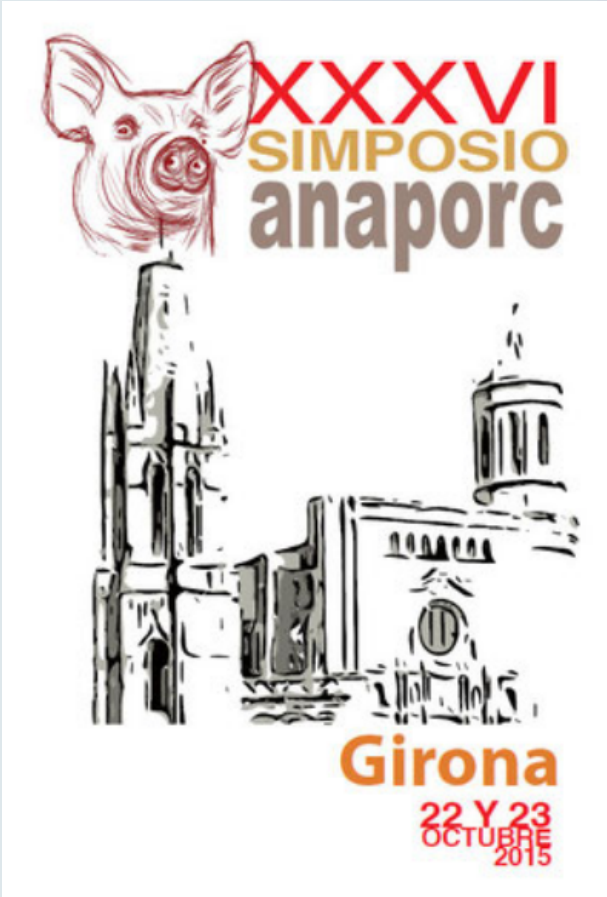
Mejor uso posible de antibióticos en producción porcina



Miguel Ángel Moreno

Mejor uso posible de antibióticos en producción porcina

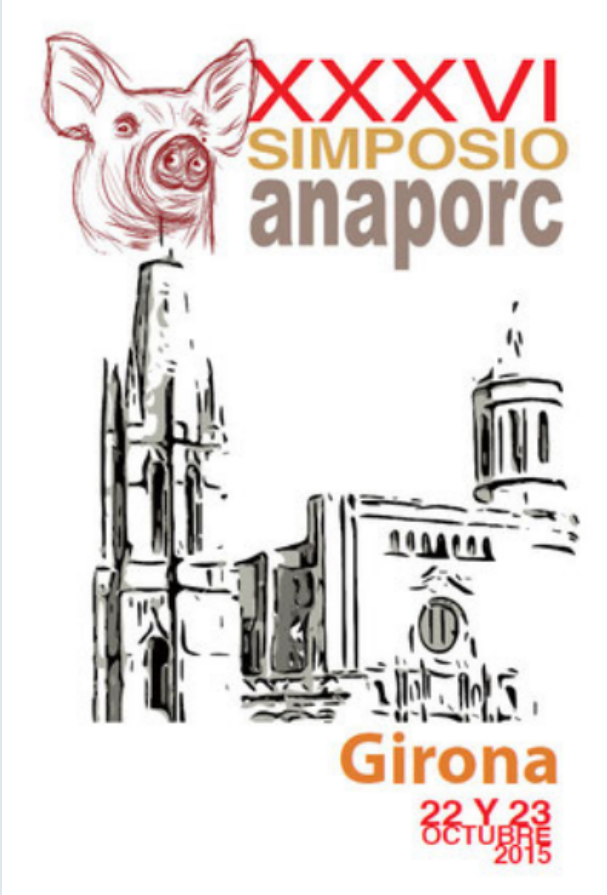
- ✓ ¿Qué significa “Mejor uso posible”?
- ✓ ¿Por qué es necesario?

Comunicación de la Comisión — Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en la medicina veterinaria

DO C 299 de 11.9.2015, p. 7/26 (BG, ES, CS, DA, DE, ET, EL, EN, FR, HR, IT, LV, LT, HU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, SL, FI, SV)

Acceso directo al texto: HTML

Autor: Comisión Europea
Fecha del documento: 10/09/2015



¿Prudente?
¿Responsable?
¿Adecuado?
¿Racional?
¿Juicioso?

¿Qué significa
"Mejor uso posible"?

- ✓ Maximizar la respuesta clínica (curación)
- ✓ Minimizar los efectos no buscados (resistencia a antibióticos, selección de bacterias patógenas ,toxicidad, etc.)

11.9.2015 ES Diario Oficial de la Unión Europea C 299/11

3.1. Cuestiones que deben tenerse en cuenta antes de utilizar antimicrobianos

Los documentos científicos ([1]) sobre antimicrobianos redactados por la Agencia Europea de Medicamentos proporcionan recomendaciones adicionales para reducir al mínimo la resistencia a los antimicrobianos derivada de la utilización de antimicrobianos en animales.

La utilización prudente de los antimicrobianos debe traducirse en una utilización más racional y selectiva, maximizando así el efecto terapéutico y reduciendo al mínimo la resistencia a los antimicrobianos. Teniendo en cuenta la resistencia cruzada y la corresistencia, que implican que cualquier tipo de exposición a antimicrobianos hace que aumente la resistencia a los mismos, el resultado final de la utilización prudente debe ser una reducción general del uso de los antimicrobianos, sobre todo limitando su administración a casos en los que sean realmente necesarios. En estas situaciones, los antimicrobianos deben utilizarse como tratamiento específico y de acuerdo con las mejores prácticas, es decir, en función del diagnóstico clínico y, siempre que sea posible, de los resultados de los antibiogramas, y utilizando un agente antimicrobiano de espectro tan limitado como sea posible.

Comunicación de la Comisión — Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en la medicina veterinaria

"Mejor uso posible"

Prevenir la infección

- Vacunación
- Higiene

Combatir la infección

- **Antibióticos**
- Nuevas dianas/alternativas terapéuticas
- Apoyo al sistema inmunitario

The ultimate goal of antimicrobial stewardship is "to provide effective antimicrobial therapy whilst safeguarding their effectiveness for future generations"[3]. Antimicrobial stewardship programmes (ASPs) have been widely described and implemented in human hospitals[3,6,7,8,10,11,13,14,17,20,23,24,25,29,35,38]. They have been described, but are awaiting implementation in veterinary practice[2,16,36,50].

Vet Rec. 2014 Aug 30;175(8):207-8. doi: 10.1136/vr.g5327.

The 5Rs approach to antimicrobial stewardship.

Page S[1], Prescott J[2], Weese S[2].

The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology.

Prescott JF.

Vet Microbiol. 2014 Jul 16;171(3-4):273-8. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.02.035. Epub 2014 Mar 4. Review.

Antimicrobial Stewardship

Stephen Page[1] and Darren Trott[2]

Proceedings of the 4th AVA/NZVA
Pan Pacific Veterinary Conference, Brisbane 2015

✓ ¿Por qué es necesario?

EUROPE'S FIGHT AGAINST ANTIMICROBIAL RESISTANCE

UPDATED WITH 2013 DATA

WHAT IS ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR)?

Antimicrobials?

Substances used to treat a wide variety of infectious diseases in humans and animals. They:

- kill micro-organisms
- stop micro-organisms from growing and multiplying

Example: antibiotics

Antimicrobial resistance?

The ability of micro-organisms to withstand antimicrobial treatments.

Example: MRSA (meticillin-resistant Staphylococcus aureus*) commonly present on human skin and mucous membranes*

Why is resistance growing?

- Overuse of antibiotics
- Misuse of antibiotics
- Spread through various routes

Effect of growing resistance?

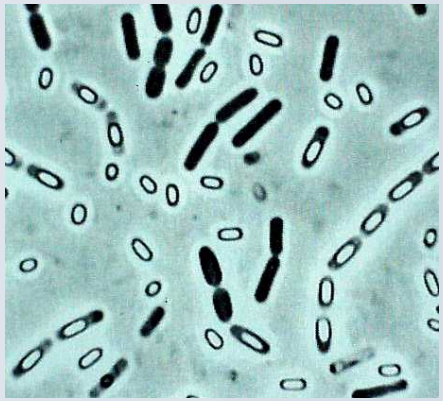
- Treatment may become ineffective
- Serious risk to public health

“Singularidad de los antibióticos y gasto de su eficacia futura”

- ✓ Entrada
- ✓ Distribución
- ✓ Eliminación

“Microbiota intestinal”

