



DVHS maj 2010 Ny behandlingsvejledning svin

På arbejdsgruppens vegne

Annette Cleveland Nielsen
Chefkonsulent, dyrlæge, ph.d
Fødevarestyrelsen

Kontor for kemisk fødevarer sikkerhed, dyrevelfærd og veterinære lægemidler

Præsentationen



Annette Cleveland Nielsen, FVST

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri

Intro, formål og kort gennemgang

Anders Holm, DDD sektion svin

Historik og betydning

Sven Erik Jorsal, DTU-VET

MIC-data

John Haugegaard, VIF

Klinisk effekt

Christian Friis, KU-LIFE

Farmakokinetik – og dynamik

Lis Alban, LF, på vegne af Frank Aarestrup og Yvonne Agersøe, DTU-FOOD

Risikoprofilering vedr. human betydning

Paneldebat

Arbejdsgruppen – et stærkt hold

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri



Dyrlægeforeningen:

Lene Thorup, Anders Holm og Annette L. Petersen

DTU-VET og FOOD:

Sven Erik Jorsal, Frank Aarestrup og Yvonne Agersøe

Veterinær Medicinsk Industriforening:

John Haugegaard og Rosanna Jensen

KU-LIFE:

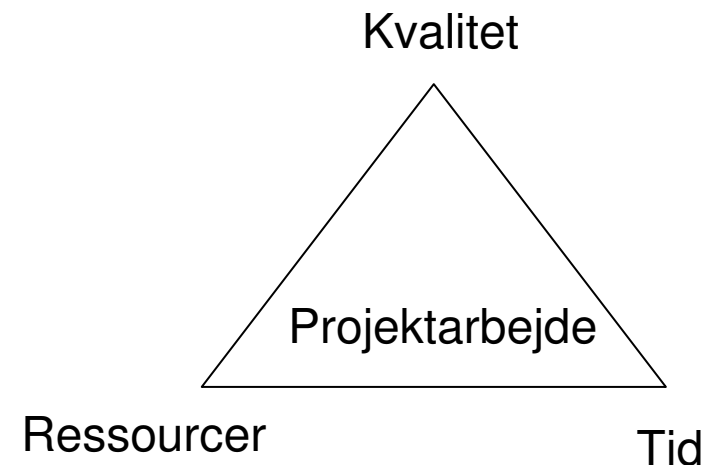
Christian Friis og Jens Peter Nielsen,

Landbrug og Fødevarer og VSP:

Lis Alban, LF og Margit Andreassen

Fødevarestyrelsen:

Annette Cleveland Nielsen og Lise Tønner



Arbejdsgruppen – et stærkt hold

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri



Dyrlægeforeningen:

Lene Thorup, Anders Holm og Annette L. Petersen

DTU-VET og FOOD:

Sven Erik Jorsal, Frank Aarestrup og Yvonne Agersøe

Veterinær Medicinsk Industriforening:

John Haugegaard og Rosanna Jensen

KU-LIFE:

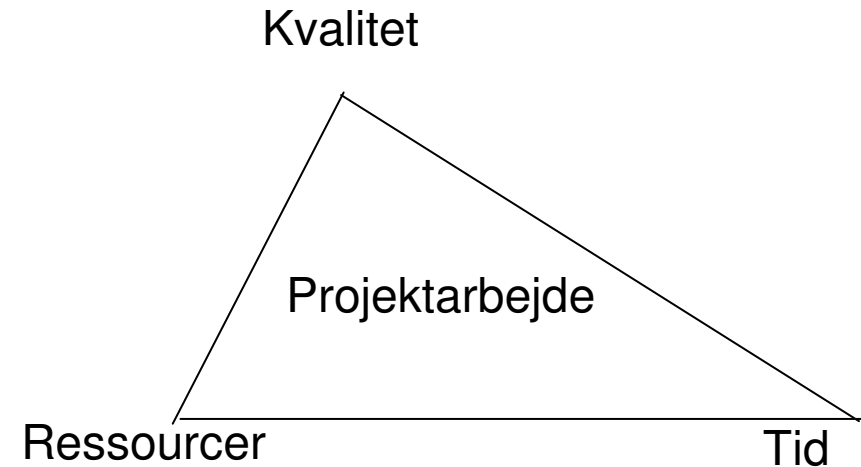
Christian Friis og Jens Peter Nielsen,

Landbrug og Fødevarer og VSP:

Lis Alban, LF og Margit Andreassen

Fødevarestyrelsen:

Annette Cleveland Nielsen og Lise Tønner



Formål

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri



Til gavn for dyrlægen – skal gøre nytte og kunne bruges

- Fagligt fornuftigt valg af antibiotika til behandling af svin
- Et værktøj i rådgivningen og supervisionen
- Sikre fødevaresikkerheden og de fremtidige behandlingsmuligheder for både dyr og mennesker
- Forebygge restriktioner i anvendelse af antibiotika
- Behandlingsvejledningen ændrer ikke ved dyrlægernes frie ordinationsret

