

ANTIMICROBIAL RESISTANCE: One Health Integrated Systems for its control and traceability

Presentat per: Olga Pijuan Josa

Dirigit i tutoritzat per: Jordi Serratosa Vilageliu

Curs acadèmic: 2019 – 2020

TREBALL FINAL DE MÀSTER.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE: One Health Integrated Systems for its control and traceability

Curs acadèmic: 2019 – 2020

Presentat per: Olga Pijuan Josa

Dirigit i tutoritzat per: Jordi Serratosa Vilageliu



48054101V

Olga Pijuan Josa

Jordi Serratosa Vilageliu

ACRÒNIMS

AB	Antibiòtics	FSVO	<i>Federal Food Safety and Veterinary Office (Suïssa)</i>
AM	Antimicrobians	MAPAMA	Ministeri d'Agricultura, Pesca, Alimentació i Medi Ambient
BMBF	Ministeri Federal d'Educació i Investigació DE	MAP	Ministeri d'Agricultura i Pesca
BMELV	Ministeri Federal d'Alimentació i Agricultura DE	MARAN	<i>Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands</i>
BMG	Ministeri Federal de salut DE	NL	Països Baixos
BMU	Ministeri Federal Medi Ambient DE	MR	Multi-resistent
CE	Comissió Europea	NU	Nacions Unides
CH	Suïssa	NW	Noruega
Com	Comunicació	OH	One Health/Una sola salut
DANMAP	Programa Danès Integrat de Recerca i Monitorització de les Resistències Animicrobianes	OIE	Organització Mundial de la Sanitat Animal
DE	Alemanya	OMS	Organització Mundial de la Salut
Dec	Decisió	PAN	Pla d'Acció Nacional
Dir	Directiva	POC	<i>Point of Care</i> (punt d'atenció)
DK	Dinamarca	PRAN	Pla Nacional de Resistència als Antibiòtics
DVFA	<i>Danish Veterinary and Food Administration</i>	RAM	Resistències Antimicrobianes
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>	Rec	Recomanació
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>	Reg	Reglament
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>	RKI	Robert Koch Institute
EM	Estats Membres (s'inclou UK)	R3GC	Resistència a cefalosporines de tercera generació
EMA	Agència Europea del Medicament	UE	Unió Europea (s'inclou UK)
ES	Espanya	UK	Regne Unit
FAO	Organització de les Nacions Unides per l'Alimentació i l'Agricultura		

ÍNDIX

INTRODUCCIÓ	2
OBJECTIUS	4
MATERIALS I MÈTODES	4
ANÀLISIS DE LA GESTIÓ I CONTROL DE LES RAM A LA UE I ALTRES PAÏSOS	5
1. SITUACIÓ ACTUAL DE LES RAM	5
2. RECOMANACIONS DE LES ORGANITZACIONS INTERNACIONALS EN RAM.	7
3. EVOLUCIÓ DE LA LEGISLACIÓ PER LA GESTIÓ DE LES RAM A LA UE.	9
4. GESTIÓ DE LES RAM EN 4 PAÏSOS: Espanya, Alemanya, Dinamarca i Regne Unit	12
4.1 Espanya.	12
4.2 Alemanya.	14
4.3 Dinamarca.	16
4.4 Regne Unit.	19
5. GESTIÓ DE LES RAM EFTA: Exemples de Suïssa i Noruega.	22
5.1 Suïssa.	22
5.2 Noruega.	24
6. AVENÇOS EN ELS 5 OBJECTIUS ESTRATÈGICS DE L'OMS.	25
CONCLUSIONS	30
BIBLIOGRAFIA	31

ABSTRACT

El problema de les RAM en els sectors humà, animal i vegetal i medi ambient requereix de sistemes de control i gestió d'ús d'AM i les RAM que incloguin l'enfocament *One Health*.

En aquest treball es revisa la informació disponible en literatura científica en aquest tema i s'analitzen els sistemes de gestió aplicats per diferents països en el marc de la UE (ES, DE, DK, UK) i es mencionen els casos de CH i NW.

Per aquests, es descriu cada cas i es comparen en base als 5 objectius de la OMS posteriorment per puntualitzar quines estratègies són més efectives i es mencionen punts de millora i que caldria reforçar. Es pot veure que tots els països han iniciat accions en els PAN amb l'enfocament OH, sobretot en sistemes de vigilància i optimització d'ús d'AM, tot i que el sector del medi ambient és dels menys desenvolupats en les estratègies d'acció.

INTRODUCCIÓ

L'impacte que les RAM tenen en salut s'estimava l'any 2014 que ja causava 700.000 morts a l'any arreu del món i que pot arribar a 10 milions de morts a l'any, superant les 8.2 milions de morts que s'atribuirien al càncer al 2050 segons O'Neil [1], ja que la resistència als AB, posa en perill els progressos fets en medicina en tractament d'infeccions, intervencions quirúrgiques, els trasplantaments i la quimioteràpia [2,3].

Les RAM són una amenaça per la salut pública, ja que la quantitat de nous AB s'ha reduït molt mentre augmenta l'ús dels existents, amb perspectives de que la situació empitjori en els pròxims anys si no s'actua (Fig. 1)[1,4,5]. Les RAM es troben en microorganismes presents en l'entorn de les persones, en hospitals i centres sanitaris, el sector animal i el medi ambient, sorgint del contacte persistent dels microorganismes amb AM, tanmateix es poden desenvolupar en la cadena alimentària i transmetre entre sectors (alimentació animal, vegetals i cultius contaminats a través del sòl o per irrigació amb aigües contaminades) [2, 4, 6, 7-12]. L'aparició es veu accentuada pel mal ús dels AM per part dels humans, pel mal controls de les infeccions, en l'ús en animals per promoure el creixement, prevenció i tractament de malalties, i la manipulació inadequada dels aliments [4].

Cal una visió sota el concepte d'una sola salut per encarar aquest repte, ja que ens permet englobar els diversos sectors i factors que hi intervenen amb col·laboracions multidisciplinàries per reduir la transmissió zoonòtica intersectorial de les RAM, on les intervencions aïllades no tenen efecte (Fig. 2) [4, 7, 13]. La col·laboració de l'OMS amb la FAO i l'OIE per la lluita contra les RAM sota aquest concepte “*One Health*”, reconeix la

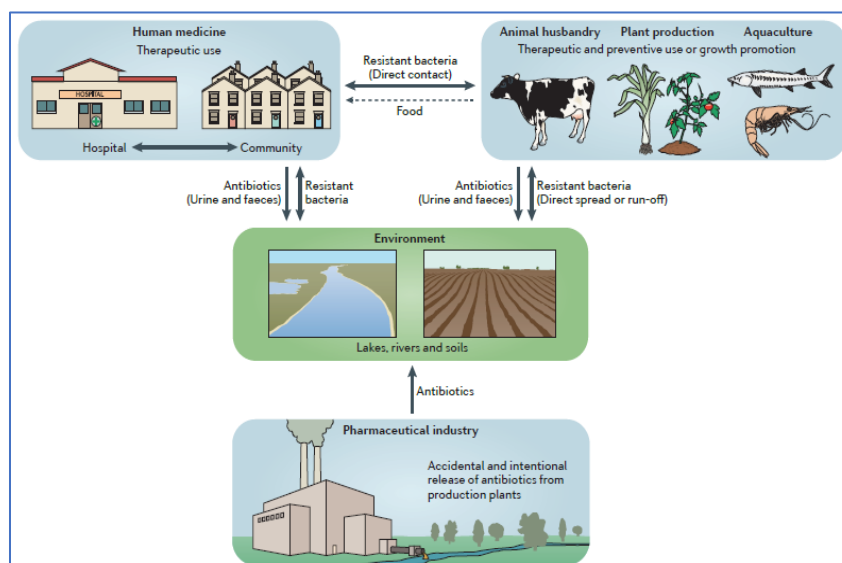


Fig. 2 Esquema resum de les fonts d'AB i aparició de RAM en diferents sectors i la seva circulació entre ells. (Font: [7])

inexistència de barreres entre els sectors de salut humana, animal i medi ambient, i adreça la resposta de forma coordinada en les interaccions animal - humana - ecosistema [2, 4, 5, 14, 15].

