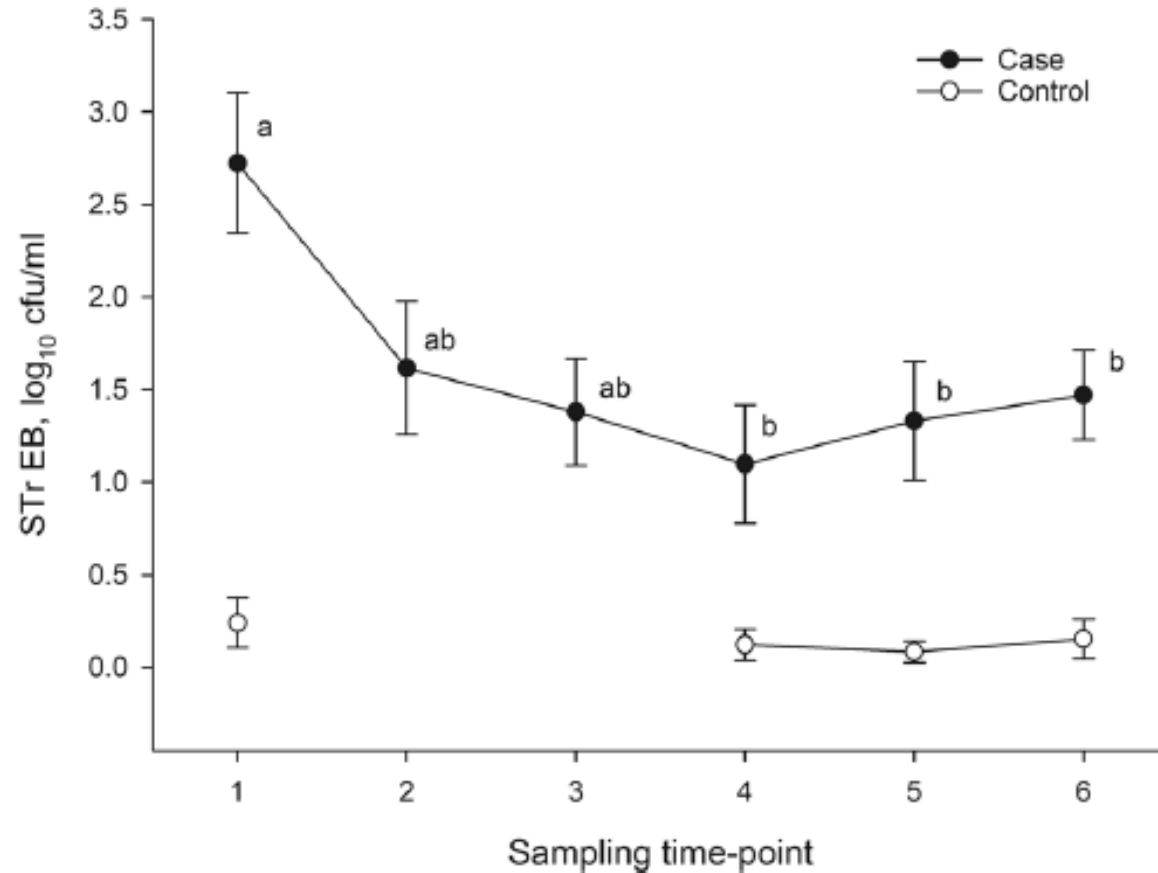
# BAKTERICID + SZTATIKUS KOMBINÁCIÓK



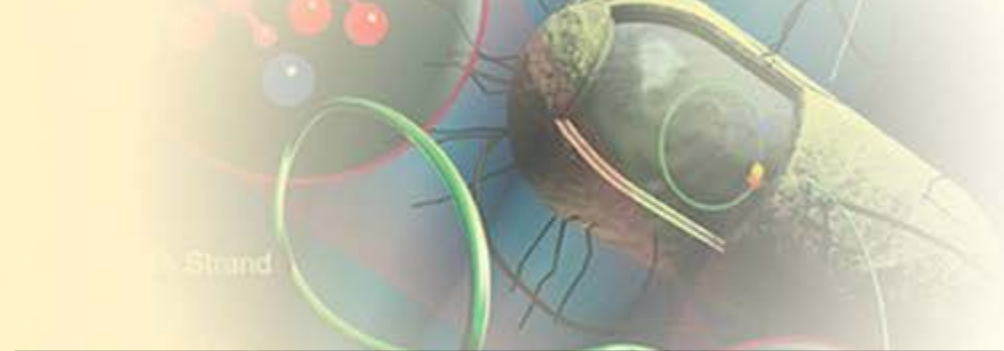
# STR + TET



# Biofilmek



**Fig. 2** Time course of sulphonamide-trimethoprim resistant Enterobacteriaceae (STr EB) counts in the liquid feed of the case farms and the control farms. Colony forming units (cfu) per ml feed (arithmetic means and standard errors of the samples collected from the drop pipes and the ring lines). Case farms: values within each panel with different superscripts differ ( $p < 0.05$ )