Evidensbaseret – skal være troværdigt og gennemskueligt

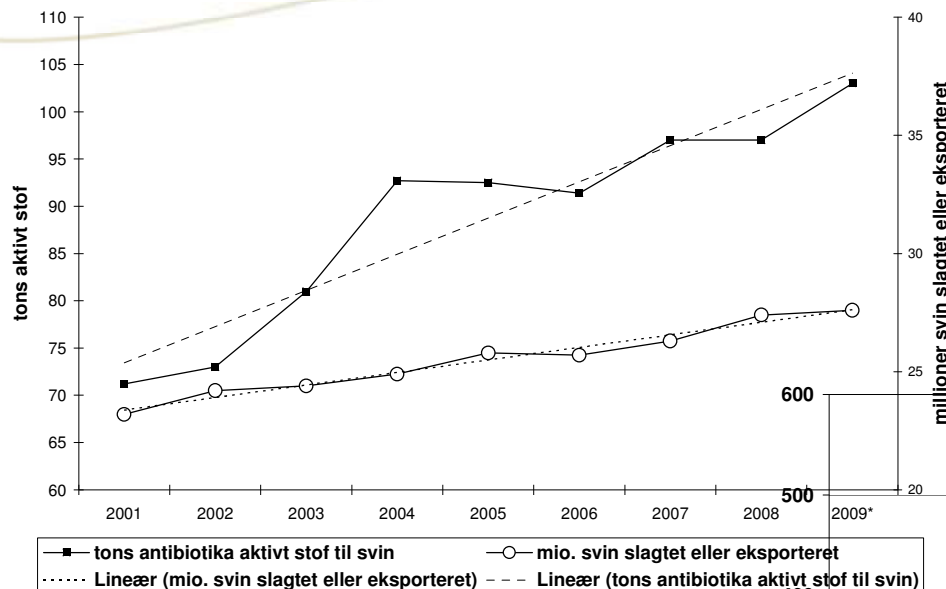
Fælles beslutninger – enighed om indhold, proces og samarbejde

Visionært – ny viden anvendes og hurtig indgriben

Spin off – ejerskabsfølelse hos involverede ➡ interessante artikler og kurser

Mål - Specifikke, Målbare, Ambitiøse, Realistiske og Tidstro

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri

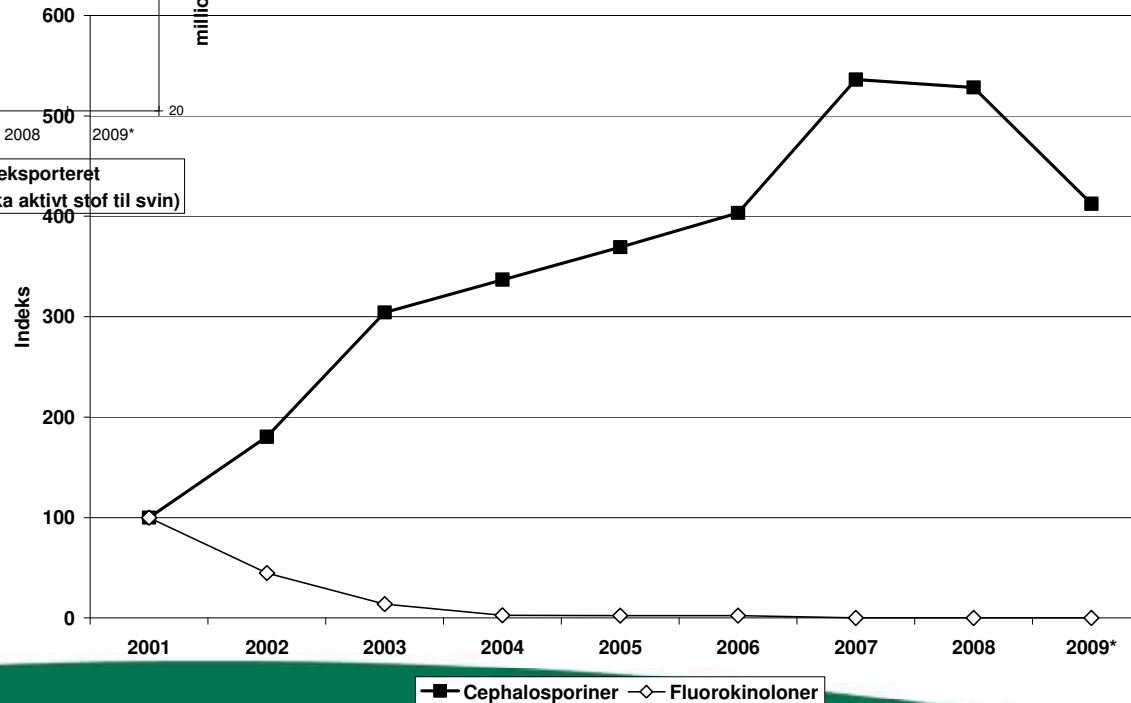


Stigningstakten i antibiotikaforbruget skal knækkes

Uden at dyresundhed og -velfærd kompromitteres

VIGTIGT

Den gode udviklingen i forbruget af kritisk vigtige antibiotika skal fortsætte





Intro til selve vejledningen

[Behandlingsvejledning 04maj2010 verDVHS.xls](#)

DVHS

Behandlingsvejledningen

7.5.2010

Fagdyrlæge
Anders Holm
Odder Svinepraksis

Behandlingsvejledningen

- Sidst lavet i 2005
- Opdatering af listen
- Denne gang udvidedes kredsen af deltagere:
- Ku-life, L&F, VIF:
- Chr. Friis, Lis Alban, Margit Andreassen, John Haugegaard, Rosanna Jensen

Hvorfor deltage i dette arbejde?