En els últims anys, han aparegut organismes resistents a múltiples AM, causants dels 9.7% dels casos de tuberculosi MR [4], casos de MRSA, que presenten fins a un 64% més de mortalitat que la soca sensible a meticil·lina [4, 16, 17], i resistències en bacils gram-negatius com a fluoroquinolones i carbapenems en *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* [4, 18]. Segons dades presentades en les infografies de l'ECDC a la UE, el 39% de les infeccions per RAM, son causades per bacteries resistents a AB d'última línia de tractament, com els carbapenems i la colisina [19], sent aquesta l'últim recurs per tractar infeccions per enterobacteries resistents als AB carbapenemics [4].

L'impacte en l'economia inclou un augment del cost de l'atenció sanitària, sobretot en el cas dels AB [2, 4, 20]. Es calcula que el PIB global pot disminuir entre un 2 i fins un 4% al 2050, significatiu si el comparem amb les estimacions del brot de la COVID-19 2020 on s'estimava una pèrdua del 6.4% al 9.7% del PIB global [21]. Les RAM poden afectar greument al sector ramader incrementant l'ús d'AB (inefectius per combatre les malalties) i portar alhora moltes persones a una pobresa extrema a nivell mundial, incompatible amb l'objectiu de desenvolupament sostenible d'eliminar la pobresa al 2030 [2, 22-24].

Els nivells de RAM que es detecten a nivell de la UE evidencia que les accions preses en salut pública per enfrontar el problema són encara insuficients [25]. Els sistemes de gestió i vigilància, en diferents països estant en camí d'implementar-se a nivell nacional, tot i així s'ha de reforçar en els sectors animal, d'agricultura i ambiental per assegurar la seva inclusió i el progrés sota l'enfocament d'una sola salut, tal i com s'ha proposat a nivell de les institucions mundials [26].

Cal canviar urgentment la manera d'utilitzar els AB i canviar el comportament incloent mesures per reduir la propagació de les infeccions, alhora que es promou eliminar l'ús d'AB com a promotors de creixement o en prevenció en animals sans [3, 27]. A la UE es varen prohibir els AB com a promotors de creixement, per inicis del 2006, i es prepara una normativa per la prohibició del seu ús en prevenció per l'any 2022 [27-29].

OBJECTIUS

L'objectiu principal d'aquest estudi és presentar un resum de la informació disponible actualment sobre les RAM i els sistemes de gestió i control de les RAM sota la perspectiva d'una sola salut, dins del marc de la UE.

Es pretén avaluar, a partir de la informació científica existent, els mètodes per reduir l'impacte de les RAM tenint en compte l'enfocament *One Health* i la interrelació entre els diferents sectors afectats, i puntualitzar els aspectes que no s'estan abordant.

MATERIALS I MÈTODES

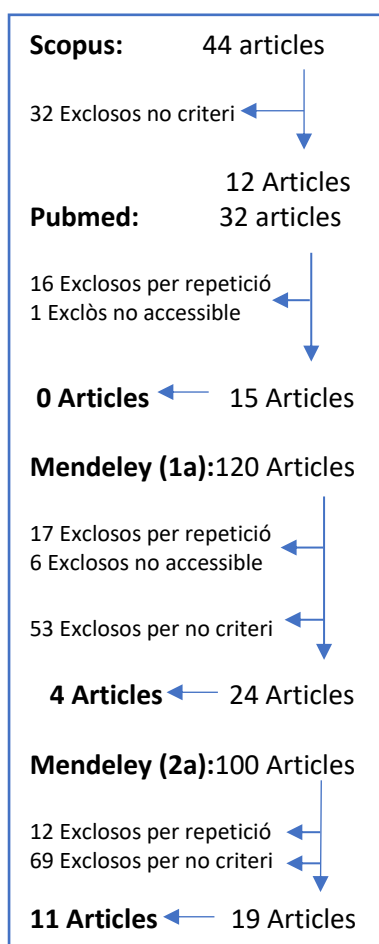


Fig. 3 Diagrama resum de la cerca d'articles en les diferents bases de dades i la seva inclusió/exclusió en el treball.

Es va fer una primera cerca bibliogràfica a Google Scholar, d'on es van revisar 5 articles inicials, i Scopus amb les paraules clau "One Health", "One Health approach", "Antimicrobial Resistance" i "Management", d'on es va obtenir informació inicial i general sobre les RAM en el concepte OH i es va poder avaluar la informació disponible. La cerca bibliogràfica es complementa amb cerques en les bases de dades PubMed i Mendeley, i per aquesta última es repeteix la cerca incloent la paraula clau "Diagnostic". L'evolució dels articles inclosos i exclosos es presenta al diagrama (Fig. 3). Els criteris d'inclusió dels articles de la cerca bibliogràfica són que tracti temes de RAM, detecció i diagnòstic, gestió, factors influents o reptes, programes d'administració d'AM, i/o tracti l'enfocament OH. Per tal d'avaluar els sistemes de gestió actuals de les RAM, es fa una cerca de la informació pels sis països inclosos per l'estudi al treball, a partir de les pàgines web dels

departaments de govern i institucions responsables en gestió de les RAM en aquests països. Altres pàgines web vinculades al tema d'interès (OMS, UN, OIE, ECDC, EFSA, EMA). Per la legislació Europea s'ha consultat la pàgina EURLEX de la UE, la web de la UE i la DG SANTE.

Finalment, es resumeix la situació i disponibilitat de mètodes de gestió i control de les RAM per 4 països de la UE i CH i NW, es destaquen els punts més rellevants i es comparen amb els 5 objectius estratègics de la OMS.

ANÀLISIS DE LA GESTIÓ I CONTROL DE LES RAM A LA UE I ALTRES PAÏSOS

1. SITUACIÓ ACTUAL DE LES RAM

Les RAM es troben en diferents nínxols, tal i com s'ha comentat anteriorment i s'observa en la Fig. 2, a continuació fem un resum de la situació en els diferents sectors.

1.1 Agricultura i Ramaderia.

Segons la FAO, en agricultura el consum d'AM mundial s'estima el 2010 en 63.200 tones en producció animal [2], amb previsions que creixerà un 67% de 2010 al 2030 [2, 30], de forma asimètrica, ja que només en 42 nacions hi ha un sistema de vigilància del seu ús en bestiar [2]. En cultius s'apliquen AB entre un 0.2 i un 0.4% del total del consum en agricultura segons estimacions oficials [2].

Un exemple de l'aparició de RAM per un abús dels AB és l'aparició d'enzims β -lactamasa, mentre els AB β -lactams són uns dels més importants utilitzats tant en medicina humana com veterinària [31]. Un dels motius d'aquest elevat ús dels AM en ramaderia, s'atribueix a les altes densitats de bestiar i la intensificació dels sistemes de producció, que augmenten el risc de malalties [32-34]. Es requereix un esforç per reforçar aquests sistemes de vigilància de l'ús dels AM, pel control de les RAM en els animals i es creu que noves col·laboracions entre l'agricultura, les ciències ambientals i la salut poden incentivar-ne la innovació [9, 24, 35].

L'ús d'AB en aqüicultura també causa RAM, ja que és un sector on s'utilitzen AB d'última línia i els països on més es produeix segueixen tenen regulació [36-39]. L'aqüicultura a crescut globalment en un 6% anual des del 2000 [40, 41], i es pot atribuir a la intensificació de cultius en països de baix i mitjans ingressos, particularment a l'Àsia [36, 40, 41], la Xina compta per més del 60% de l'aqüicultura mundial [36, 37, 39, 40], on per exemple no es requereix prescripció per l'ús d'AB en animals i hi ha una baixa pressió per aplicar les regulacions existents ja que inclús es segueixen utilitzant AB il·legals per ús veterinari [36, 38, 39]. A l'aqüicultura, els AM s'apliquen en l'alimentació dels peixos, entre un 70 i un 80% son distribuïts directament al medi aquàtic després de ser excretats per aquests, exercint pressió selectiva en molts ecosistemes [36, 42, 43]. AM, o restes i derivats, es poden trobar també acumulats en els sediments generats de l'aqüicultura [42], on trobem comunitats bacterianes sent reservoris rellevants [36, 38, 44, 45]. Gens de RAM i bacteris resistents s'han aïllat de l'aigua i en productes i agricultors d'aqüicultura de tot el món [10, 36, 41].

1.2 Medi ambient.

El medi ambient és sovint descuidat en estudis i avaluacions i polítiques de RAM [41], però té un paper molt important en l'acumulació i dispersió de mecanismes RAM de diferents fonts relacionades amb l'agricultura intensiva (*p.e.* fems), les RAM es troben en reservoris animals, hortalisses i sòls, i també l'aigua n'és un ecosistema important [8, 10, 46-48].