Singularidad



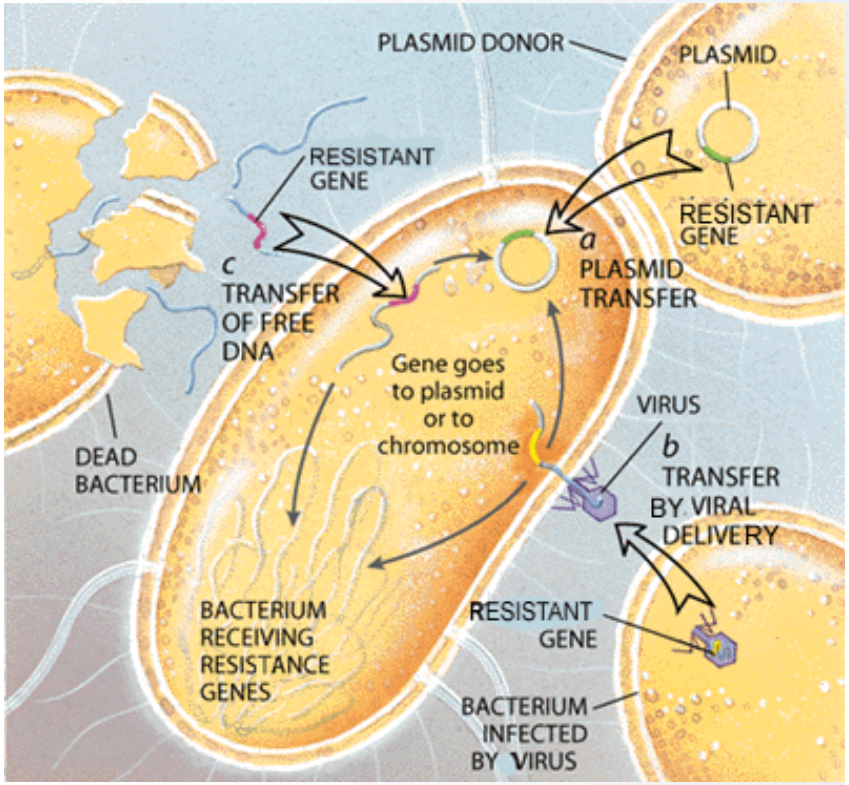


Table 1. The collective forces that drive Lateral Gene Transfer

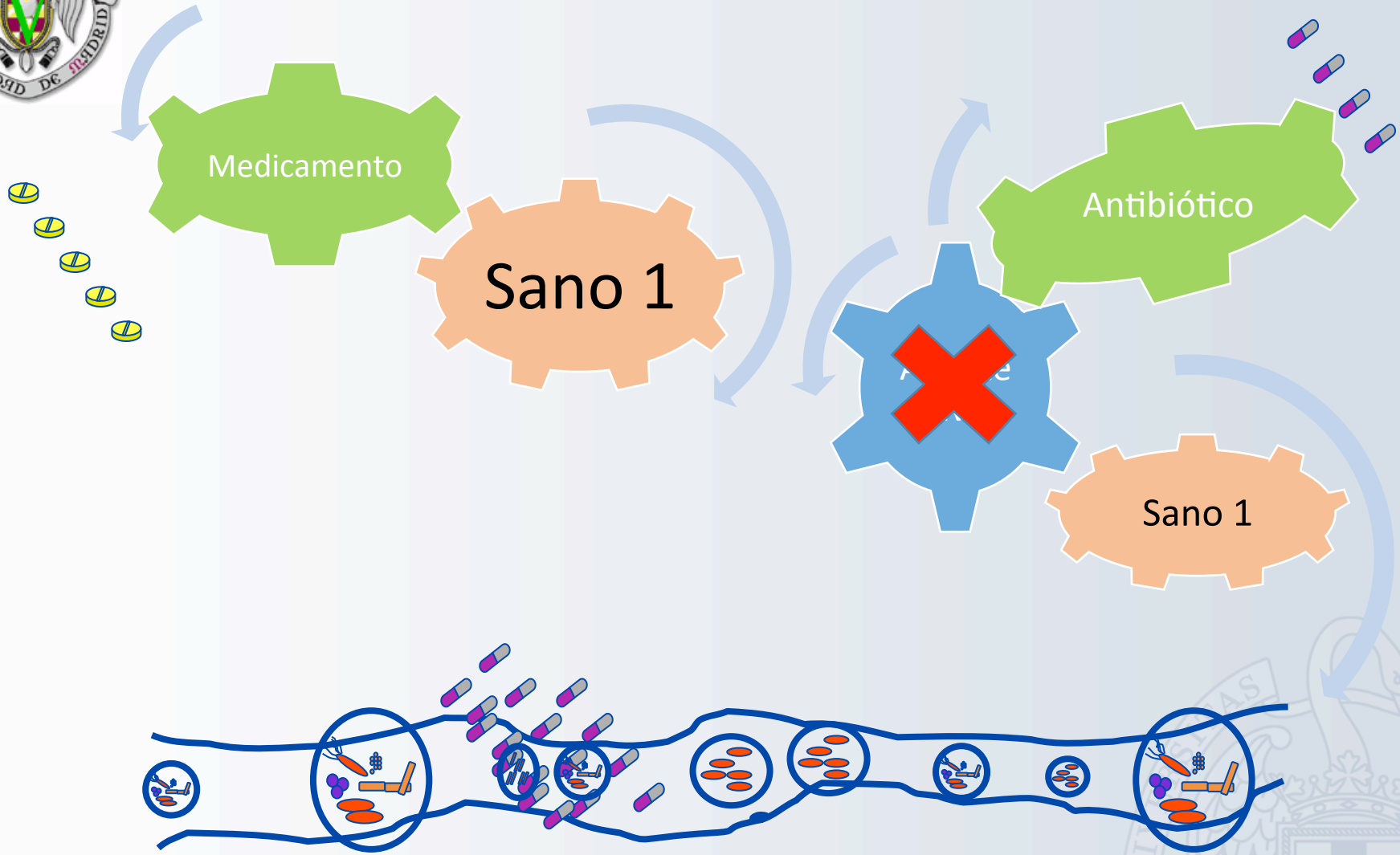
Mechanisms of transfer	Mechanisms of incorporation	Mobile elements*
Conjugation	1 – Autonomous replication	Plasmids† (1)
Transformation	2 – Transposition	Transposons (2)
Transduction	3 – Site-specific recombination	Insertion sequence common regions (2)
	4 – Homologous recombination	Integrative and conjugative elements† (3)
		Gene cassettes (3)
		Integrons‡

FEMS Microbiol Rev. 2011 Sep;35(5):790-819. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00273.x. Epub 2011 May 20.

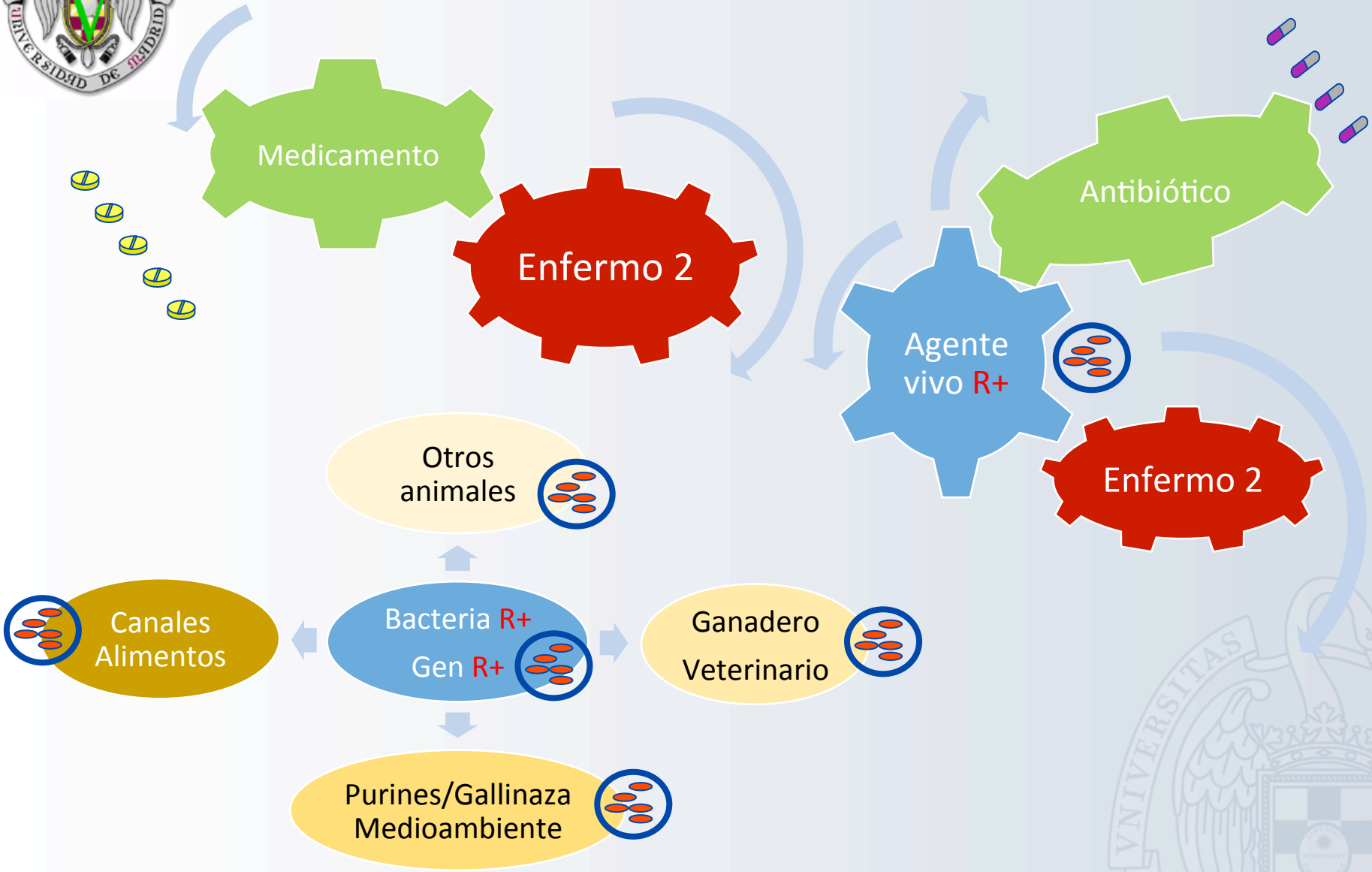
Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens.

Stokes HW[1], Gillings MR.