- Mere nuanceret liste
- Ny viden implementeres
- Gøres mere brugbar i praksis?
- Kunne man faktisk lære noget af listen?
- (følsomhed, distribution af lm, konc i targetorgan)
- Mere retfærdig supervision

Hvad ved vi egentlig?

- Hvad er den mest effektive behandling?
- Hvordan sikrer vi bedst effekt af behandlingerne?
- Er få dage med høj dosis mere effektivt end flere dage med lavere dosis?
- Kommer medicinen nu også ud i det organ hvor agens findes?
- Hvor stor er chancen for at agens er følsomt?

PCV2 tarmbet. som differentialdiagnose til Lawsonia



Lawsonia intracellularis, tyktarm



PCV₂, tyktarm

OFFSPIN

- Mere fokus på farmakologi
- Farmakologikurser i DDD regie
- Opdatering af ny viden
- Mulighed for at forene kræfterne til et pointgivende svinekursus.
- ”Endeligt et svinekursus i DDD”
- Joint venture: KU-Life og DDD
- 9. sept 2010 Middelfart

Antibiotika- det rigtige valg

- Prof Christian Friis, KU-life
- Prof John Elmerdal Olsen, KU-life
- Seniorforsker Lis Alban, L&F
- Fagdyrlæge Anders Holm, Odder Svinepraksis

Mulighed for at anvende ENROFLOXACIN i fremtiden?

- DDD's indstilling til myndighederne
- Mulighed for et pilot projekt i nysmittede SPF besætn
- AP i seronegative sohold:
- Delsanering/medicinering af staldafsnittet med enrofloxacin
- Aflukning af øvrige afsnit
- Udslagting af de inficerede dyr
- Monitorering af evt resistensudvikling hos de relevante bakterier i forløbet
- Taskforce

Consumption

- Cephalosporines:

I. Veterinary use: 128 kg

II. Humane use: 2530 kg

- Flouroquinolone:

I. Veterinary use: 10 grams

II. Humane use: > 1 ton

Begrundelse

- Giver en kortvarig anvendelse af enrofloxacin problemer?
- Udvikles der resistens?
- Hvor længe persisterer denne ?
- Kan en begrænset anvendelse forhindre en blivende medicinering af soholdet?
- Dyreværnsmæssige aspekt af at lade en så voldsom smitte blive permanent i et sohold!

Obduktion



Fagdyrlæge Anders Holm Odder Svinepraksis



MIC-data fra DTU-VET / DTU-FOOD

Sven Erik Jorsal

Veterinærkonsulent, Lic.med.vet., dipl. ECPHM

Afdeling for veterinær diagnostik og forskning

Bülowsvej 27

DK-1790 København V.

MIC-data fra DTU-VET / DTU-FOOD

- Udtræk fra Laboratoriedatabasen, resultater fra 2006-2008
- Data for 2009 kan inkluderes efterfølgende
- DTU-VET kan ikke levere disse data for 2010

MIC bestemmelser

- MIC = Minimal Inhibitory Concentration
= den laveste stofkoncentration, som hindrer synlig vækst af bakterien
- Udføres efter international standard givet af CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).
- Udføres i "Sensititre" mikrotiterbakker med tofoldsfortyndinger af antibiotika
- Paneler af antibiotika og fortyndingsrækker er defineret af DTU-FOOD og DTU-VET i fællesskab og de benyttes af DTU-FOOD, DTU-VET og Laboratorium for svinesygdomme i Kjellerup

Agens med MIC-data inkluderet i vejledningen

- *Actinobacillus pleuropneumoniae*
- *Bordetella bronchiseptica*
- *Eschericia coli* (pt. O149)
- *Pasteurella multocida*
- *Staphylococcus hyicus*
- *Streptococcus suis* (type 2, alle typer)

MIC-data vurderes for følgende agens

- Septikæmiske E. coli
- Staphylococcus aureus, diverse lidelser
- Hæmolytiske streptokokker, diverse lidelser
- Brachyspira hyodysenteriae (Vet-MIC, SVA)
- Brachyspira pilosicoli (Vet-MIC, SVA)