Aproximadament un 80% dels AM utilitzats en aquicultura entren al medi ambient amb l'activitat intacta i poden arribar a altres sistemes [10, 41, 49]. Però la presència de RAM i residus d'AM en les aigües residuals prové de l'aquicultura, i dels efluenters provinents d'indústries farmacèutiques i hospitals [12, 50-59], sent alliberaments d'AM utilitzats per usos terapèutics i profilàctics o per l'activitat social-conductual i antropogènica en humans, animals i en la indústria [12, 54-56].

La disponibilitat de tractaments per aquests efluenters no és prou eficient per neutralitzar aquestes substàncies [53], també es suggereix que els tractaments amb ozó permeten eliminar la substància i el patogen [12], el que està demostrat que la presència d'aquests residus al medi genera aparició de RAM per pressió selectiva [55].

La consciència i coneixement de la contaminació del medi ambient per AM està augmentant [10, 12, 53], associant-se amb efectes sobre les comunitats bacterianes, impacte en ecosistemes i aparició de RAM dispersant-se arreu del medi ambient [41, 56]. El medi aquàtic conté gran varietat d'elements genètics mòbils (plasmidis, integrons i transposons) que confereixen la capacitat a les bactèries d'adaptar-se a diferents entorns on hi ha presència d'AM [12, 49] i un cop adquirits aquests gens persisteixen en l'entorn [8, 36].

1.3 Cadena alimentària.

La cadena alimentària té un paper important en la propagació de les RAM, bacteris com *Salmonella*, *Campylobacter* i *E. coli* estan vinculats a l'ús d'AB en animals per l'alimentació [9] i a malalties transmeses per aliments causades per bacteris amb RAM [57-59]. El contacte de l'agricultura i ramaderia i la relació també amb el medi ambient per la contaminació de sòls i aigües, mencionades anteriorment, també acaba impactant en la presència i generació de RAM en aliments d'origen animal i vegetal, a través de les aigües d'irrigació (Fig. 2) [8]. El moviment i comerç d'aliments internacional és una preocupació per la dispersió de les bactèries MR globalment [8, 9, 60].

1.4 Salut Humana.

El nínxol en les instal·lacions sanitàries és un dels més estudiats per gestió de les RAM [11], p.e. en infeccions de tracte respiratori com la pneumònia adquirida en hospitals, amb dificultats en tractaments degut a l'augment de RAM [61]. En hospitals, les prescripcions profilàctiques d'AB són necessàries, però en procediments pre-operatoris es tendeix a utilitzar tractaments llargs tot i no ser més efectius [9, 62]. Molts hospitals encara no tenen una eina de guia de prescripció d'AB per verificar el compliment [9, 63], i molts arreu del món tenen falta de recursos per mesures efectives en prevenció i control d'infeccions, com les capacitats d'aïllament [9, 64]. La sobre-prescripció i mal ús dels AB en la comunitat són causes d'aparició de RAM, les prescripcions per tractar infeccions de tracte urinari no són correctes en un 37.2%, podent-se millorar amb un millor ús dels tests diagnòstics [9].

L'aplicació d'una teràpia AB empírica adequada, era recomanada per iniciar el tractament aviat i reduir els efectes negatius en la salut del pacient en infeccions nosocomials, sent el tractament previ inapropiat un factor de risc [65-67]. Per facilitar tractaments adequats amb AB cal un diagnòstic clar i ràpid que pot assolir-se si es milloren les tècniques o es disposa de tests POC de diagnòstic ràpid i susceptibilitat als AB, s'han fet progressos en aquesta direcció [68-70], però cal seguir millorant i aplicar-los [71-73]. L'administració dels diagnòstics és tant important com el desenvolupament de noves tècniques i la col·laboració amb professionals en malalties infeccioses [20, 74], les tecnologies digitals i plataformes eHealth poden ajudar en aquesta tasca per assegurar la gestió efectiva dels tests POC i la cooperació entre totes les parts implicades [75]. Les guies de tractament d'infeccions als professionals i coneixements per millorar la gestió dels AM són importants [76].

2. RECOMANACIONS DE LES ORGANITZACIONS INTERNACIONALS EN RAM.

La interrelació de tots els nínxols i fonts mencionats en l'apartat anterior demostren la necessitat de l'enfocament OH per encarar el problema de les RAM, tal i com il·lustra la Fig. 2 [8] i defensen altres autors [2, 4, 5, 7, 13-15, 36].

Des de l'OMS s'estan prenent iniciatives per les RAM (Taula 1, Annex) [3, 4]. A nivell global s'ha presentat aquesta necessitat d'enfocament OH i s'han creat les guies i sistemes de referència de les entitats mundials OMS, FAO i OIE, amb el Pla d'Acció Global i el Sistema Mundial de Vigilància de la Resistència als Antimicrobians (GLASS) al 2015 [77, 78], i el Pla

d'Acció Global contra les RAM de la UE [79]. A continuació es descriuen el Pla d'Acció Global i el Sistema Mundial de Vigilància a les RAM en més detall.

2.1 Pla d'Acció Global (OMS)

Al maig de 2015 es va aprovar un Pla d'Acció Mundial sobre la RAM desenvolupat per la OMS en col·laboració amb la OIE i la FAO, i en la Assemblea General de les NU de setembre de 2016, 193 EM es van comprometre a coordinar-se i desenvolupar PANs amb implicació i iniciatives polítiques d'acord amb l'enfocament OH, i el pla d'acció global [3, 24, 37].

Per tal que els EM iniciïn la tasca, en aquest Pla d'Acció Global es defineixen els 5 objectius estratègics per la lluita contra les RAM (Taula 2) [77], tot i que no s'han assolit els objectius d'implementació d'aquests [3, 80]. La OMS disposa d'una base de dades on es publiquen els PAN dels EM [81, 82], que es van comprometre a desenvolupar, tot i que no n'és una obligació.

Taula 2. Objectius estratègics per reduir l'impacte de les RAM (Font: [77])

Objectius estratègics per la reducció de l'impacte de les RAM	
1.	Millorar la consciència i l'enteniment de les RAM a través de la comunicació, educació i entrenament
2.	Reforçar la base de coneixement i l'evidència a través de la vigilància i recerca
3.	Reduir la incidència de les infeccions a través de sanejament, higiene i mesures preventives efectives
4.	Optimitzar l'ús dels AM en salut animal i humana
5.	Desenvolupar el cas econòmic per inversions sostenibles que tinguin en compte les necessitats de tots els països, i augmentar la inversió en noves medicines, eines diagnòstiques, vacunes i altres intervencions

2.2 Sistema Mundial de Vigilància de la Resistència als Antimicrobians (GLASS)

El GLASS és un sistema que es va posar en marxa al 2015 per part de la OMS, per facilitar unes bases per la recollida de dades sobre les RAM i el seu anàlisi i compartició a nivell mundial, englobant els agents patògens més importants per la salut a nivell mundial, facilitant dades de vigilància de les RAM en 8 patògens bacterians humans prioritaris relacionats amb la cadena alimentària [77, 78]. Tot això s'estableix per poder facilitar la presa de decisions i l'acció en tots els nivells territorials aportant una base científica per les mesures i promoure els programes de vigilància en salut pública en tots els sectors [77, 78]. Per veure el progrés en aquest sistema de vigilància, es va fer una primera recollida de dades entre abril-juliol de 2017, els països que s'han unit al GLASS des de llavors van augmentant del total de 196 països, territoris i àrees de l'OMS (Fig. 4) [83, 84]. Segons l'últim report presentat al 2020, el progrés és remarcable i mostra una gran implicació política per fer un

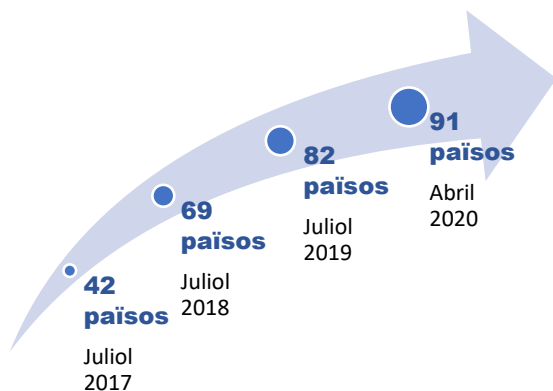


Fig. 4 Progrés en nombre de països units al sistema GLASS.. (Elaboració pròpia. Fonts: [83, 84])

seguiment de les RAM, en el cas de la UE, els 25 dels 54 països estan units a GLASS i tots aporten informació del sistema de vigilància RAM [84]. En global, la informació presentada i participació han augmentat, tot i que és necessari millorar els sistemes nacionals en alguns territoris i les limitacions detectades alhora que cal seguir identificant-les [84].