“Singularidad de los antibióticos y gasto de su eficacia futura”



“Singularidad de los antibióticos y gasto de su eficacia futura”



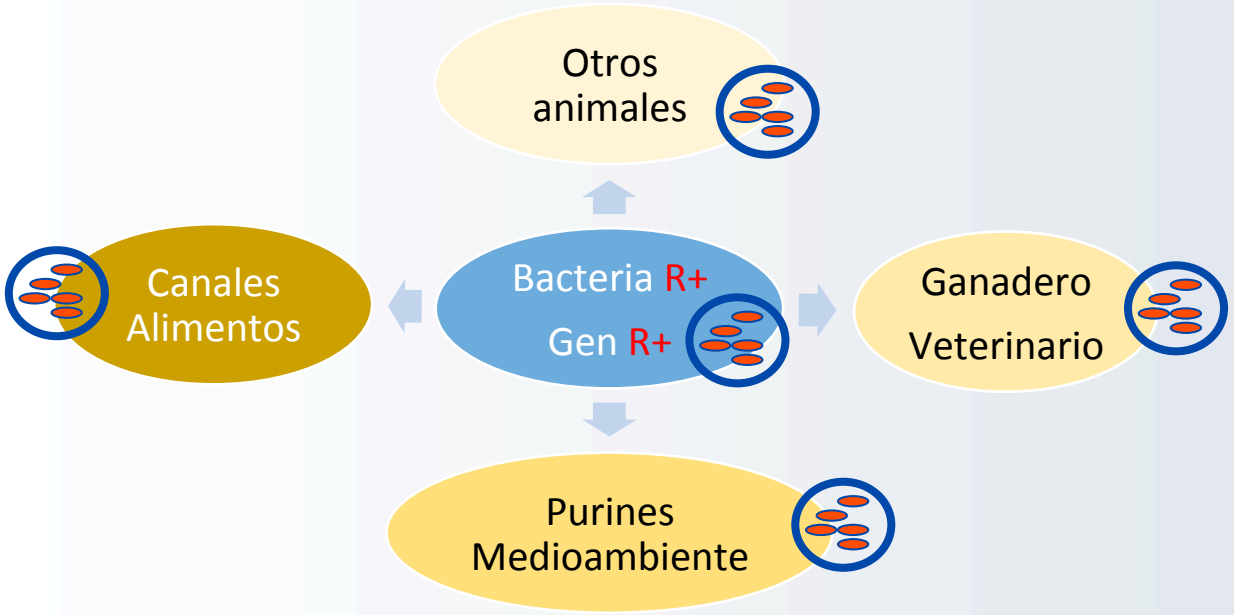
"Singularidad de los antibióticos y gasto de su eficacia futura"

Comunicación de la Comisión — Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en la medicina veterinaria

6. PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES Y REDUCCIÓN DE LA NECESIDAD DE UTILIZAR ANTIMICROBIANOS

6.1. Aspectos generales

La resistencia a los antimicrobianos no es solo un problema económico y de salud animal que reduce la eficacia del tratamiento con antimicrobianos en los animales, sino que también es un problema de salud pública debido a la transmisión de las bacterias resistentes a los antimicrobianos a través de la cadena alimentaria y la transmisión de la resistencia de las bacterias de los animales a las bacterias de los seres humanos.



Antibióticos: Medicamentos Singulare

Singularidad

Los antibióticos (antimicrobianos en sentido general) son principios activos de medicamentos con unas características tan singulares que hacen imprescindible que su uso se lleve a cabo de una forma particularmente cuidadosa.

Su singularidad se debe, en primer lugar, a que no sólo actúan directamente sobre las bacterias causantes de la enfermedad que estemos tratando, sino que también lo hacen sobre las restantes bacterias que en ese momento existan en el animal tratado, incluyendo las propias de la población bacteriana intestinal. Este efecto se produce tanto con los antibióticos administrados por vía oral como con los administrados por vía parenteral, si en su distribución existe eliminación del principio activo o de sus metabolitos activos a través del tubo digestivo.

Este hecho se traduce en una selección gradual en la población bacteriana intestinal, sobreviviendo las bacterias capaces de crecer en presencia de las cantidades de antibiótico existentes en su hábitat, lo que implica que se seleccionen aquellas que disponen de algún mecanismo de resistencia.

Aunque estas bacterias seleccionadas en el intestino no sean patógenas, ni para el hombre ni para los animales, **su mecanismo de resistencia se puede transferir a otras bacterias que sí lo sean y que estén presentes en el mismo hábitat, pudiendo ser el resultado final del proceso un número de bacterias patógenas a a dicho antibiótico.**

El proceso de selección puede ser aún más peligroso, porque es frecuente que varios genes de resistencia frente a diferentes familias de antibióticos estén localizados juntos o próximos en el material genético bacteriano, ya sea en el propio cromosoma o en plásmidos, lo que implica que el uso de cualquiera de dichos antibióticos permita seleccionar a todo el grupo.

Estas explicaciones nos ayudan a entender la segunda peculiaridad de los antibióticos, consistente en que, a diferencia de otros principios activos, **cada vez que se emplea un antibiótico se está "gastando" parte de su utilidad, no sólo para el individuo que se está tratando, sino también para el resto de los seres (humanos o animales) en los que se pudiera usar en el futuro.**

El concepto de resistencia, que indica que un medicamento disminuye su actividad en un individuo tras su uso prolongado, es bien conocido y aceptado, pero no resulta tan evidente cuando lo trasladamos al resto de los sujetos que no se han tratado aún directamente. Sin embargo, en el caso de los antibióticos se produce realmente una "resistencia a distancia" aunque no tengamos conciencia directa de ella, ya que tras cada uso aumenta la probabilidad de que cualquier individuo en el futuro pueda entrar en contacto con alguna bacteria resistente.

Antibióticos: Originan residuos y pueden causar problemas para el medio ambiente

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El veterinario y el uso responsable de antibióticos

cada antibiótico.

ALLIANCE FOR THE PRUDENT
APUA

Singularidad

Press Release

Antibiotics Should Be Assigned to a Special Drug Class to Preserve Their Power, Says Alliance for the Prudent Use of Antibiotics

Each antibiotic use impacts the larger community, says APUA President Stuart Levy

ATLANTA – July 13, 2010 – To preserve their power to treat infections, antibiotics should be assigned to a special drug class, Stuart B. Levy, president of the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), the leading, independent global organization dedicated to preserving the power of antibiotics, told a gathering of scientists meeting today at the International Conference on Emerging Infectious Diseases.

Levy, an internationally recognized authority and professor of molecular biology and microbiology and of medicine at Tufts University School of Medicine, suggested that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) classify antibiotics as "societal drugs" and impose stricter access to them, as it does with narcotics and psychoactive drugs.

"Antibiotics are different from all other drugs," Levy said. "Unlike, for example, drugs administered for heart disease, which affect the treated person and have no impact on anyone else, antibiotics affect the treated individuals, others sharing the environment, as well as the larger community."

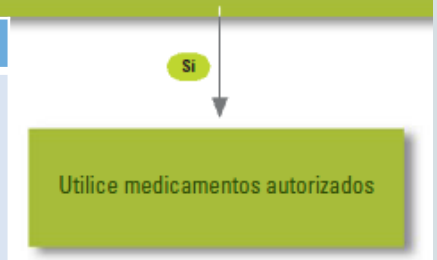
According to Levy, antibiotics affect society at large by giving a survival advantage to drug resistant organisms, which then spread to others. He cited a British study which found that if one person was taking an antibiotic for acne, others residing in the same home had 1000 times more multi-drug resistant bacteria on their skin than did members of a household without antibiotic use.

"We need to recognize the special nature of antibiotics and for that reason grant them a unique classification among prescription drugs," Levy said. "As life-saving societal resources, they should be allotted a status apart from drugs that affect individuals alone. That special status would also include special guidelines to promote more prudent use of antibiotics by practitioners and patients."

Relación de antibióticos autorizados para alguna indicación en ganado porcino en España (fuente: guiavet)

Hay algún medicamento autorizado para estas especies e indicación?

FAMILIA	ORAL	INYECTABLE
Beta lactámicos	Penicilinas y derivados: amoxicilina y metampicilina	Penicilinas y derivados (combinaciones): benzilpenicilina, ampicilina, amoxicilina (+ ácido clavulánico) Cefalosporinas 3º/4ª G: cefoperazona, cefquinoma y ceftiofur
Aminoglucósidos y aminociclitoles	Aminoglucósidos: gentamicina, neomicina y apramicina Aminociclitoles: espectinomicina	Aminoglucósidos: dihidroestreptomicina y gentamicina Aminociclitoles: espectinomicina
Tetraciclinas	Tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina y doxiciclina	Oxitetraciclina y doxiciclina
Fluoroquinolonas	Enrofloxacina	Danofloxacina, enrofloxacina y marbofloxacina
Macrólidos, lincosamidas y pleuromutilinas	Macrólidos: espiramicina, tilosina, tilmicosina y tilvalosina Lincosamidas: lincomicina Pleuromutilinas: tiamulina y valnemulina	Macrólidos: eritromicina, tilosina, tulatromicina y tildipirosina Lincosamidas: lincomicina Pleuromutilinas: tiamulina
Polimixinas	Colistina	Colistina
Fenicoles	Florfenicol y tianfenicol	Florfenicol
Inhibidores del folato	Sulfamidas: sulfadiazina Diaminopirimidinas: trimetoprim	Sulfamidas: sulfadiazina Diaminopirimidinas: trimetoprim



Medicamentos veterinarios autorizados

Hay algún medicamento autorizado para estas especies e indicación?

NO

Bajo circunstancias excepcionales y en especial a fin de evitar sufrimientos inaceptables, al veterinario se le permite el uso de la Cascada. Es éste el caso?

Si → **Existe algún medicamento adecuado y autorizado para otras especies o indicaciones en tu país EU?**

Si → Utilice éste medicamento autorizado

NO → **Existe algún medicamento adecuado autorizado para humanos en tu país o un medicamento veterinario adecuado autorizado en otro Estado Miembro EU?**

Si → Utilice uno de éstos medicamentos

NO → **Es posible preparar un producto extemporáneo?**

Si → Prepare un producto extemporáneo

NO → No existe tratamiento médico posible

Precauciones específicas para animales de abasto:

- Solo se pueden utilizar las sustancias de la tabla 1 del Reglamento de la Comisión (EU) Nº 37/2010.
- Se permite la administración de un medicamento bajo la Cascada sobre un animal o pequeño número de animales de una determinada explotación.
- A no ser que ya esté indicado para las especies a tratar, el periodo de supresión tienen que ser como mínimo:

- 7 días para huevos
- 7 días para leche
- 28 días para carnes
- 500 grados-día para pescado

Precauciones específicas para animales de abasto y animales de compañía:

- El veterinario solo puede utilizar la Cascada en animales bajo su directa responsabilidad.
- El veterinario debe mantener los historiales durante 5 años sobre:

- La fecha de examen
- Detalles del propietario
- Especies
- Número de animales tratados
- Diagnóstico
- Medicamentos prescritos

Y en los animales de abasto:

- Dosis administradas
- Duración del tratamiento
- Periodo de supresión recomendado

Cascada

Guía para veterinarios cuando NO hay disponibles medicamentos autorizados

CENTRO DE VIGILANCIA SANITARIA VETERINARIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
Servicio de Zoonosis de Transmisión Alimentaria y Resistencia a Antimicrobianos
www.vigilanciasanitaria.es

USO “off-label” – USO “no contemplado en el RCP”

16. *Off-label use:*

The use of a veterinary medicinal product that is not in accordance with the summary of the product characteristics, including the misuse and serious abuse of the product.