Breakpoints

for

Enterobacteriaceae
Pseudomonas
Bordetella

MIC-
value alle 2006 2008 SEJ4 2
2apr2010.xls

Antimikrobielt stof		Breakpoints	
AUG	Amoxicillin+ clavulanat 2:1	$R \geq 32/16$	I=16/8
AMP	Ampicillin	$R \geq 32$	I=16
APR	Apramycin	$R \geq 32$ (E.coli+salm) $R \geq 16$ (Øvrige)	
FOT	Cefotaxime	$R \geq 1$ (Salmonella) $R \geq 0,5$ (E.coli) Øvr: Ingen tolkning (NA)	
XNL	Ceftiofur	$R \geq 8$	I=4
CHL	Chloramph.	$R \geq 32$	I=16
CIP	Ciprofloxacin	$R \geq 0.125$ (Salmonella) $R \geq 4$ I = 2 (Øvrige)	
COL	Colistin	$R \geq 16$	
FFN	Florfenicol	$R \geq 32$	I=16
GEN	Gentamicin	$R \geq 8$ I=4 (E.coli+salm) $R \geq 16$ I=8 (Øvrige)	
NAL	Nalidixan	$R \geq 32$	
NEO	Neomycin	$R \geq 16$	I=8
SPE	Spectinomycin	$R \geq 128$	
STR	Streptomycin	$R \geq 32$	I=16
SMX	Sulpha- methoxazole	$R \geq 512$	
TET	Tetracyklin	$R \geq 16$	I=8
TMP	Trimethoprim	$R \geq 16$	

Klinisk effekt

- Godkendte og dokumenterede effekter

John Haugegaard
Technical Key Account Manager
Dyrlæge, Dipl. ECPHM
Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Det ideelle

- Et uafhængigt udvalg, som kritisk sammenvejer kliniske erfaringer, relevant videnskabelig litteratur, herunder videnskabelig diskussion (EMA/FDA) og kongrespublikationer.
- Tidskrævende og dyrt!

I mangel af finansiering.....

- 1 - hvis der "kun" foreligger en SPC som dokumentation for klinisk effekt
 - 2 – hvis der udover en SPC foreligger peer-reviewed artikler, EMEA/FDA papirer som dokumentation for klinisk effekt.
- IGEN: For hvert patogen og/eller for hver diagnose.

Evaluering

- Fordele
 - Kun hvor der er solid og videnskabeligt anerkendt undersøgelse (peer-review eller EMEA/FDA godkendelse) kan der tildeles karakter 2
- Ulemper
 - SPC-godkendelse bygger ofte på solide data, der ikke er offentligt tilgængelige
 - Anerkendte kliniske erfaringer (herunder kongrespublikationer) er ikke lagt til grund.

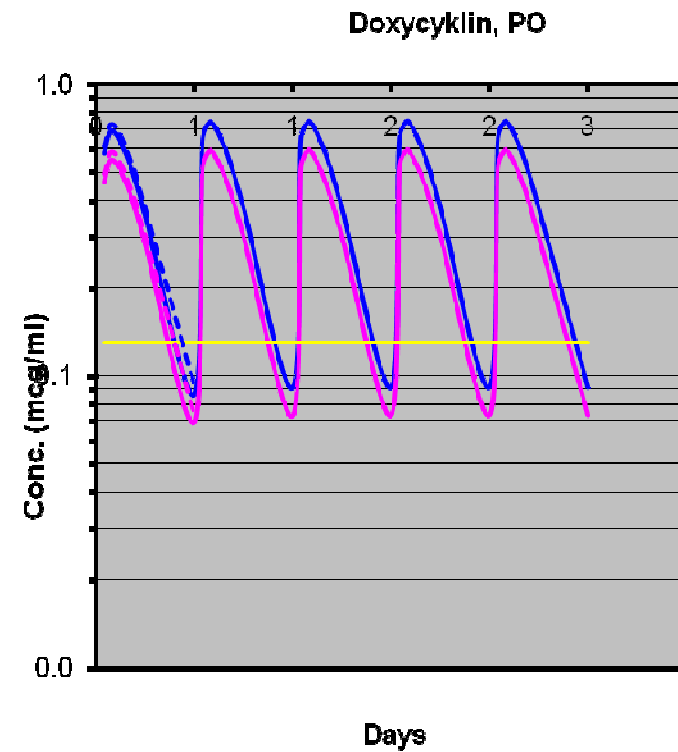
Professor Christian Friis, KU-Life

PK-PD index

- Formål:
 - Verifikation om lægemiddel findes på infektionssted
 - og i hvor lang tid ved anbefalet dosering