A partir de desembre de 2019, el sistema GLASS inclou activitats de vigilància del consum d'AM, i a l'abril de 2020 s'havien unit 9 països també a aquest mòdul, ja que els països es poden unir a ambdós mòduls de vigilància o independentment a un d'ells [84, 85].

3. EVOLUCIÓ DE LA LEGISLACIÓ PER LA GESTIÓ DE LES RAM A LA UE.

La UE pren el lideratge i estableix legislacions (vinculants) i Rec (no vinculants i sense obligació legal) per gestionar el problema de les RAM a nivell dels EM, marcant les pautes a seguir per part dels països. Les normatives europees en RAM que s'han aplicat en els sectors de salut humana, animal, vegetal i medi ambient, es troben resumides a les Taules 3, 4 i 5 (Annex), i a la Fig. 5 amb les legislacions per ordre cronològic, Reg., Dir., Dec. i Rec.

Al 2001, la CE presenta una Com. d'actuació comunitària contra les RAM, proposa 4 àrees clau d'actuació: I) establint o reforçant sistemes de vigilància de les RAM i consum d'AM en

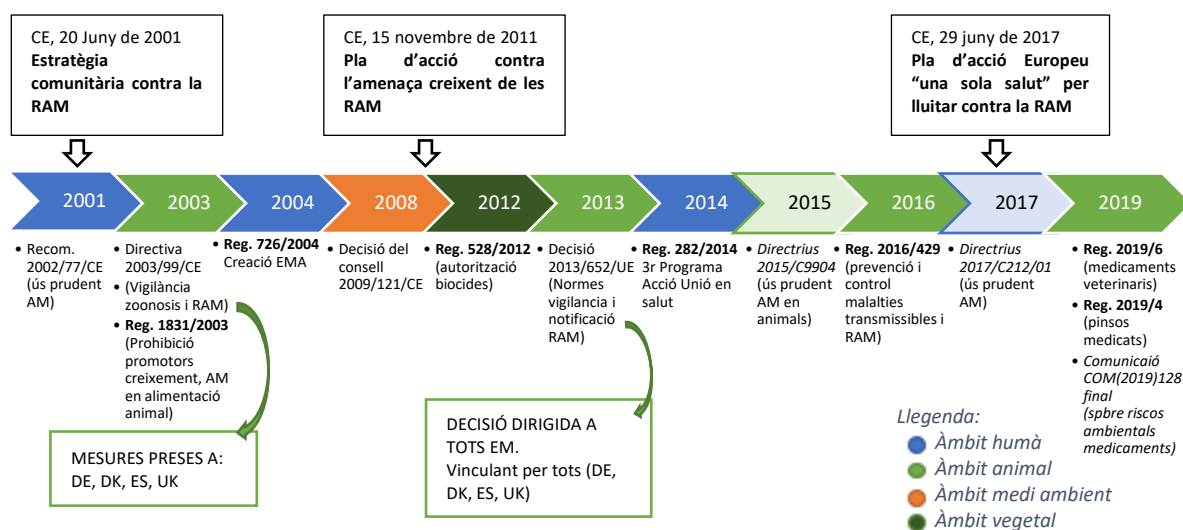


Fig. 5 Referències legislació UE en relació amb les RAM ordenada cronològicament. (Elaboració pròpia. Fonts: [86- 102]).

Informació: Dec (vinculants per als qui van dirigides (EM, institucions, etc.) i s'apliquen directament); Reg. (Vinculants, a aplicar a la integritat de la UE); Dir. (actes legislatius que marquen objectius a complir pels EM, cada un és responsable de redactar la llei per assolir-los) [103].

humans i animals, II) prevenció i control de malalties transmissibles i infeccions, III) investigar i desenvolupar nous AM i alternatives, IV) estratègies de cooperació internacional [101]. S'ha avançat en els PAN per contenir les RAM a la UE, com es veu en els informes d'implementació de la Rec2002/77/CE en l'ús prudent dels AM en medicina [87] (Taula 6).

Taula 6. Resum conclusions informes d'implementació de la Recomanació 2002/77/CE en l'ús prudent dels AM en medicina (Elaboració pròpia. Fonts: [104, 105])

Segon Informe implementació al 2010	Tercer Informe implementació al 2016
Assenyala que no s'han aplicat les mesures de forma satisfactòria pels EM, falta:	Menciona la millora dels EM respecte els resultats al 2010, tot i que es detecten nous reptes:
• aplicar els plans nacionals i involucrar institucions també relacionades com les residències geriàtriques en els que els han creat • una major col·laboració entre sectors mèdics i veterinaris en països en que encara no s'ha establert, una avaluació dels sistemes nacionals • millorar les formacions dels professionals sanitaris i la cooperació a nivell de la UE	• a la UE es troben grans diferències entre països en la implicació a nivell polític en les RAM i els plans d'acció i estratègies nacionals • cal assegurar un suport apropiat per la implementació dels sistemes de vigilància i avaluació (mecanismes per promoure que es comparteixin les experiències, promoure eines per activitats de promoció sobre RAM, mètodes de vigilància i indicadors amb l'ECDC, i ampliar la informació recollida en les enquestes de l'Eurobaròmetre) • cal promoure la recerca en àrees clau per superar els buits detectats en el control de les RAM

El **Pla d'acció 2011-2016 de la UE contra les creixents amenaces de les RAM**, en consonància amb la iniciativa OH marca objectius en les 4 àrees clau d'actuació [99, 106, 107]. Aquest pla es va avaluar al 2016 conclouent que, tot i les millores (Taula 7, Annex), la UE podia aportar més en la lluita donant major suport als EM i fent de la UE una regió de bones pràctiques en RAM, alhora que es promou la recerca i el desenvolupament i innovació contra les RAM, i adaptant l'agenda global en aquest tema [100, 106]. Al 2019 es van definir els passos per fer de la UE una regió de bones pràctiques en RAM (Taula 8, Annex) [108]. Al 2016 es publiquen les conclusions del Consell Europeu per combatre les RAM en el plantejament OH, pel resum dels objectius per aquesta estratègia veure Taula 9 [109]. Tenint en compte l'avaluació del pla 2011-2016 i els passos a seguir, la CE publica oficialment el 29 de juny de 2017 el **Pla d'acció Europeu OH per lluitar contra la RAM**, seguint els objectius del pla anterior [100]. Aquest proveeix un marc per la UE per la lluita contra les RAM i donar més valor a les accions dels EM [100, 106]. Es prenen les primeres mesures tot seguit (Fig. 5), p.e. amb les Directrius publicades al juliol de 2017 per reduir l'ús

inadequat i promoure l'ús prudent dels AM en humans indicant per cada sector involucrat les consideracions a tenir en compte i com actuar per assegurar l'acompliment d'objectius [94, 106], i a partir de 2022 entren en vigor les noves regulacions per lluitar contra les RAM en medicina veterinària i pinsos medicats publicades al 2019 [27], prohibint l'ús profilàctic d'AB en grups d'animals a la UE i reservant l'ús d'AB d'importància en medicina humana amb normes harmonitzades per regular l'ús de medicaments veterinaris [110].