DIRECTIVE 2001/82/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 6 November 2001

on the Community code relating to veterinary medicinal products

Resumen de las Características del Producto (Ficha Técnica)

- Especie de destino
- Indicaciones
- Posología
- Precauciones especiales de uso

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

USO “off-label” – USO “no contemplado en el RCP”

6 November 2014
EMA/CVMP/AWP/513645/2014
Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Work plan for the CVMP Antimicrobials Working Party 2015

AMR risks related to off-label use of antimicrobials in veterinary medicine

Action: To draft reflection paper for public consultation (Q2 2015).

Comments: The reflection paper will take into account the EMA advice to the European Commission on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals.

Off-label use” is understood as “*The use of a veterinary medicinal product that is not in accordance with the summary of the product characteristics (SPC), including the misuse and serious abuse of the product*

16. *Off-label use:*

The use of a veterinary medicinal product that is not in accordance with the summary of the product characteristics, including the misuse and serious abuse of the product.

Resumen de las Características del Producto (Ficha Técnica)

- Especie de destino
- Indicaciones
- Posología

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Aves (pollos de engorde, pollitas futuras reproductoras y gallinas reproductoras)
Aves (pavos de engorde y reproductores).
Porcino.

FÁRMACOVIGILANCIA

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Infecciones asociadas a bacterias sensibles al ceftiofur:

Cerdos:
- Tratamiento de infecciones respiratorias asociadas con *Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumonia,* y *Streptococcus suis.*

4.9. Posología y vía de administración

Bovino y porcino: 1 ml/10 kg peso vivo durante 3 días, mediante inyección intramuscular profunda.

16. *Off-label use:*

The use of a veterinary medicinal product that is not in accordance with the summary of the product characteristics, including the misuse and serious abuse of the product.

Resumen de las Características del Producto (Ficha Técnica)
- Precauciones especiales de uso

4.5 Precauciones especiales de uso

i) Precauciones especiales para su uso en animales

Agitar bien el frasco antes de su uso para conseguir una suspensión homogénea.
En caso de que se produzca alguna reacción alérgica el tratamiento debe ser retirado.
Un uso inapropiado del producto puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a cefalosporinas.
El uso del producto se debe basar en un test de susceptibilidad y teniendo en cuenta las políticas antimicrobianas oficiales y locales.

5.5 Precauciones especiales de uso

Cuando se use este producto se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de antimicrobianos.

El uso de fluoroquinolonas debe ser reservado para el tratamiento de aquellos casos clínicos que hayan respondido pobremente, o se espera que respondan pobremente, a otras clases de antimicrobianos.

Siempre que sea posible las fluoroquinolonas deben ser usadas después de realizar un test de sensibilidad.

El uso del producto en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a las fluoroquinolonas y disminuir la eficacia del tratamiento con otras quinolonas debido a las resistencias cruzadas.

"Mejor uso posible"

Communication from the Commission to the European Parliament and the Council

Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance

Prudent use of antimicrobials in veterinary medicine

The sub-optimal use of therapeutic antimicrobials for animals, in particular under-dosage, can enhance the development of AMR. Efforts to ensure that the medicines are administered to the animals only at the correct therapeutic level are undertaken in the enforcement of the current rules on veterinary medicines and medicated feed but also in the margins of the ongoing revision of these legal acts.

In the veterinary sector cooperation has been established between the stakeholders (animal health industry, veterinarians and farmers) to promote prudent use. In addition guidelines from international organisations, veterinary associations as well as by Member States on the use of antimicrobials have been developed. Some Member States have also put in place various measures, legislative and others, to promote appropriate use. However, between Member States significant differences exist in the sales of antimicrobials that cannot be explained by the animal husbandry practices. Moreover, there is an increasing concern on the use of antimicrobials in the veterinary sector that are critical for humans.

Examples:

- 3rd and 4th generation cephalosporins are antibiotics that have been classified by the WHO as critically important antibiotics for humans. EMA indicated in a reflection paper in 2008[6] that for almost all of the indications for the systemic use of these medicines in the treatment of food producing animals, equal or better alternatives are available. In a 2011 opinion, EFSA[7] "*considered that a highly effective control option for certain types of AMR would be to stop all uses of cephalosporins/systemically active 3rd/4th generation cephalosporins, or to restrict their use (use only allowed under specific circumstances).*"

COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN

Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en la medicina veterinaria

(2015/C 299/04)

Índice

Introducción 7

1. Ámbito de aplicación y finalidad 9

2. Marco normativo 10

3. Principios para la utilización prudente de los antimicrobianos 10

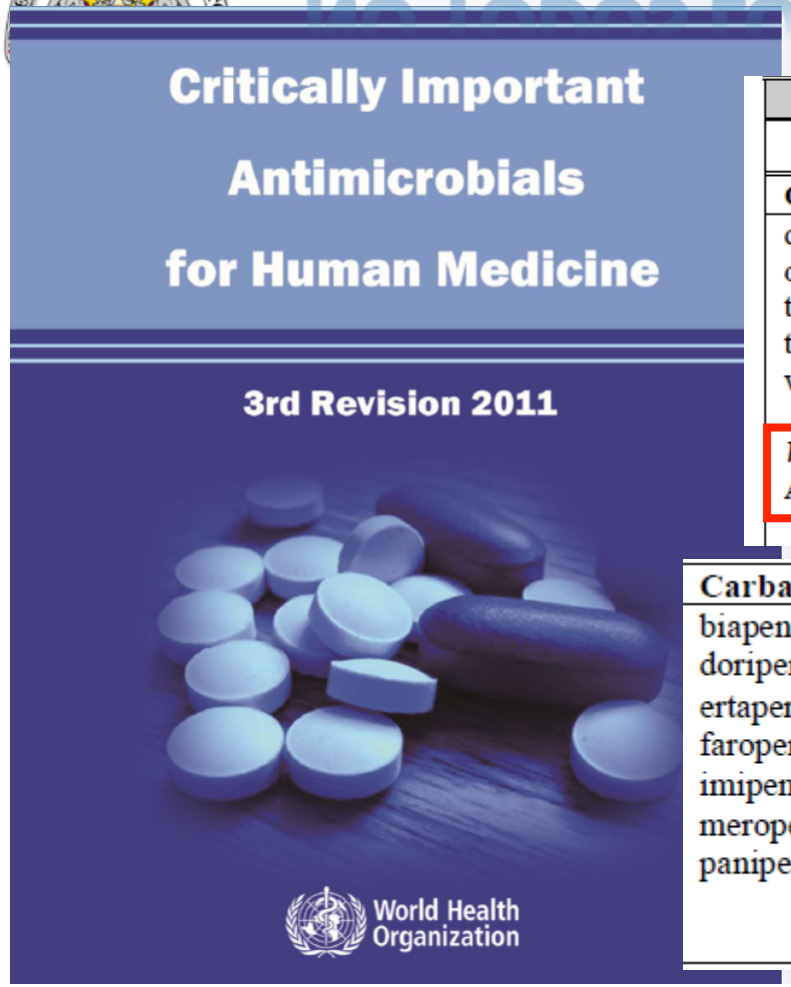
3.1. Cuestiones que deben tenerse en cuenta antes de utilizar antimicrobianos 11

3.2. Cuestiones concretas que deben tenerse en cuenta antes de utilizar antimicrobianos de importancia crítica .. 12

3.3. Administración por vía oral de antimicrobianos a grupos de animales a través de piensos y agua potable 13

NO TODOS LOS ANTIBIÓTICOS SON IGUALES

NO TODOS LOS ANTIBIÓTICOS SON IGUALES



CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS			
Drug name*	**C1**	**C2**	**Comments**
Glycopeptides dalbavancin oritavancin teicoplanin telavancin vancomycin *Veterinary use only:* Avoparcin	Yes	Yes	(Criterion 1) Limited therapy for infections due to MDR MRSA and MDR *Enterococcus* spp. (Criterion 2) May result from transmission of *Enterococcus* spp. And MRSA from non-human sources.
Carbapenems and other penems biapenem doripenem ertapenem faropenem imipenem meropenem panipenem	Yes	Yes	(Criterion 1) Limited therapy for infections due to MDR *Enterobacteriaceae*. (Criterion 2) May result from transmission of *Enterobacteriaceae* including *E. coli* and *Salmonella* spp. from non-human sources.

Criterion 1:
An antimicrobial agent which is the sole, or one of limited available therapy, to treat serious human disease.

Criterion 2:
Antimicrobial agent is used to treat diseases caused by either: (1) organisms that may be transmitted to humans from non-human sources or, (2) human diseases causes by organisms that may acquire resistance genes from non-human sources.

Critically Important Antimicrobials for Human Medicine

3rd Revision 2011

CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS			
Drug name*	**C1**	**C2**	**Comments**
Cephalosporins (3rd and 4th generation) cefcapene cefdinir cefditoren	Yes	Yes	(Criterion 1) Limited therapy for acute bacterial meningitis and disease due to *Salmonella* in children.

El uso indebido del medicamento puede aumentar la prevalencia de las bacterias resistentes a la cefquinoma y puede reducir la eficacia del tratamiento con otros antibióticos betalactámicos, debido a la posibilidad de desarrollar resistencias cruzadas.

Este medicamento selecciona cepas resistentes como bacterias portadoras de betalactamasas de amplio espectro (BLAE) que pueden representar un riesgo para la salud humana si esas cepas se propagan a los seres humanos, por ejemplo, a través de los alimentos. Por este motivo, el medicamento debe reservarse para el tratamiento de cuadros clínicos que hayan respondido mal o que previsiblemente vayan a responder mal (casos muy agudos que obligan a instaurar tratamiento sin un diagnóstico bacteriológico) al tratamiento de primera línea.