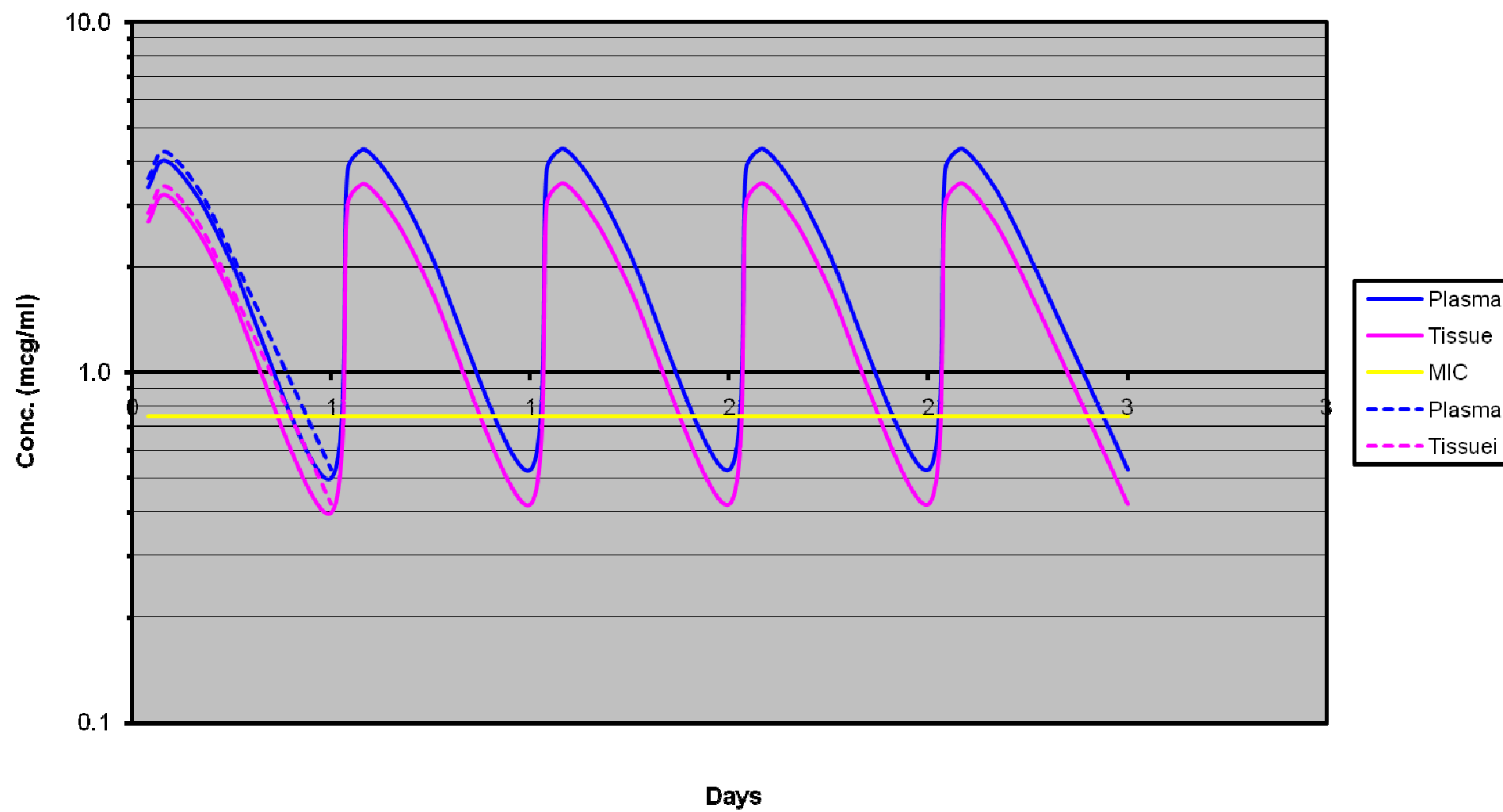
PK-PD index

Defineres som forholdet mellem
MIC50 og minimum koncentration
på infektionstedet, når minimum
konc på infektionstedet dækker
80% af doseringsintervallet



Doxycyklin, PO	TYPE IN
mic, mg/ml	0.75
postantibiotic time, hours	2.40
dosing interval, hours	12.00
tissue/plasma ratio	0.80
	RESULTS
initial dose, [mg/kg]	5.25
maintenance dose, [mg/kg]	4.95