Taula 9. Objectius estratègia 2016 aprovada políticament pels països de la UE per fer front a les RAM i compliment o mesures preses per part d'aquests pels països descrits de la UE (inclòs UK) segons estratègies nacionals (Elaboració pròpia. Fonts: [94, 95, 110-117])

Objectius estratègia aprovada Juny 2016 UE	COMPLIMENT
Països de la UE:	
• Establir un PAN de lluita contra les RAM abans de Mitjans de 2017	Sí
• Implicar tots els ministeris pertanyents a la seva elaboració i aplicació	Sí
• Definir objectius mesurables per reduir les infeccions en humans i animals	Sí
• Conscienciar als consumidors, grangers i professionals pertinents	Sí
• Encoratjar a les empreses farmacèutiques a desenvolupar nous productes	RU/Resta N.D.
Països de la UE i la Comissió:	
• Elaborar un pla d'acció de la UE nou i complet sobre les RAM basant-se en l'enfoc "Una sola salut"	Sí
• Actuar contra el tràfic i l'ús il·lícit d'antibiòtics	Auditories EM
• Reforçar la cooperació entre les autoritats nacionals, la Comissió i altres sectors pertinents, com la medicina humana i veterinària, el sector alimentari, el medi ambient i la investigació	Contemplat
• Elaborar directrius de la UE sobre l'ús prudent dels AB per humans	Sí
• Garantir que la UE tingui un enfoc comú respecte als debats internacionals sobre RAM	Contemplat
A la Comissió:	
• Donar suport als països de la UE en els seus esforços	Sí
• Informar als països de la UE un cop a l'any respecte l'aplicació del Pla d'acció sobre RAM.	Sí

En la revisió de les mesures preses per reduir l'ús dels AM a la UE de l'EMA i l'EFSA al 2016 ja es conclou que s'han aplicat programes multisectorials en diversos EM, especialment efectius en països nòrdics [118]. Varis països han introduït restriccions en la prescripció i l'ús dels AM [27, 110]. Altres mesures, com la presa pel govern de DK en que es prohibia que els veterinaris es beneficiessin de les vendes d'AM als seus clients són una manera d'evitar conflictes d'interès [119]. Tot i així, el coneixement detallat de les tendències en RAM en salut humana, veterinària i aliments a nivell dels EM i local és freqüentment baix en varis EM. Les estratègies nacionals i els plans d'acció en RAM no són totalment accessibles o no existeixen per a tots els EM [118].

4. GESTIÓ DE LES RAM EN 4 PAÏSOS: Espanya, Alemanya, Dinamarca i Regne Unit

Presentem un resum de l'evolució dels PAN per encarar el problema de les RAM amb l'enfocament OH i els resultats, de 4 països de la UE (ES, DE, DK, UK).

4.1 Espanya.

El seguiment de les resistències associades a zoonosis i agents zoonòtics es compleix des de 2004 quan es va aplicar la Dir 2003/99/CE sobre aquesta vigilància [130]. No és fins l'any 2014 que s'aprova l'aplicació del PRAN per part del Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut i per la Conferència Intersectorial del MAPAMA en resposta a la sol·licitud de la UE al 2011 d'aplicació d'un Pla de RAM als EM [112, 120]. El segon PRAN inclou el període 2019-2021 per seguir amb els objectius de reduir el risc de selecció i disseminació de les RAM i el seu impacte en salut humana i animal, iniciant també la inclusió del medi ambient per promoure'n la vigilància i recerca de cara a augmentar el coneixement i iniciar la presa d'accions, aplicant l'enfocament OH, tot i que l'estructuració dels PRAN és en accions preses en salut humana i animal [112, 113]. En les accions preses a ES destaquen les accions en optimització de l'ús d'AB tant en salut humana com animal amb els programes PROA i REDUCE, així com el reforç i indicadors comuns als sistemes de vigilància i els premis PRAN per incentivar i finançar iniciatives en les diferents àrees d'acció (Taula 10).

Per la realització del PRAN i les accions en salut humana, animal i medi ambient, col·laboren els 8 Ministeris de Sanitat, Agricultura, Economia, Educació, Ciència, Interior, Defensa i Transició Ecològica, juntament també amb l'AEMPS i AECOSAN [112, 113, 120]. Els PRAN s'han estructurat en 6 línies estratègiques comuns en salut humana i animal: (1) vigilància del consum i resistència als AB, (2) control de les RAM, (3) identificar i impulsar alternatives per la prevenció i tractament, (4) definir prioritats en investigació, (5) formació i informació a professionals sanitaris, i (6) comunicació i sensibilització de la població en conjunt i en subgrups [112, 113]. Els resultats aconseguits en les aplicacions del PRAN 2014-2018 a Espanya es troben resumits a la Taula 11, on es pot veure una reducció del consum en AB en el sector humà i animal amb una reducció alhora de les RAM, encara que baixa en els indicadors de la UE. El sector del medi ambient no s'engloba en accions i no se'n tenen resultats mesurables, és un àmbit que queda oblidat.

Taula 10. Resum accions realitzades en les diferents línies estratègiques dels PRAN 2014-2018 i 2019-2021 a ES. Estructurat segons 5 objectius

OMS. (Elaboració pròpia. Fonts: [112, 113, 121]) (Llegenda: ● progressos comuns, ● salut humana, ● sanitat animal).

Objectius OMS:	(1) Comunicació, educació i entrenament	(2) Vigilància i recerca	(3) Sanejament, higiene i mesures preventives efectives	(4) Optimització ús dels AM en salut humana i animal	(5) Nous medicaments, eines diagnòstiques, vacunes i altres intervencions
6 Objectius PRAN	(5) Formació i informació de professionals sanitaris (6) Comunicació i sensibilització població en conjunt i subgrups	(1) Vigilància, consum i resistència AB (2) Control RAM	(3) Identificar i impulsar mesures alternatives/complementaries de prevenció i tractament (2) Control RAM	(3) Identificar i impulsar mesures alternatives/complementaries de prevenció i tractament	(4) Definir prioritats en investigació
Progressos comuns	- Difusió de les activitats per web i xarxes socials - Campanyes pel públic general i prof. Sanitaris com “AB: tómatalos en serio” o “NI menos, ni más. ¡Tú decides!” - Estratègia formativa a professionals de la salut amb <i>Acuerdo Marco</i> firmat per Facultats Biosanitàries.	N.D.	N.D.	N.D.	Premis PRAN
Salut humana	Potenciar accés a informació de consum: eina “Mapas de consumo” a la web PRAN ¹	- Aprovat 2015 Sistema Nacional Vigilancia Infecciones Relacionadas Asistencia Sanitaria (IRAS) - Consensuat indicadors comuns per la vigilància del consum i facilitar la monitorització de dades	(2015) El Sistema Nacional Vigilancia IRAS, permet conèixer dades i promoure la prevenció i control d’infeccions	- Millorat sistema consum AB - Treballant amb CA per implementar Programes Optimització Us AB (PROA) als hospitals i CAP - Prescripció diferida AB	Creat Març 2019 “Red Nacional Laboratorios de Apoyo” pel diagnòstic i la possible emergència i dispersió de nous mecanismes RAM.
Salut animal	- Cursos formació a veterinaris impartits a totes les CA des de 2015	- Optimitzat el sistema nacional recollida dades ventes AB ús vet. (projecte ESVAC) - Desenvolupament sistema nacional recollida de dades prescripcions AB vet. - Base de dades PRESJET	N.D.	- “Acuerdo para Reduccion Uso Colistina en Porcino” firmat per empreses representant 80% del sector - Iniciat Programa REDUCE en diferents sectors ramaders (porcí, cunícola, boví de carn i avícola de carn.	N.D.

Taula 11. Resultats assolits i progressos a Espanya entre 2014 i 2018 (Elaboració pròpia. Fonts:[112, 113, 122])

HUMANA (2015-2018)	ANIMAL (2014-2017)	VEGETAL I MEDI AMBIENT
Consum AB ↓7.2% (tendència ↓)	Venta AB ↓32.4% (canvi de tendència significatiu)	N.D.
Tendència ↓ Resistències de <i>Salmonella spp.</i> a ampicilina, ciprofloxacina/quinolones i tetraciclins (període 2013-2018)	Evolució <i>E. coli</i> hipotèticament ESBL-/AmpC-productora (2015-2018): ↓1%	

¹ Eina online per consultar el consum d’AB a temps real. *Mapas de consumo*:
<http://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo>

4.2 Alemanya.

L'estratègia nacional alemanya per les RAM (DART) es publica al novembre de 2008 amb la col·laboració de BMG, BMELV i BMBF, que coordina les mesures per lluitar contra les RAM [111, 123]. Els objectius principals són la prevenció per l'aparició i dispersió de les RAM i millorar aquesta acció en les infeccions hospitalàries, presentant encara accions separades per medicina humana i veterinària [111, 123]. Al 2015 s'actualitza el DART2020, amb els objectius de millorar la vigilància del consum d'AM i AB en medicina humana, veterinària i en agricultura, millorar la col·laboració entre aquests sectors aplicant el concepte OH, i amb mesures addicionals per reconèixer, prevenir i lluitar contra les RAM [111]. El DART 2020 permet complir el requeriment d'establir estratègies nacionals per les RAM, i les recomanacions de la OMS i la UE en aquesta àrea [110]. En aquest marc, l'enfocament OH és central i les mesures relacionades amb el medi ambient s'han considerat fins ara en un grau limitat [124].