Cuando se use el medicamento, deberán tenerse en cuenta las políticas oficiales, nacionales y regionales en materia de antimicrobianos. Un uso mayor de lo debido o un uso que se desvíe de las instrucciones dadas en el RCP pueden aumentar la prevalencia de resistencias.

Siempre que sea posible, el uso del medicamento debe basarse en pruebas de sensibilidad.

Veterinary use only: cefovecin cefquinome ceftiofur			

Critically Important Antimicrobials for Human Medicine

3rd Revision 2011

CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS			
Drug name*	**C1**	**C2**	**Comments**
Macrolides and ketolides	Yes	Yes	(Criterion 1) Limited therapy for *Legionella*, *Campylobacter* and MDR *Salmonella* and *Shigella* infections.
azithromycin clarithromycin erythromycin dirithromycin flurithromycin			(Criterion 2) May result from transmission of *Campylobacter*
Veterinary use only: gamithromycin kitasamycin tildipirosin tilmicosin tulathromycin tylosin tylvalosin			

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso del medicamento debe basarse en pruebas de sensibilidad de las bacterias aisladas del animal. Cuando se utiliza el medicamento se deben tener en cuenta las políticas antimicrobianas oficiales, nacionales y regionales.

Critically Important Antimicrobials for Human Medicine

3rd Revision 2011

CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS			
Drug name*	**C1**	**C2**	**Comments**
Polymyxins colistin polymyxin B	Yes	Yes	(Criterion 1) Limited therapy for infections with MDR *Enterobacteriaceae* (e.g. *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* spp.). (Criterion 2) May result from transmission of *Enterobacteriaceae* from non-human sources.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Dec;32(10):666-70. doi: 10.1016/j.eimc.2014.02.011. Epub 2014 Apr 22.

[The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA].

[Article in Spanish]

Oteo J[1], Calbo E[2], Rodríguez-Baño J[3], Oliver A[4], Hornero A[5], Ruiz-Garbajosa P[6], Horcajada JP[7], Del Pozo JL[8], Riera M[9], Sierra R[10], Bou G[11], Salavert M[12].

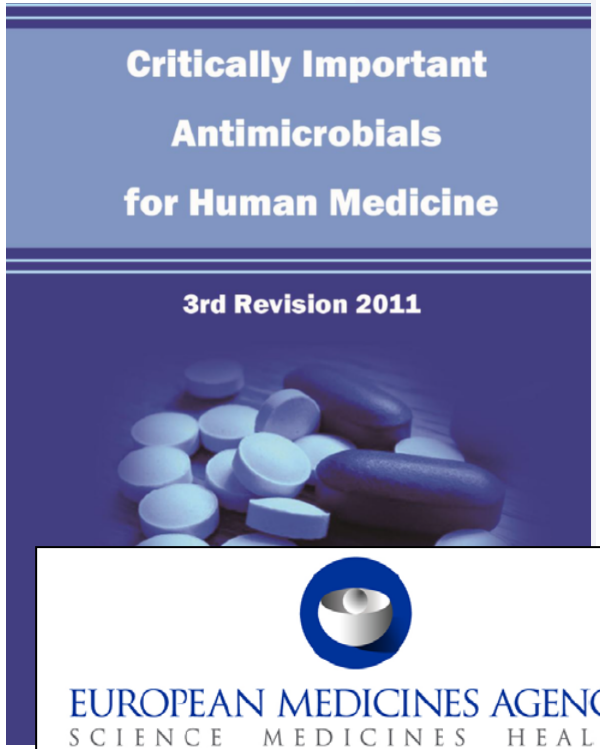
frontiers in MICROBIOLOGY

REVIEW ARTICLE
published: 26 November 2014
doi: 10.3389/fmicb.2014.00643

Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria

*Abiola O. Olaitan[1], Serge Morand[2] and Jean-Marc Rolain[1]**

Polymyxins are polycationic antimicrobial peptides that are currently the last-resort antibiotics for the treatment of multidrug-resistant, Gram-negative bacterial infections. The



CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS			
Drug name*	**C1**	**C2**	**Comments**
Polymyxins	Yes	Yes	(Criterion 1) Limited therapy for infections with MDR *Enterobacteriaceae* (e.g. *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* spp.). (Criterion 2) May result from transmission of *Enterobacteriaceae* from non-human sources.
colistin polymyxin B			

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 July 2013
EMA/363834/2013

Request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals

Revision of the SPC

Colistin should only be used for treatment (cure or metaphylaxis) of disease, and should not be used for prophylactic use.

The SPCs of veterinary products containing colistin should be revised to take fully into account responsible use considerations (indications, SPC warnings…). In the case of products containing colistin in combination with another antimicrobial, a scientific justification for the authorisation of a fixed combination would be required.

3. Durante el periodo de coexistencia antes mencionado, los veterinarios deben prescribir estos medicamentos teniendo en cuenta lo descrito en el **Anexo III** de la Decisión de Ejecución de la Comisión C(2015) 1916 final referente a las modificaciones de las secciones pertinentes de las fichas técnicas, los etiquetados y los prospectos de los medicamentos), destacando que:

   - Se ha eliminado la especie de destino "caballos" y toda indicación en esta especie.
   - Se ha excluido toda indicación de uso profiláctico o mejora de la producción.
   - En los medicamentos de administración en el alimento o en el agua de bebida (para el tratamiento de un grupo/rebaño) se ha especificado «tratamiento y metafilaxis» e incluido la siguiente recomendación: Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento metafiláctico.
   - Se ha restringido la indicación a las infecciones entéricas causadas por *E. coli* no invasiva sensible a la colistina.
   - Se ha eliminado toda indicación general o indicación para cualquier otro patógeno, incluida la salmonelosis.
   - Se ha limitado la duración del tratamiento al tiempo mínimo necesario para el tratamiento de la enfermedad, que no podrá exceder los 7 días.

2.5.1.13. Polymyxins

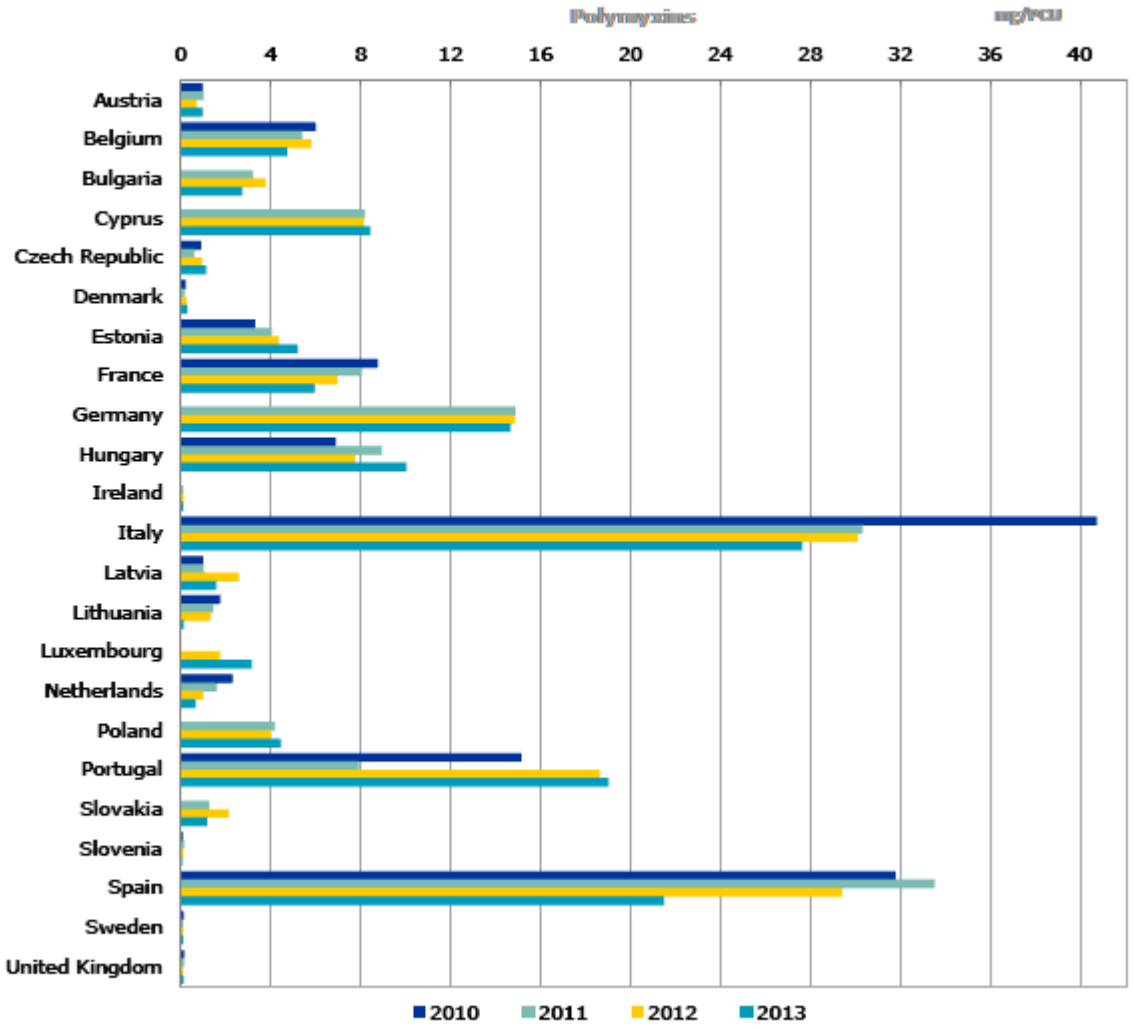
Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013

Fifth ESVAC report

Figure 46. Spatial distribution of sales of polymyxins, in mg/PCU, in 26 EU/EEA countries, for 2013[1]

[1] No sales in Finland, Iceland and Norway.