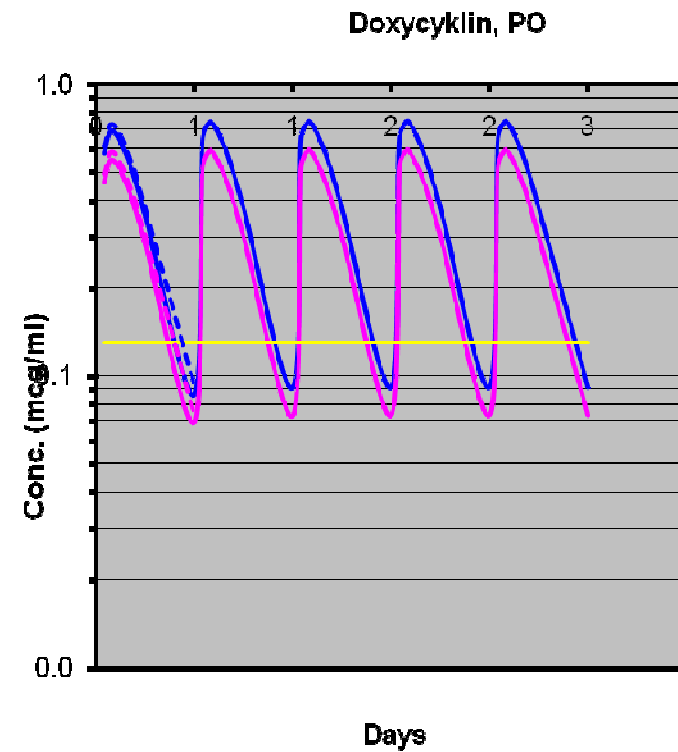
Doxycycline PO



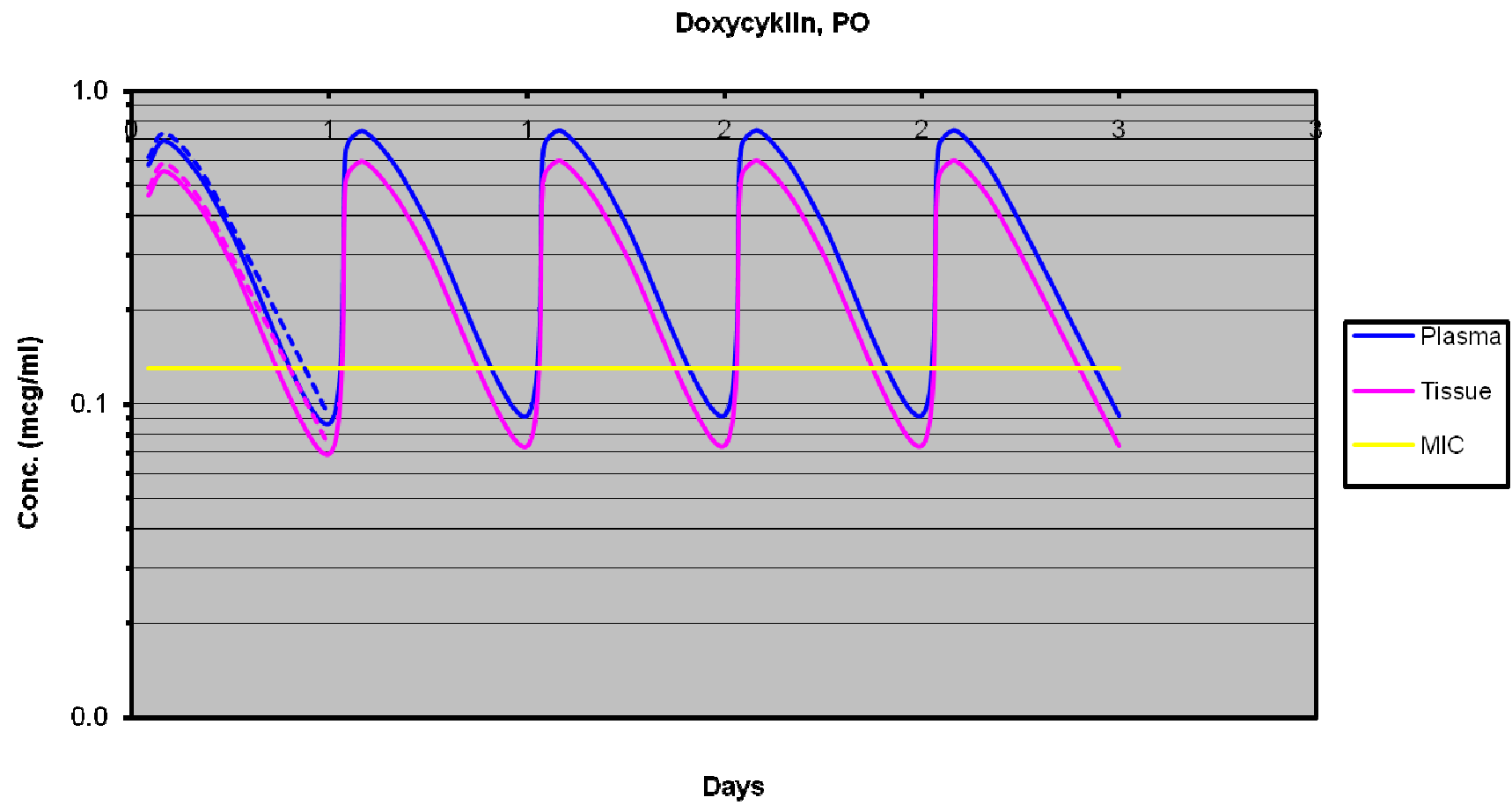
				AP				MIC Inter- val80		PK/PD index	SCORE
		t½,h	Lung/ plasma	MIC50	MIC90	Dose	Dose interval	Plasmakill	Lunge kill		1-5
penicillinprocain	im	1.9	0.2	0.25	0.5	20	12	0.5	0.1	0.40	3
oxytetracyclin_prolongat um	im	10.3	0.8	1	2	20	24	1	0.8	0.80	5
oxytetracyklin	po	3.9	0.8	1	2	25	12	0.3	0.3	0.30	2
doxycyklin	po	2.9	1	1	2	10	12	0.9	0.7	0.70	4
chlortetracyklin	po	3.7	1	1	2	20	12	0.5	0.5	0.50	3
tiamulin	im	7.3	25	8	16	20	24	0.3	8	1.00	5
tiamulin	po	2.5	25	8	16	10	12	0.2	5	0.63	4
tulatromycin	im	53.0	51	4	8	2.5				0.88	5