Aquesta iniciativa ha aconseguit diversos canvis en la llei, com en la Llei de protecció de les infeccions al 2011, i al 2013 una esmena a la llei sobre productes medicinals, que han fet possible implementar estratègies i desenvolupar eines [111]. Segons aquesta Llei de protecció d'infeccions, el RKI s'ocupa de la creació i definició de casos de patògens amb notificació obligatòria, i dels patògens amb RAM, i cal que l'aparició d'aquests patògens o brots nosocomials siguin notificats [125, 126]. Pel que fa a la 16a esmena de la Llei sobre productes medicinals (AMG) introdueix el concepte de la minimització d'AB i el BMEL ha elaborat un informe avaluant l'efectivitat d'aquestes mesures de l'article 58 de la Llei de productes medicinals [110, 127]. A més, el Reg. sobre farmàcies veterinàries (TÄHAV), que va entrar en vigor l'1 de març de 2018, inclou l'obligació de dur a terme antibiogrames en casos concrets i també proporciona un marc per dur-los a terme [110], per exemple són necessaris per la prescripció dels grups de substàncies importants com les fluoroquinolones o cefalosporines, entre altres condicions [125, 128]. La cooperació en l'àmbit de medicina humana i animal permet que entitats col·laborin conjuntament. L'any 2006 ja es va fer un acord d'investigació sobre zoonosis entre els centres BMG, el BMELV i el BMBF, amb l'objectiu de millorar aquesta cooperació i es crea la Plataforma Nacional d'Investigació de Zoonosis que és una xarxa d'informació i serveis per a tots els científics actius en el camp de la recerca en zoonosis a DE, que inclou el nivell i internacional, promovent el treball en xarxa interdisciplinari [111].

En l'àmbit del medi ambient, l'Agència DE del Medi ambient (UBA) és l'entitat que dona suport al BMU, entre altres, en la investigació i preparació de les bases per establir mesures en aquest àmbit [129]. En el tema de les RAM ha publicat documents de revisió on es comenten les fonts d'introducció d'AB més freqüents, com les aigües residuals urbanes, seguides d'hospitals, agricultura, aquicultura i les instal·lacions de producció de medicaments [124]. Tanmateix, es suggereixen mesures d'acció per prendre davant la problemàtica [124]. S'ha creat una base de dades d'estudis sobre residus d'AM i RAM al medi ambient, ja que és l'entitat que publica dades i gestiona la biblioteca ambiental més gran del país, en RAM la base de dades "*UBA Pharmaceuticals in the environment*" conté més de 120.000 valors mesurats de fàrmacs al medi ambient per la recerca en aquesta direcció, destacar la importància en l'aparició de RAM i preparar el camí a la presa d'accions, [124, 129, 130]. Hi ha projectes de recerca iniciats per estudiar la propagació de RAM en aigües residuals i el seu tractament (TransRisk), i per l'avaluació del risc (HyReKa), per identificar les situacions de contaminació, vies de distribució de les RAM en aigües residuals, agrícoles, municipals i rius i llacs, que inclou aigua potable [124]. El projecte HyReKa mostra en resultats inicials que les aigües residuals d'aeroports són un punt d'elevada aparició de resistència a AB, cal identificar els punts en que existeix un risc de transmissió o dispersió de RAM [124]. En les últimes publicacions (2019), s'estudien punts de concentració d'AB en instal·lacions sanitàries (mostres d'aigua de piques, lavabos i dutxes) i les concentracions, en un dels estudis no es fa caracterització genètica i s'utilitza la concentració d'AB per preveure si superen la concentració inhibidora mínima i poden, o no, tenir un efecte en el desenvolupament de RAM, però en l'altre es fa una caracterització de microorganismes presents i RAM mitjançant estudis fenotípics i posteriorment genètics per PCR per detectar gens concrets un cop s'ha confirmat l'espècie i la presència de RAM [131-142].

A la Taula 12 es resumeixen dades resultants dels progressos i evolucions que s'han fet en els diferents àmbits de l'enfocament OH a DE, tot i que en l'àmbit del medi ambient encara no s'han aplicat mesures concretes dirigides a solucionar l'impacte i no se'n tenen resultats, a part de en recerca [110]. També es presenta un resum de les diferents mesures o accions iniciades en els diferents àmbits segons els objectius de l'OMS (Taula 13), tot i que no s'ha trobat informació en l'objectiu (5) Nous medicaments, eines diagnòstiques, vacunes i altres intervencions, les activitats de finançament de projectes en salut humana s'han inclòs per

l'objectiu de recerca. Destaca la disponibilitat de sistemes de vigilància i projectes de recerca en tots els àmbits, prenent accions en l'enfocament OH, però no es destaquen les mesures concretes en els PAN en altres objectius, com en optimitzar l'ús, mencionant-se breument un sistema de comparació per detectar usos per sobre de la mitjana en granges, en que cal una visita amb el veterinari per buscar la font del problema quan sorgeix.

Taula 12. Resultats progressos en l'enfocament OH amb mesures aplicades a DE (Elaboració pròpia, Font: [110, 124, 134])

HUMANA	ANIMAL	VEGETAL I MEDI AMBIENT
Taxes de MRSA des de 2011 ↓ constant fins arribar al 12.8%. Taxes d'E. coli ESBL-productores han augmentat contínuament els últims anys i han arribat al 15% de les soques E. coli detectades a pacients d'UCI i al 7.5% en pacients en tractaments ambulatoris. La proporció d'AB prescrits a pacients hospitalitzats es troba entre 5-20% de tots els prescrits en medicina humana. El projecte SARI mostra que retornant les dades de prescripció als metges, es pot aconseguir una ↓ del 30% en l'ús d'AB. El consum en pacients ambulatoris s'ha mantingut estable des de 2007 però augmenta la proporció d'AB d'ampli espectre en el total del consum. Estudis mostren que els doctors prescriuen AB en el 80% d'infeccions de tracte respiratori tot i que generalment son causades per virus.	Recentment s'han detectat ↑ bacteries multi-resistents que poden transmetre's a humans en bestiar i mascotes. ↓ Quantitat d'AB en ús veterinari (l'any 2013 les farmacèutiques van entregar 250 tones menys d'AB que al 2011) Tot i que ↑ l'ús de fluoroquinolones (importància en medicina humana; al 2013 4t més que al 2011). Les penicil·lines i tetraciclins es donen mes freqüentment, les substàncies actives antigues predominen en veterinària.	Resultats dels projectes en recerca: Base de dades <i>Pharmaceuticals in the environment</i> (2015), iniciats projectes de recerca: HyReKa i TransRisk

Taula 13. Resum accions preses a Alemanya en els diferents àmbits de l'enfocament OH a Alemanya segons publicacions 2018-2019. Estructurat segons els objectius OMS (Elaboració pròpia. Fonts: [110, 124, 134]).

Obj. OMS:	(1) Comunicació, educació i entrenament	(2) Vigilància i recerca	(3) Sanejament, higiene i mesures preventives efectives	(4) Optimització ús dels AM en salut humana i animal
Salut humana	- Xarxes de cooperació entre actors rellevants d'una regió - Establiment programa capacitatí addicional en administració d'AB	- Establiment vigilància de les RAM (ARS) - GERMAP - Finançament de projectes prioritaris en RAM i infeccions nosocomials (2017-2019) i al consorci "InfectControl2020"	- Programa de Promoció de la Higiene, prevenció malalties infeccioses (2013-2019) - Implementar Llei Protecció de la Infecció (2014)	N.D.
Salut animal	N.D.	- Registre central de quantitat d'AM d'ús veterinari - GERM-Vet	N.D.	Sistema comparatiu del consum AB respecte mitjana i avís de consulta a veterinari.
Medi Amb.	N.D.	- Projectes de recerca TransRisk (2011-2014, BMBF) i HyReKA1 (2016-2019, BMBF) i recollida de dades per part UBA	N.D.	N.D.

4.3 Dinamarca.

DK és un país que va iniciar la presa de mesures en la gestió de les RAM abans de 1995, i ha estat al capdavant d'aquesta gestió fins i tot en la prohibició d'usos d'alguns AM abans que es prenguessin les decisions a nivell de la UE [135]. Es destaca que la vigilància i les regulacions del DANMAP establert pel govern Danès al 1995 són crucials per assegurar un desenvolupament sostenible, que té com a objectius la vigilància del consum d'AM per

aliments animals i humans, la incidència de RAM aïllades en aquests aliments i en productes d'origen animal, estudiar les associacions entre aquest consum i les RAM, i identificar-ne les rutes de transmissió i la direcció a seguir en recerca científica [13, 136]. Aquest sistema de vigilància inclou patògens humans i animals, ja que les RAM s'originen per l'ús d'AM en reservoris d'aquests i la transmissió zoonòtica fa que es comprometi el tractament en infeccions en humans posteriorment [136].