Figure 65. Sales of polymyxins for food-producing species, including horses, in mg/PCU, by 26 EU/EEA countries, from 2010 to 2013



[1] No sales in Finland, Iceland and Norway.

Science & Society

Consecuencias

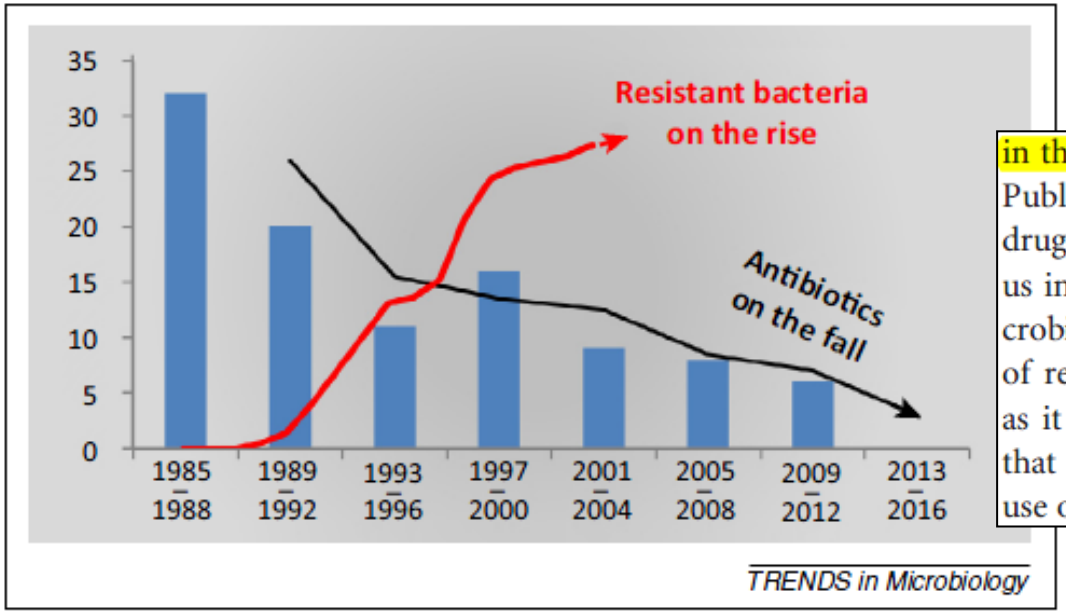


Figure 1. Reverse development of new antibiotics versus resistant bacteria. The abscissa shows a time bar. The ordinate shows blue bars that indicate the number of antibiotics launched in the depicted period; the red line shows the percentage of bacteria resistant against the last resort antibiotic vancomycin in US hospital intensive care units; the black line shows a moving average trend line of antibiotics launched in the depicted period [5,6]. The number of antibiotic-resistant bacteria infections is increasing whereas the development of new antibiotics is constantly decreasing.

in the medium and long-term future. AbR is a medical and Public Health problem only because we are currently using drugs that can be inactivated by resistance mechanisms. Let us imagine a future in which the number of novel antimicrobial drugs could be multiplied several times. The threat of resistance to current drugs will be strongly devaluated, as it is chloramphenicol resistance in a medical landscape that has renounced (the reasons are not entirely clear) the use of this drug. On the other hand, an entirely new way of

Trends Microbiol. 2014 Apr;22(4):165-7. doi: 10.1016/j.tim.2013.12.007.

Overcoming the current deadlock in antibiotic research.

Schäberle TF[1], Hack IM[2].

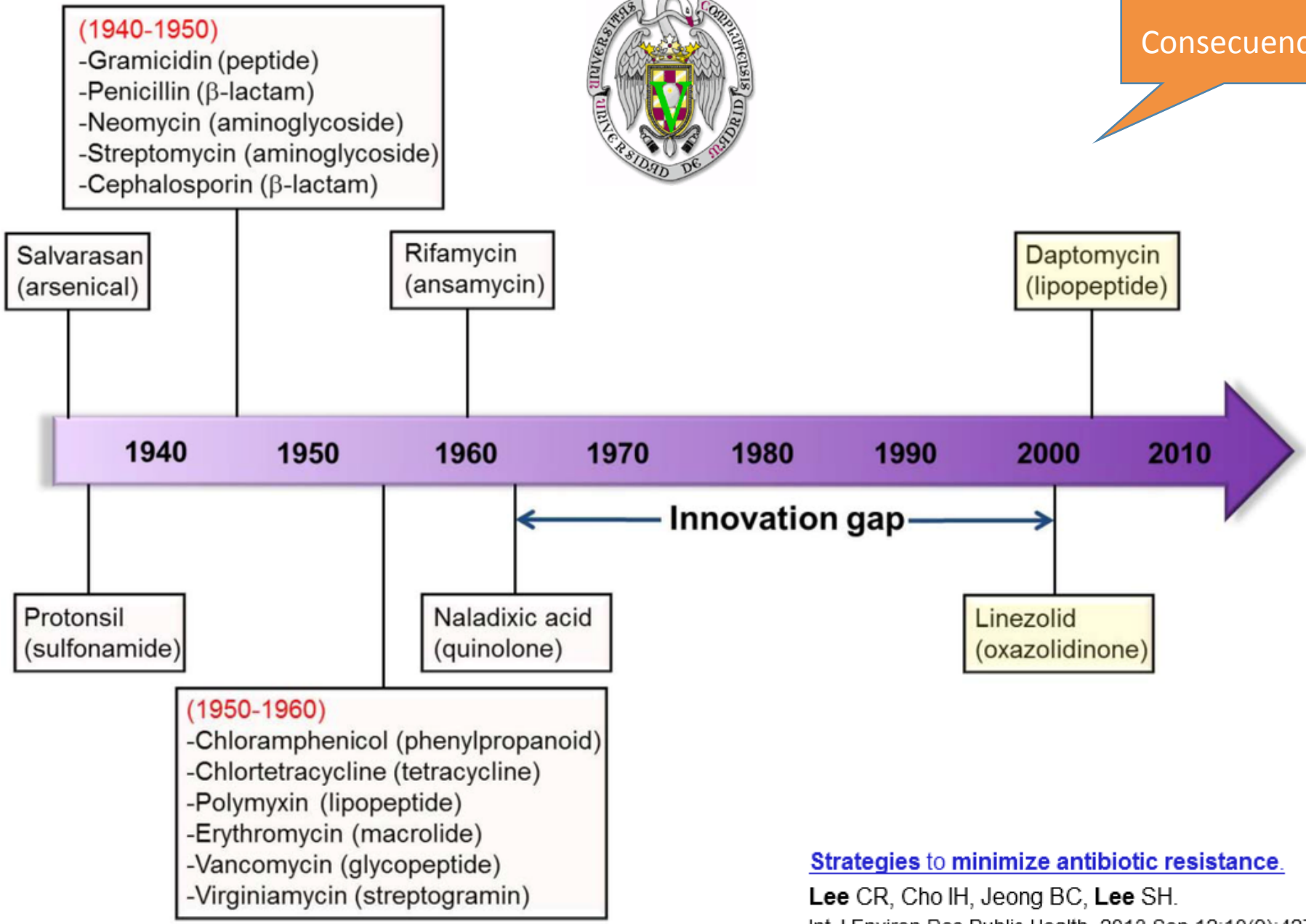
Evolutionary Applications ISSN 1752-4571

PERSPECTIVE

Public health evolutionary biology of antimicrobial resistance: priorities for intervention

Fernando Baquero,[1,2,3] Val F. Lanza,[1,2,3] Rafael Cantón[1,2,4] and Teresa M. Coque[1,2,3]

Consecuencias



Strategies to **minimize antibiotic resistance**.

Lee CR, Cho IH, Jeong BC, **Lee** SH.

Int J Environ Res Public Health. 2013 Sep 12;10(9):4274-305.

MEJOR USO POSIBLE DE ANTIBIÓTICOS EN GANADO PORCINO

Consecuencias

Esfera humana

+

Esfera Animal

- **Medicación "en grupo"**
- **Uso "preventivo"**
- **Antibióticos "críticos"**

"Mejor uso posible"

"Una salud"

MEJOR USO POSIBLE DE ANTIBIÓTICOS EN GANADO PORCINO

COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN

Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en la medicina veterinaria

(2015/C 299/04)

Índice

Introducción 7

1. Ámbito de aplicación y finalidad 9

2. Marco normativo 10

3. Principios para la utilización prudente de los antimicrobianos 10

3.1. Cuestiones que deben tenerse en cuenta antes de utilizar antimicrobianos 11

3.2. Cuestiones concretas que deben tenerse en cuenta antes de utilizar antimicrobianos de importancia crítica .. 12

3.3. Administración por vía oral de antimicrobianos a grupos de animales a través de piensos y agua potable 13

3.3. Administración por vía oral de antimicrobianos a grupos de animales a través de piensos y agua potable

El tratamiento con antimicrobianos por vía oral se administra a menudo a grupos de animales a través de piensos medicamentosos o mediante la adición de los antimicrobianos al agua potable o a los piensos de la granja (por ejemplo, abonado superficial).