PK-PD index

Defineres som forholdet mellem
MIC50 og minimum koncentration
på infektionstedet, når minimum
konc på infektionstedet dækker
80% af doseringsintervallet



Doxycyklin, PO	TYPE IN
mic, mg/ml	0.13
postantibiotic time, hours	2.40
dosing interval, hours	12.00
tissue/plasma ratio	0.80
	RESULTS
initial dose, [mg/kg]	5.47
maintenance dose, [mg/kg]	5.16



				AP				MIC Inter- val80		PK/PD index	SCORE
		t½,h	Lung/ plasma	MIC50	MIC90	Dose	Dose interval	Plasmakill	Lunge kill		1-5
penicillinprocain	im	1.9	0.2	0.25	0.5	20	12	0.5	0.1	0.40	3
oxytetracyclin_prolongat um	im	10.3	0.8	1	2	20	24	1	0.8	0.80	5
oxytetracyklin	po	3.9	0.8	1	2	25	12	0.3	0.3	0.30	2
doxycykin	po	2.9	1	1	2	10	12	0.9	0.7	0.70	4
chlortetracyklin	po	3.7	1	1	2	20	12	0.5	0.5	0.50	3
tiamulin	im	7.3	25	8	16	20	24	0.3	8	1.00	5
tiamulin	po	2.5	25	8	16	10	12	0.2	5	0.63	4
tulatromycin	im	53.0	51	4	8	2.5				0.88	5

Vurdering af human betydning af resistens

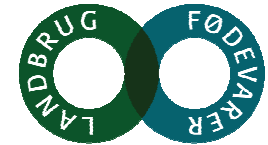
Lis Alban

Chefforsker

Dyrlæge, ph.d. DipECVPH DipECPHM



Baggrund



Anbefaling vedrørende valg af antibiotikum baserer sig på effekt og human betydning

Vi ønsker høj effekt og lav risiko for udvikling af resistens

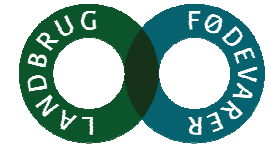
Effekt

- Er præsenteret

Human betydning

- Evaluering foretaget af Frank Aarestrup og Yvonne Agersø, FOOD-DTU
- Input fra øvrige i arbejdsgruppen samt Statens Serum Institut

Metode



Risikoprofilering

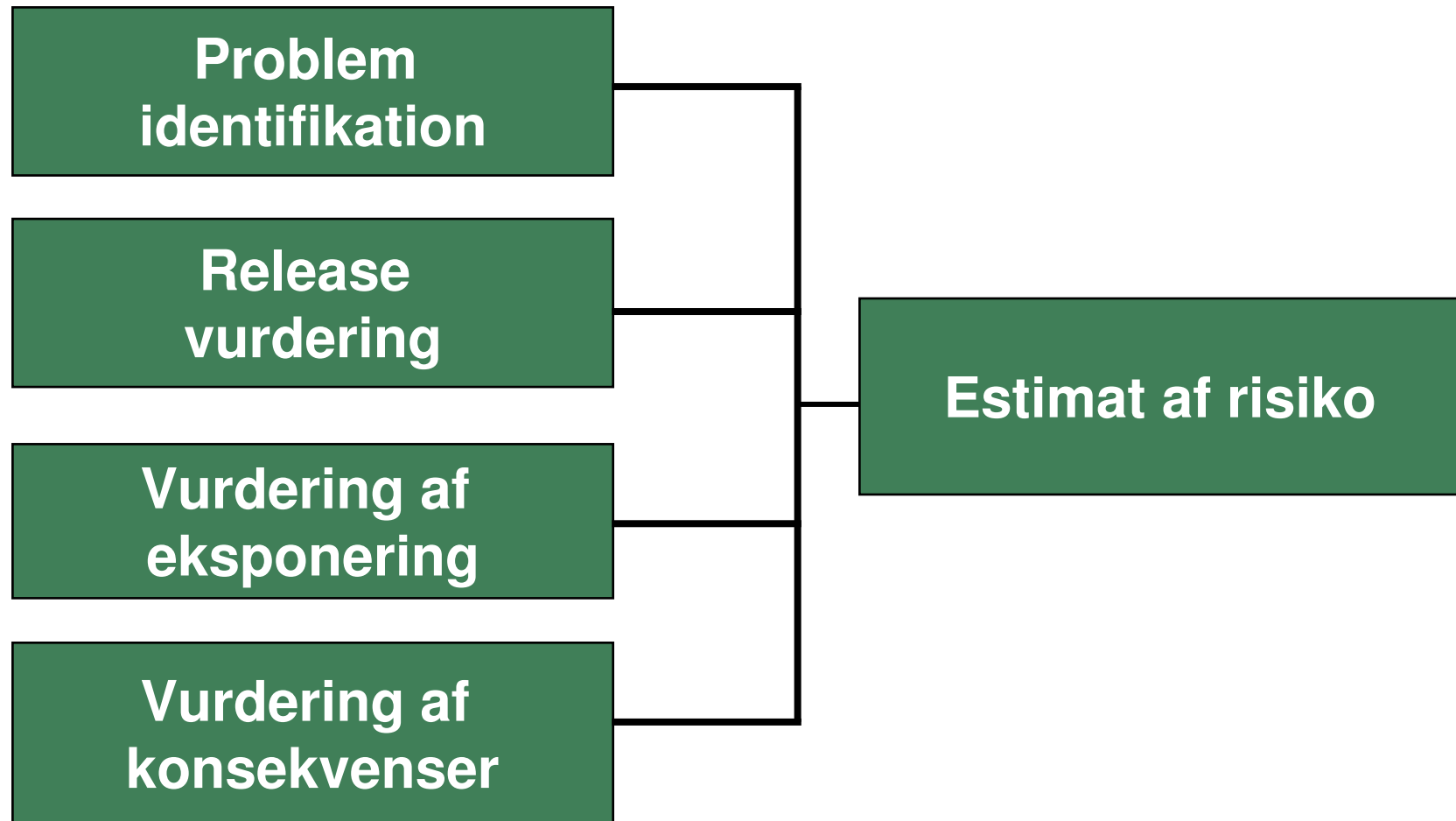
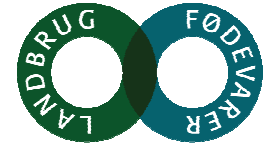
Udført for udvalgte antibiotika med terapeutisk virkning godkendt til brug i DK