En referència al report DANMAP del 2011 i la informació científica sobre la soca ST398 MR de MRSA, es destaquen en [13] els augments en els casos de MRSA i soques bacterianes ESBL en les granges porcines daneses. En resposta, el MAP va presentar un pla per contenir aquests casos, incloent l'obligació de crear i aplicar una prevenció de la transmissió a les granges i aturar el tractament rutinari tractant només els animals malalts amb AB [13, 137, 138]. En el cas de DK, el sector de la ramaderia té molt pes, més de la meitat de la seva àrea és gestionada per aquest sector, la major producció (en kg) és en carn de porc i llet [139].

DANMAP ha demostrat ser un sistema de vigilància robust i important per entendre les RAM i respondre quan és necessari gestionar l'ús dels AM, sent baix i estant ben regulat en humans i animals per l'alimentació en comparació amb la UE i la resta del món [13, 139]. Amb l'enfocament OH, es manté un ús dels AB de forma responsable pels grangers en comparació amb els últims anys, l'ús total en la producció porcina ha estat estable [13, 137]. El DVFA utilitza el sistema "Yellow Card" per assegurar el consum d'AB anual en el llindar establert, les explotacions que sobrepassen el llindar de consum reben un avís (targeta groga), i es segueixen mesures de control, sancions i assessorament per corregir l'ús excessiu d'AM (Fig. 6), rebre la "targeta vermella" obliga a implementar iniciatives específiques o reduir la densitat d'explotació, i totes aquestes mesures van acompanyades de quotes a abonar juntament amb el cost de les inspeccions [140, 141]. Aquesta iniciativa

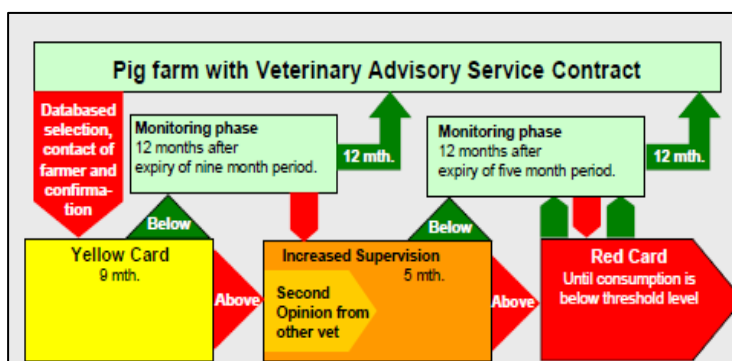


Fig. 6 Esquema explicatiu del funcionament del sistema "Yellow Card" (Font: [140])

es va aplicar al 2010 i es va associar a una reducció del 20% en ús d'AB els anys posteriors, els objectius establerts en els períodes aplicats han donat resultats, després d'assolir amb èxit l'objectiu de reducció del

10%, es va establir l'objectiu de 15% pel consum d'AB en explotacions porcines de 2015 a 2018 (Taula 14) [139, 140].

Taula 14. Resultats assolits en relació canvis legislació amb aplicació mètode “Yellow card” en reducció ús AB a DK (Taula d'elaboració pròpia. Fonts: [139, 140])

Període	Canvis	Resultat assolit
2010-2013	Aplicació política <i>Yellow Card</i>	Reducció ús AB 10.2%
2015-2018	Canvi política <i>Yellow Card</i> amb sistema de pesos als AB.	Reducció ús AB 13%

Aquest sistema ha portat a una reducció de l'ús de tetraciclins en porcs i colistina però augmentant l'ús d'altres com les pleuromutilines (Taula 15) [139, 142], que anteriorment al 2010 es van recomanar per tractament d'infeccions rellevants en porcs, i més tard es va reavaluar el risc per l'emergència de RAM en elements genètics mòbils en *S. aureus*, incloent MRSA CC398 en porcs tractats amb aquests AM [142, 143], tot i que s'ha considerat baixa la probabilitat d'exposició [142]. Amb això s'han generat canvis al sistema “Yellow Card” utilitzant pesos de diferents classes d'AB depenent de la classificació per importància, de manera que l'ús de segons quin AB fa arribar abans al límit permès [142], el que s'ha observat és que els canvis en la legislació del sistema *Yellow Card* han tingut un major impacte, aquests canvis han promogut la reducció d'ús d'AM en granges de porcs (Taula 14) demostrant ser una plataforma forta per lluitar contra els reptes emergents [13, 144].

Taula 15. Resultats assolits i progressos a Dinamarca (Elaboració pròpia. Fonts:[122, 139, 142])

HUMANA	ANIMAL	VEGETAL I MEDI AMBIENT
Ús AB 2009-2018: ↓11% en sector primari ↑15% en sector hospitalari Consum AM 2011-2018: ↓18% en sector primari ↑9% en sector hospitalari	Ús AB ↓14% des de 2013. Amb objectius de reducció: ↓ Ús tetraciclins en porcs ↓ Ús colistina, proper a 0 des de 2017 ↑ Ús macròlids, pleuromutilines i aminoglicòsids en deslletats	N.D.
N.D. Resistències <i>Salmonella spp.</i> Tendència ↑ Resistència <i>S. Typhimurium</i> a ampicil·lina i tetraciclins. (2013-2018)	Evolució <i>E. coli</i> hipotèticament ESBL-/AmpC-productora (2015-2018): ↓13%	N.D.

A més del sistema DANMAP, hi ha altres intervencions i mesures implementades com la vigilància de les prescripcions de medicaments veterinaris (VetStat), l'eliminació dels beneficis econòmics per vendes de medicaments als professionals veterinaris, i també mesures en comunicació, p.e. en establir al 2010 el Consell Nacional de l'Antibiòtic, on proposen implementar mesures i es coordinen esforços per la reducció de les RAM i el consum d'AB en humans i animals [114, 135]. Per millorar la coordinació entre països, DK va prendre la iniciativa per la declaració d'establir un grup estratègic OH de col·laboració entre els Escandinaus l'any 2015, i participa activament a nivell de la UE amb el Pla d'Acció en RAM i la xarxa OH [114, 145]. En salut humana s'ha actualitzat el PAN amb objectius

mesurables de reducció del consum d'AB pel període 2017-2020 [146, 147]. El resum de diferents accions preses a DK en el tema de les RAM es resumeix a la Taula 16, on destacar també les mesures en educació i guies per millorar l'ús d'AM i prevenció.

Taula 16. Resum d'accions i mesures preses a DK en els diferents àmbits OH. Estructurat segons 5 objectius OMS (Elaboració pròpia. Fonts: [114, 135, 139, 140, 147]).

Obj. OMS:	(1) Comunicació, educació i entrenament	(2) Vigilància i recerca	(3) Sanejament, higiene i mesures preventives efectives	(4) Optimització ús dels AM en salut humana i animal	(5) Nous med., eines diagnòstic, vacunes i altres int.
Progr. comuns	(2010) "National Antibiotic Council" (des de 2012) Campanyes Nacionals de conscienciació dels AB (2015) Declaració Cooperació Nòrdica en RAM a través enfocament OH (2018) <i>Advisory Committee on Veterinary Medicines</i> , ofereix consell i guia professional, iniciatives i solucions en l'ús d'AM i les RAM, sota visió OH.	Programa DANMAP	N.D.	N.D.	N.D.
Salut animal	Guies actualitzades de tractament per porcs i vedells disponibles des de 1995 (DVFA) Guies per promoure ús prudent AM en gossos, gats i cavalls (DVA)	- Establiment VetStat (2000, DVFA) - Ús de les dades de VetStat en recerca per estudiar l'ús d'AM i l'aparició de RAM.	Implementació de contractes de servei d'assessorament veterinari (VASCs) per promoure estratègies preventives i optimitzar l'ús dels AM.	- "Yellow Card" i establiment objectius de reducció: 10% i 15% en explotacions porcínes - Limitació benefici dels veterinaris per vendes de medicaments - Restricció ús FQ en producció animal (implantat 2002-2003) - Prohibició voluntària de l'ús de cefalosporines en indústria porcina (2010) i bovina (2014)	N.D.
Salut humana	Establiment d'un equip nacional d'aprenentatge i qualitat 2015-2018 dedicat a l'ús racional d'AB.	- (2010) MiBa (Danish Microbiology Database), preparada al 2017 per la vigilància de les RAM a nivell nacional - HAIBA (Hospital Acquired Infection dataBase)	- Actualitzacions de guies nacionals per l'ús d'AB i higiene - Programa de Qualitat i nous objectius nacionals pel sistema de salut, incloses majors taxes de supervivència i millorar la seguretat del pacient reduint les HIA (2016).	- PAN en reducció d'AB en humans (2017) - Seguiment dels metges en l'ús de codis específics per la prescripció d'AB.	Recollida de fons: millorar l'ús d'AB i la prevenció d'infeccions adquirides a l'hospital (Llei de pressupost 2014: 17 milions DKK per fons; Llei de pressupost 2016: 7.5 milions DKK pel fons).