# FARMAKOKINETIKA és STABILITÁS



# Oldhatóság

14 napos brojler csirke állomány

átlag 480 g/csirke

1000 csirke 70 l vizet iszik egy nap átlagban

20 mg/kg

480 kg-ra → 9600 mg

70 liter vizet iszik → 9600 mg/ 70 liter = **137 mg/l**

DOSATRON 50x hígítás → 6850 mg/l = 6,85 g/l



Amoxicillin vízoldhatóság: 3,5 g/l

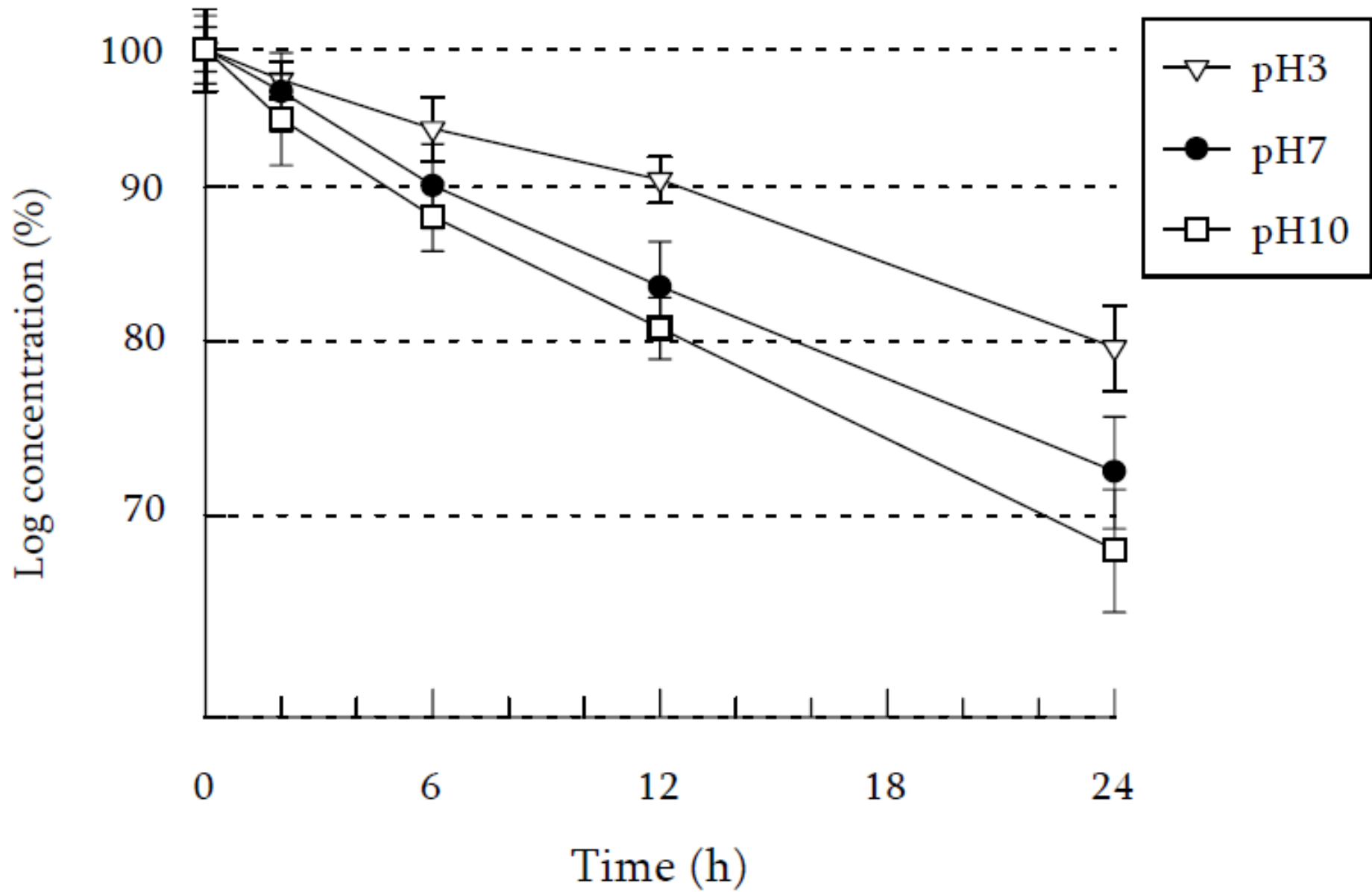


# Oldhatóság

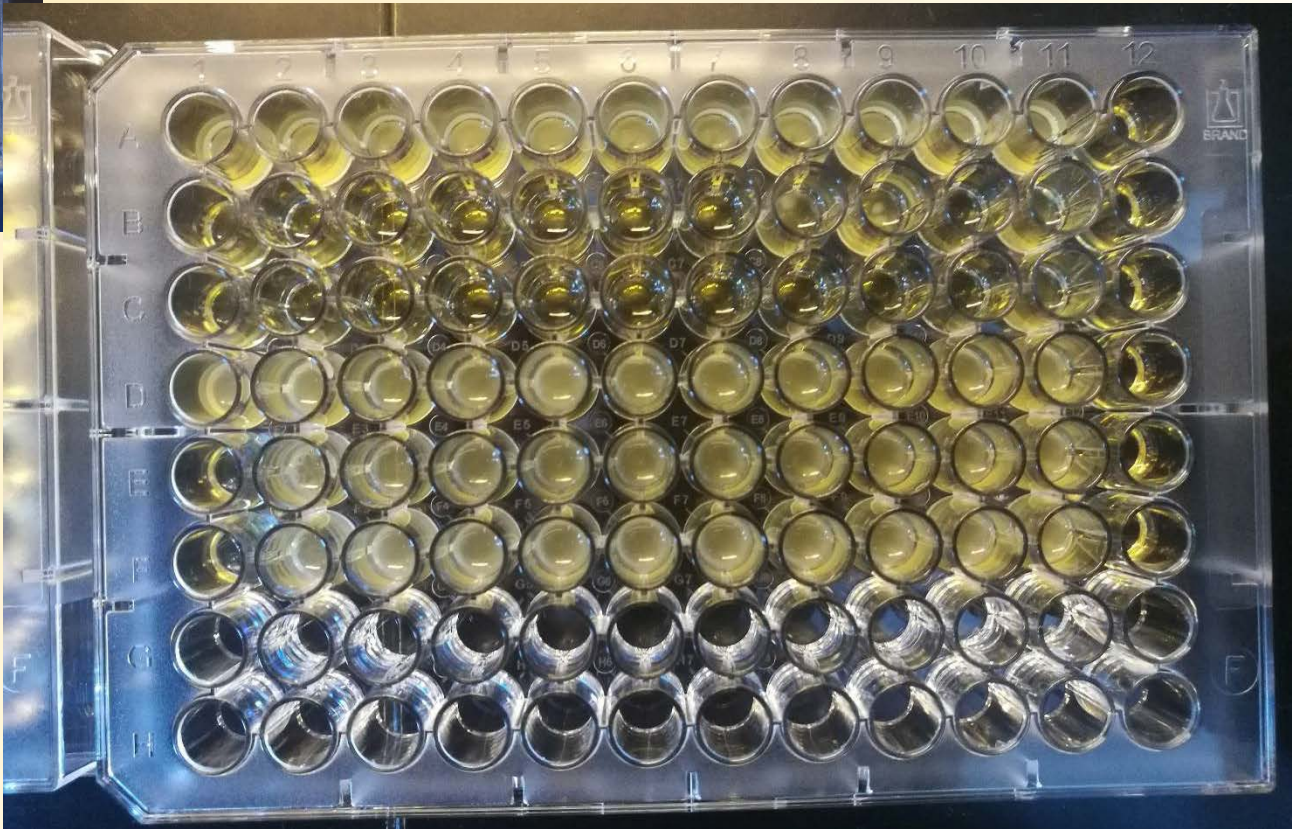