FDAs guidance 152 brugt

- "Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbial effects on bacteria of human health concern"
- Scoring ud fra indikatorer

OIE guidelines også anvendt i vist omfang

Metode



Metode



Kvalitativ evaluering

For hver gruppe vurderet sandsynlighed for henholdsvis selektion (release), eksponering af mennesker og konsekvens af eksponering

Skala: Meget lav (ML), lav (L), middel (M), høj (H)

Risikoestimat baseret på dette ~ Forventet konsekvens for menneskers sundhed

Skala: Meget høj (MH), høj (H), middel (M), lav (L), meget lav (ML)

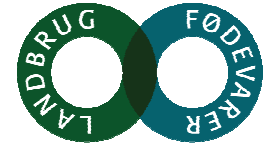
$H \times H \times H = MH$ $H \times H \times L = M$ $L \times H \times L = L$

Primært danske data

Ved mangel på valide data er forsigtighedsprincippet anvendt

- Manglende data for kød for eksempelvis cephalosporiner/ESBL
- Altså en hårdere vurdering af risici
- I takt med valide data tilvejebringes vil disse indgå i en revurdering

Forbehold



Profileringen kan ikke bruges som en sammenligning mellem de enkelte stoffer

Ej heller et udtryk for den nuværende eksponering af mennesker med en given resistent bakterier

Et eventuelt nuværende forbrug er således ikke vurderet relevant

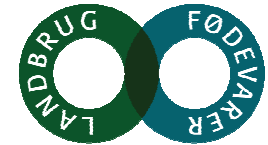
	HØJ	MIDDEL	LAV/meget lav
Selektion	Ampicillin/amoxicillin Neomycin Cephalosporiner Florfenicol Fluoroquinoloner Gentamicin/apramycin Tylosin/lincomycin Tetracyklin Sulfonamider/trimethoprim	Tulathromycin/ tilmicosin Tiamucin/ valnemulin	Colistin Penicillin
Eksposering	Ampicillin/amoxicillin Neomycin Cephalosporiner Colistin Florfenicol Fluoroquinoloner Gentamicin/apramycin Tetracyklin Sulfonamider/trimethoprim	Penicillin	Tylosin/ lincomycin Tulathromycin/ tilmicosin Tiamulin/ valnemulin
Konsekvens	Cephalosporiner Fluoroquinoloner Penicillin Tylosin/lincomycin Tulathromycin/tilmicosin	Ampicillin/amoxicillin Gentamicin/apramycin Tetracyklin Sulfonamider/ trimethoprim	Neomycin Colistin Florfenicol Tiamulin/valnemulin

Samlet vurdering



Meget høj	Høj	Middel	Lav
Cephalo- sporiner Fluoroqui- noloner	Ampicillin/ amoxicillin Gentamicin/ apramycin Tylosin/ lincomycin Tetracyklin	Florfenicol Penicillin Tulathromycin/ tilmicosin Sulfonamid/ trimethoprim	Neomycin Colistin Tiamulin/ valnemulin

Diskussion



Metoden

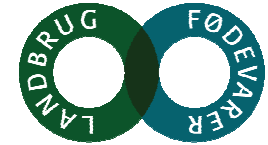
Risikoprofilering ud fra indikatorer har sine svagheder

Nuværende forbrug og forekomst af resistens indgår ikke

Der indgår dog andre data eksempelvis fra smittekilderegnskabet

Enkelte mellemregninger ikke helt logiske

Konklusion



**Overordnet set en rimelig vurdering,
der kan bruges i praksis**

Diskussionspunkterne ændrer ikke ved den
endelige vurdering

Konklusionen er, at brug af cephalosporiner og
fluorokinoloner skal begrænses
– og det gør vi allerede