Siempre que sea posible, debe primarse el tratamiento individual de los animales afectados (por ejemplo, tratamientos inyectables) al tratamiento en grupo o masivo. Cuando se utilice el tratamiento en grupo, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 December 2014
EMA/381884/2014
Veterinary Medicines Division/CVMP/CHMP

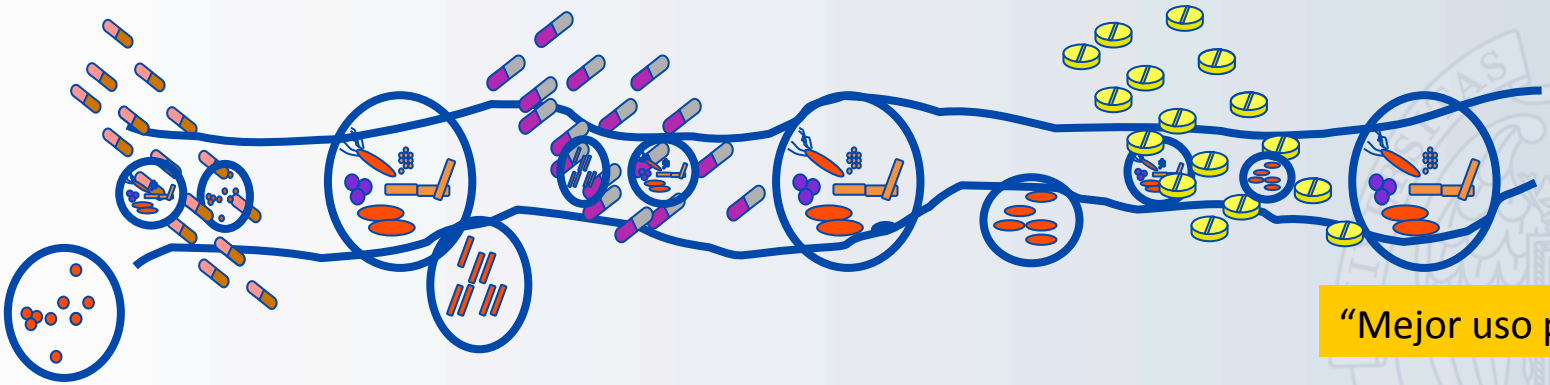
Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals

Answer to the second request from the EC (ranking of antibiotics)

Answer to the third request from the EC (new antibiotics)

Answer to the fourth request from the EC (risk mitigation options)

The use of antimicrobials for routine or systematic prevention of disease is of concern. Although there was a ban of antimicrobial growth promotion in 2006. systematic preventive use of antimicrobials is routinely practised in some intensively reared livestock in some countries. The majority of preventive treatments are still given by oral group treatment, and a recent systematic review in swine (Burow et al., 2014) and experimental studies (Zhang et al., 2013) have shown that in particular the oral administration route leads to a dramatic increase of resistance in commensal bacteria, which in the end will be detrimental to the health of both animals and humans. Use of antimicrobials for growth promotion is only one form of undesirable antimicrobial selection pressure, and in-feed medication, as well as prophylactic and metaphylactic group medication by the oral route, continue today to exert a substantial selection pressure on commensal and pathogenic bacteria. The beneficial effect of the antimicrobial growth promoter ban thus may partially have been impacted by such alternative practices. Therefore these practices might need more consideration in new mitigation measures.



"Mejor uso posible"

Draft guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500183773.pdf

Glossary

- Metaphylaxis: Treatment of all clinically healthy (but presumably infected) animals kept in the same group as animals with clinical signs of a contagious disease. Metaphylaxis is always combined with the treatment of the diseased individuals and consequently a metaphylaxis claim will only be accepted in conjunction with a treatment claim.
- Prevention: administration of a VMP to healthy animals to prevent infection if the risk for infection is very high and the consequences severe.
- Treatment: A treatment claim refers to the administration of a VMP after the onset of clinical signs of disease and only clinically affected individuals are to be treated.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

"Mejor uso posible"

18 December 2014
EMA/381884/2014
Veterinary Medicines Division/CVMP/CHMP

Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals

Answer to the second request from the EC (ranking of antibiotics)

Answer to the third request from the EC (new antibiotics)

Answer to the fourth request from the EC (risk mitigation options)

Denmark:

Restrictions on the use of fluoroquinolones have been in operation since 2002. The restriction means that before prescribing, the veterinarian should perform microbiological examination and susceptibility testing to ensure that no other class of antimicrobials will be effective. Additionally the swine industry voluntarily forbad the use of 3rd- and 4th-generation cephalosporins in 2010.

France:

The pig sector introduced a voluntary restriction of the use of 3rd- and 4th- generation cephalosporins in pig production in 2010. This led to a decrease of 62% in the number of animals treated with these substances in 2012 compared to 2010.

The Netherlands:

According to national veterinary drugs legislation, prescribing and use the most critical antimicrobials for human healthcare, 3rd- and 4th- generation cephalosporins and fluoroquinolones, is allowed only after susceptibility testing of the pathogen for first and second choice antimicrobials.. For pork production there are voluntary restrictions on the use of 3rd-and 4th -generation cephalosporins and fluoroquinolones. For dairy cattle there are similar voluntary restrictions on the use of 3rd-and 4th-generation cephalosporins in dry cow treatment.

ABSTRACT

"Mejor uso posible"

Consecuencias

Nineteen alternatives to antimicrobial agents were ranked on perceived effectiveness, feasibility and return on investment (ROI) from 0 (not effective, not feasible, no ROI) to 10 (fully effective, completely feasible, maximum ROI) by 111 pig health experts from Belgium, Denmark, France, Germany, Sweden and Switzerland.

The top 5 measures in terms of perceived effectiveness were (1) improved internal biosecurity, (2) improved external biosecurity, (3) improved climate/environmental conditions, (4) high health/Specific Pathogen Free/disease eradication and (5) increased vaccination. The top 5 measures in terms of perceived feasibility were (1) increased vaccination, (2) increased use of anti-inflammatory products, (3) improved water quality, (4) feed quality/optimization and (5) use of zinc/metals. The top 5 measures in terms of perceived ROI were (1) improved internal biosecurity, (2) zinc/metals, (3) diagnostics/action plan, (4) feed quality/optimization and (5) climate/environmental improvements. Univariate linear regression showed that veterinary practitioners rank internal biosecurity, vaccination, use of zinc/metals, feed quality optimization and climate/environmental on average highest, while researchers and professors focused more on increased use of diagnostics and action plans. Financial incentives/penalties ranked low in all countries. Belgian respondents ranked feed quality significantly lower compared to the German respondents while reduction of stocking density was ranked higher in Belgium compared to Denmark.

Prev Vet Med. 2015 Jan 17. pii: S0167-5877(15)00025-2. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.01.010. [Epub ahead of print]

Alternatives to the use of antimicrobial agents in pig production: A multi-country expert-ranking of perceived effectiveness, feasibility and return on investment.

Postma M[1], Stärk KD[2], Sjölund M[3], Backhans A[3], Beilage EG[4], Lösken S[4], Belloc C[5], Collineau L[2], Iten D[6], Visschers V[6], Nielsen EO[7], Dewulf J[8]; MINAPIG consortium.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000639.jsp&mid=WC0b01ac058080a585

Ref. Ares(2015)1419977 - 31/03/2015

EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Deputy Director General for the Food chain

Brussels,
SANTE/G4/RP/hh(2015)

Dear Mr Url and Mr Pott,

Subject: **Request for a joint EFSA and EMA scientific opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety**

In the context of the Action Plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, the European Commission has developed different initiatives to enhance the prudent use of veterinary antimicrobials and to reduce the overall use in animal husbandry. The measures include inter alia the development of "Guidelines for prudent use of antimicrobials in veterinary medicine". The guidelines present practical examples of different approaches to reduce the need to use antimicrobials and examples of alternatives.

However, the guidelines don't specify which the contribution is and which factors may impact on the success of these measures and alternatives to reduce the need of the use of antimicrobials.

Therefore, I would like to request EFSA and EMA to develop a joint scientific opinion in accordance with the terms of reference as included in the Annex to this letter.

The Commission needs this advice to be delivered by 20 December 2016.

6.2. Cerdos

En los cerdos, los antimicrobianos se usan sobre todo para aliviar la diarrea del destete, las infecciones intestinales asociadas a *Lawsonia intracellularis*, las enfermedades respiratorias a menudo asociadas al transporte y el estrés causado cuando se reúnen los cerdos procedentes de distintas granjas o cuando los animales se encuentran en explotaciones con sistemas de ventilación inadecuados, métodos de alimentación inadecuados y/o medidas de bioprotección insuficientes.

Cuando se detecta una infección que requiere la utilización de antimicrobianos en determinadas explotaciones, debe llevarse a cabo un análisis en profundidad del problema y se deben adoptar medidas para limitar la propagación y prevenir la recurrencia de la infección. Las posibles medidas a adoptar incluyen:

— evitar la utilización profiláctica de antimicrobianos en lechones recién nacidos (y después del destete), como parte de una estrategia de salud de la cabaña porcina,

— aplicar un sistema de producción de entrada y salida de todos los animales al mismo tiempo, y limpiar y desinfectar exhaustivamente las unidades de producción cuando los animales entran, salen y se trasladan dentro de la cabaña porcina,

— aislar el patógeno y considerar una estrategia de vacunación en caso de estar disponible (por ejemplo, rinitis atrófica),

— comprobar y garantizar que el sistema de ventilación y el entorno de alojamiento general funcionen correctamente y asegurarse de que sea posible cambiar las condiciones si hay una alta frecuencia de enfermedades respiratorias recurrentes o si las condiciones ambientales son malas (por ejemplo, en verano, cuando puede haber un notable aumento de las temperaturas y de la concentración de amoniaco en el ambiente, lo cual, si el sistema de ventilación no se ajusta, agrava las afecciones respiratorias),

— establecer estrategias de alimentación adecuadas basadas en la edad de los cerdos, en especial en el destete,

— evitar la mezcla dentro de la cabaña porcina o poner en cuarentena durante un período adecuado antes de la mezcla,

— reevaluar la gestión del destete en los casos recurrentes de diarrea del destete (teniendo en cuenta en particular la higiene, la edad de los cerdos, el uso de sistemas de entrada y salida de todos los animales al mismo tiempo, las formas de reducir el estrés sufrido por los animales y las alternativas a la utilización profiláctica de antimicrobianos),

— eliminar los casos recurrentes de síndrome de disgalactia posparto, asegurando una adecuada selección de las cerdas, una buena higiene en el parto y piensos adaptados,

— limitar el comercio y el traslado de los cerdos para mitigar la propagación de infecciones y organismos tales como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA).

Hay una creciente necesidad de establecer sistemas de producción porcina integrados que eviten la mezcla de animales y reduzcan al mínimo el transporte de larga distancia (por ejemplo, granjas cerradas y un planteamiento integrado entre las granjas de cría y engorde).