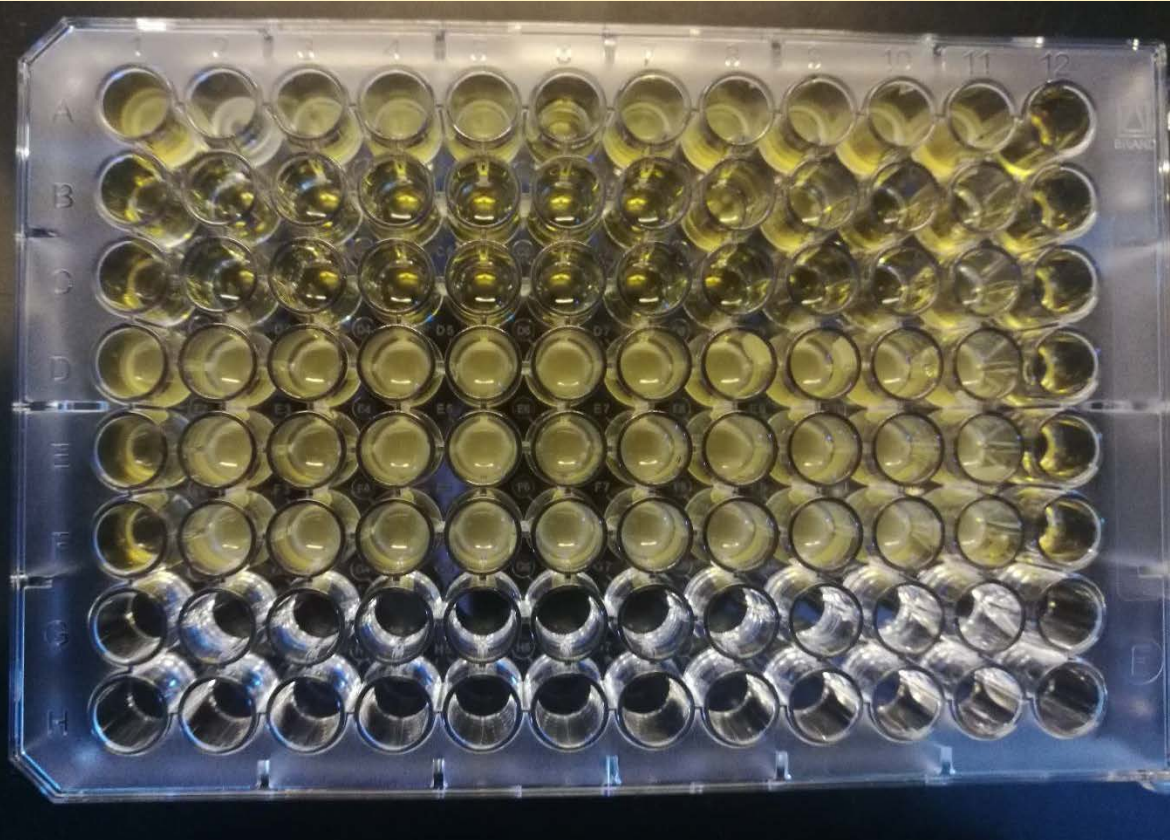
## Megoldások:

1. 15x hígítás:  $137 \times 15 = 2055 \text{ mg/l} = 2,05 \text{ g/l}$
2. Oldhatóság növelése  
 $\text{NaHCO}_3$









Köszönöm a figyelmet!