Además, los objetivos de la cría no solo deben centrarse en parámetros de producción, sino también en el aumento de la resistencia a las infecciones. Debe adoptarse un planteamiento de conjunto para la prevención de enfermedades.

Resumen

"Mejor uso posible"

Antibiotics are vital to treating and preventing the spread of disease in animals and humans. However the risk that the bacteria causing a disease will develop a resistance to an antibiotic increases every time it is used. Once bacteria are resistant, the antibiotic is ineffective and can no longer treat the disease. The development of new antimicrobials has not kept pace with the increase of resistance to existing antimicrobials. Responsible use is an integral part of your professional code of conduct and best practice guidelines. Make sure you are in line with both. The Council of European Dentists (CED), the Standing Committee of European Doctors (CPME) and the Federation of Veterinarians of Europe (FVE) support you in saving lives and making sure that antibiotics stay effective now and in the future, by following these recommendations:

► Use antimicrobials only when really necessary and ensure that examination and diagnosis always precede a prescription

It is important only to use antimicrobials for sick or at-risk people and animals; restrict prophylactic use to cases where the risk of disease is clearly evident and avoid the use of broad-spectrum antibiotics whenever possible. Prescribing the correct dosage of antimicrobials following an examination and clinical diagnosis is a key action that will make sure that antimicrobials stay effective now and in the future. Always evaluate and record how well the treatment has worked afterwards.

► Make diagnostic tests, including sensitivity tests, part of the examination process

A diagnostic test before prescribing antimicrobials can be very helpful in making the correct diagnosis. Even where treatment needs to start immediately, it is still advisable to do a test to confirm your first decision, or to be able to change your treatment as a result of the laboratory findings.

► Encourage your patients or animal owners always to ask for your advice

Drawing up an effective health plan can reduce the risk of emergence of a disease and consequently the need to use antimicrobials. Direct communication with your patients, their relatives or animal owners will help you to convey the message of how important prevention is, as well as the risks and downsides of using antibiotics. Remember to explain to your patients and/or the persons responsible for their care how to use antimicrobials correctly.

► Avoid off-label prescribing whenever possible

Using antimicrobials outside the terms defined by the licence can lead to risks and side effects for people and animals. That is why it should be avoided where possible. Whenever off-label use is justified in the patient's best interests, make sure that you have valid consent from your patients and/or the persons responsible for their care and supervise the case closely.

► Keep critically important antimicrobials as last resort

Certain antimicrobials such as fluoroquinolones, third and fourth generation cephalosporins and macrolides are classified by the WHO as "Critically Important Antimicrobials"(CIA)[1]. Be mindful to prescribe these after a sensitivity testing, as a very last resort and only exceptionally off-label.

► Be prepared to report your prescription data to national Competent Authorities

Authorities may need to track prescription data accurately to evaluate antimicrobial use and any development of resistance. When asked, cooperate with the authorities and always share data according to your Code of Conduct and national legislation.

► Report any adverse effects that you suspect are caused by antimicrobials

Everybody is responsible for working to keep antimicrobials effective. Please play your part by making sure you report any adverse effects antimicrobials cause, including lack of efficacy.

[1] WHO list of Critically Important Antimicrobials (CIA): http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf?ua=1

FVE www.fve.org ▪ CPME www.cpme.eu ▪ CED www.eudental.eu

Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

European Commission

Directorate-General for Health & Consumers

Communication from the Commission to the European Parliament and the Council

Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance

COM (2011) 748

European Commission

Action Plan Against the rising threats from Antimicrobial Resistance: **Road Map**

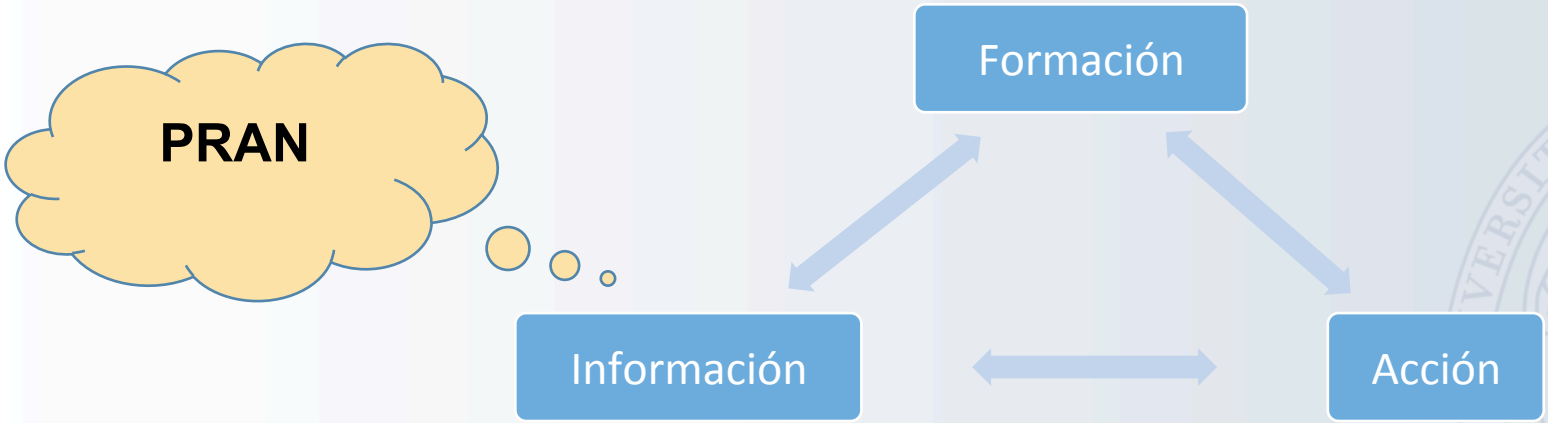
Plan Anual de Trabajo de la AEMPS 2014
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

LÍNEAS ESTRATÉGICAS DE ACTUACIÓN AEMPS 2014

En el marco del Plan Estratégico 2009-2012, cuya vigencia ha sido prorrogada por acuerdo del Consejo Rector de la AEMPS de noviembre de 2012, las líneas de actuación estratégicas para el año 2014 son las que se describen a continuación:

1. ***Prestar las garantías de calidad, seguridad, eficacia, información y accesibilidad a los medicamentos y productos sanitarios en España, así como la seguridad, calidad e información aplicables a los cosméticos y productos de cuidado personal***

1.6. Coordinar el desarrollo y dirigir la puesta en marcha del Plan Nacional para la lucha contra la resistencia a los Antibióticos, a través de un mecanismo intersectorial, que abarque la medicina humana y veterinaria, y que esté en línea con las conclusiones del Consejo de la UE del 29 de mayo de 2012 en el que insta a un abordaje conjunto.



Participación de ANAPORC en Grupos de Trabajo del PRAN:

PRAN

Medida I.3. Controlar el uso de antibióticos críticos

Acción I.3.3. Limitar la prescripción de estos antibióticos cuya efectividad haya que preservar especialmente

Medida II.2. Diseñar y difundir herramientas para la promoción de las buenas prácticas de uso de antibióticos

Acción II.2.3. Desarrollar de forma más amplia un apartado específico de buen uso de antibióticos, para cada especie animal en las guías de uso responsable

Acción II.2.4. Identificar si se necesitan desarrollar otras guías específicas (peces, aves de cría de caza, otras aves ornamentales, etc.)

Acción II.2.5. Promover que los tratamientos antibióticos se basen en diagnósticos microbiológicos y pruebas de sensibilidad

Acción II.2.6. Desarrollar directrices en las que se den recomendaciones específicas de uso de determinados antibióticos como “primera línea” “segunda línea” o última línea” en relación con infecciones específicas

Medida III.1. Fomentar la mejora de las medidas de higiene, manejo y bienestar animal

Acción III.1.1. Promover la difusión y el uso de las guías de buenas prácticas ganaderas que ya existen, e identificar y desarrollar las que aún no estén realizadas, y sean necesarias

Acción III.1.2. Modificar las guías existentes para incluir recomendaciones destinadas exclusivamente a los ganaderos, de forma que se explique de forma clara y comprensible cómo deben administrarse y/o prepararse (en caso de medicamentos administrados vía oral) y/o aplicarse los antibióticos, para garantizar su uso adecuado

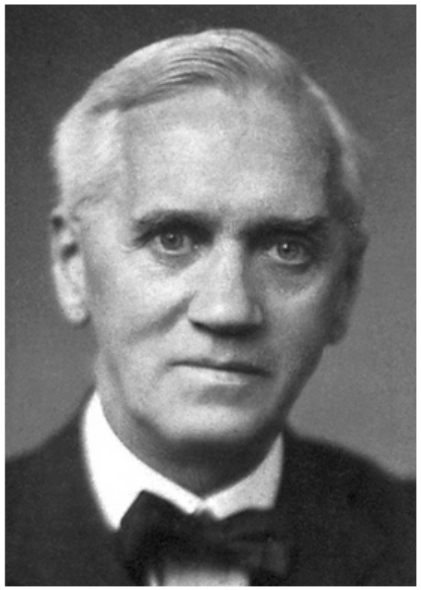
Acción III.1.3. Establecer mecanismos efectivos para que los ganaderos reciban y utilicen las guías

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945

Sir Alexander Fleming, Ernst Boris Chain and Sir Howard Walter Florey

"for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases"

Sir Alexander Fleming - Facts



Sir Alexander Fleming

Born: 6 August 1881, Lochfield, Scotland

Died: 11 March 1955, London, United Kingdom

Affiliation London U Kingdom

Prize mot of penicil various i

Field: ant bacteriol

"Mejor uso posible"

The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant. Here is a hypothetical illustration. Mr. X. has a sore throat. He buys some penicillin and gives himself, not enough to kill the streptococci but enough to educate them to resist penicillin. He then infects his wife. Mrs. X gets pneumonia and is treated with penicillin. As the streptococci are now resistant to penicillin the treatment fails. Mrs. X dies. Who is primarily responsible for Mrs. X's death? Why Mr. X whose negligent use of penicillin changed the nature of the microbe. *Moral:* If you use penicillin, use enough.