4.4 Regne Unit.

En el cas del UK, s'inclou dins la UE, ja que s'analitza informació anterior al 2020.

A UK es publica l'any 2013 l'estratègia de 5 anys per combatre les RAM amb perspectiva OH, i actualment ja s'ha publicat la segona que engloba els anys 2019-2024, tot i així va ser un dels primers països en establir un PAN contra les RAM l'any 2000 i ha remarcat la seva visió de tenir controlat el problema de les RAM per l'any 2040 mantenint els esforços de l'enfocament OH a nivell global, nacional i local [116, 147, 148]. El pla estratègic 2013-2018 s'organitza en 7 àrees d'actuació presentades posteriorment [148], i al pla 2019-2024 es

centra en 3 formes d'encarar les RAM: reduint la necessitat d'AM i l'exposició inintencionada, optimitzar-ne l'ús i invertir en innovació, subministrament i accés [116].

A la Taula 17, es resumeixen alguns dels avenços detectats [149]. Alguns dels sistemes de seguiment dels que s'inclouen resultats per exemple, és el seguiment de les dades de prescripció d'AB en salut humana a través de l'ESPAUR (*English Surveillance Programme for AM Utilisation and Resistance*) i en l'àmbit veterinari el VARSS (*Veterinary Antimicrobial Resistance and Sales*), i altres com en les campanyes de conscienciació, es troben publicades en l'últim report de 2018-2019 [150, 151]. En relació a la conscienciació en RAM, l'article [152] estudia les barreres en el comportament de grangers i veterinaris a UK en la gestió de les RAM, mostrant que hi ha voluntat però suposa un repte per la seva feina, i que cal crear una identitat de grup per la col·laboració de veterinaris i grangers per assolir aquest objectiu comú, promoure el benestar animal i una administració òptima d'AM.

Taula 17. Resum de progressos i resultats obtinguts en els diferents sectors amb les mesures aplicades a UK 2013-2018. (Elaboració pròpia. Fonts: [122, 149, 150]).

HUMANA	ANIMAL	VEGETAL I MEDI AMBIENT
↓6% l'ús d'AB en humans (2013-2017) Campanyes de conscienciació en l'ús d'AB són efectives → 78% de l'audiència de "Keep antibiotics working" rarament demanen per AB	↓35% l'ús d'AB en animals (2013-2017)	N.D.
Tendència ↓ Resistència <i>Salmonella spp.</i> a ampicil·lina, però ↑ a tetraciclins (2013-2018)	Evolució <i>E. coli</i> hipotèticament ESBL-/AmpC-productora (2015-2018): ↓0.3%	N.D.

UK també és reconegut per la campanya "Antibiotic Guardian" (AG), iniciada al 2014 per Salut Pública d'Anglaterra per encarar les RAM mitjançant un sistema online de compromís dirigit a professionals de salut i la població [115]. S'ha avaluat el coneixement en RAM i el canvi de comportament dels AG a través de qüestionaris per avaluar l'efecte de la campanya i es mostra que és una manera efectiva i de baix cost per comprometre les persones amb el problema de les RAM, mostrant un augment del coneixement, major que en l'enquesta publicada de l'Eurobaròmetre segons l'article [153], i un canvi en el comportament respecte les RAM i expandint la campanya a través d'Europa i en altres llengües [152].

Una mesura aplicada per millorar el problema de les RAM en la prescripció és el desenvolupament del "TARGET Antibiotic toolkit" que proporciona eines de suport per l'ús apropiat dels AB als professionals de l'atenció primària, se n'han creat altres a diferents nivells territorials de UK incloses a la Taula 18 [116,154]. Com a resum, les diferents accions preses per encarar les RAM en els diferents sectors de salut humana, animal i medi ambient es presenten a la Taula 18.

Taula 18. Accions i mesures preses al UK en els diferents àmbits OH segons publicacions 2019. Estructurat segons 5 objectius OMS (Elaboració pròpia. Fonts: [116, 150, 151]).

Objectius OMS:	(1) Comunicació, educació i	(2) Vigilància i recerca	(3) Sanejament, higiene i mesures prevent. efectives	(4) Optimització ús dels AM en salut humana i animal	(5) Nous medicaments, eines diagnòstic, vacunes i altres intervencions
7 Objectius “UK AMR Strategy”	(3) Millorar l’educació professional i el compromís de la població	(5) Millor accés i ús de dades de vigilància (6) Millor identificació i priorització de les necessitats de recerca en RAM	(1) Millorar la prevenció d’infeccions i les pràctiques de control	(2) Optimitzar les pràctiques de prescripció	(4) Desenvolupar nous fàrmacs, tractaments i diagnòstics (7) Reforçar la col·laboració internacional
Progressos comuns	- Campanya OH “Antibiotic Guardian” per comprometre la població en la lluita contra les RAM (2014) i campanya “keep antibiotics working” per millorar el coneixement de les RAM (2017)	- GAMRIF (UK Global AMR Innovation Fund) finança iniciatives de recerca per millorar el coneixement de les RAM. - Per coordinar i prioritzar la resposta en investigació s’estableix el “UK AMR Funders Forum” l’any 2014, identificant 4 temes clau per focalitzar les inversions.	N.D.	N.D.	- Fleming Fund, programa per ajudar en gestió RAM a països de baixos i mitjans ingressos. - UK Aid → ajuda internacional per promoure prevenció i contribuir en finançar vacunacions amb iniciatives internacionals.
Salut humana	- Educació professional i entrenament en higiene de mans i tècniques asèptiques. - TARGET Toolkit, eina útil per professionals, i comprometre pacients i famílies en la reducció d’ús dels AM. - Adaptació categorització dels AB de l’OMS: “AWaRe index from 20th essential medicines list”	- ESPAUR - La plataforma <i>Fingertips</i> de PHE (Public Health England) permet l’accés lliure a les dades d’ús hospitalari i comunitari d’AM.	Regulacions (<i>Health and Social Care Act</i>) i guies en prevenció i control de les infeccions.	- TARGET Toolkit - <i>PrescQIPP Antimicrobial Stewardship Hub</i> , iniciativa per millorar la prescripció en atenció primària a Anglaterra	N.D.
Salut animal	- Curs “Animal Medicines Best Practice training” per l’ús responsable dels AB en granges (2018). - Campanya “Trust your vet” dirigida a propietaris de mascotes (2018)	VARSS	Objectius voluntaris per reduir l’ús d’AB en animals (Octubre 2017)	Desenvolupament de guies i eines per l’ús responsable de fàrmacs veterinaris	N.D.
Medi ambient	N.D.	“Chemicals Investigation Programme Phase 2 (CIP2)” (2015-2020) proporciona coneixements sobre residus d’AB en aigües residuals com a determinants de RAM	N.D.	N.D.	N.D.

És a partir d'aquesta publicació del pla estratègic al 2013 que es crea el pla d'acció local a Cornwall anomenat *Cornwall Antimicrobial Resistance Group* (CARG) l'any 2014, que es creu que és el primer grup amb enfoc OH a UK [155]. Com es menciona en aquest mateix article, hi ha altres grups d'acció local per implementar l'estratègia contra les RAM a Anglaterra (Leeds, Bath i Northeast Somerset), i des de la fundació del CARG es confia en aquest compromís dels líders locals en salut, esperant que puguin ser reconeguts i es garanteixi un finançament. CARG té els objectius dels PAN i suggerits per l'OMS, gestionats i aplicats a Cornwall [155, 156].

5. GESTIÓ DE LES RAM EFTA: Exemples de Suïssa i Noruega.

DK, CH i NW han encapçalat aquesta direcció aconseguint crear sistemes de vigilància robustos amb aquest enfocament OH mitjançant la cooperació de les autoritats de salut humana, agricultura i medi ambient [9]. En aquest apartat es presenten els sistemes OH fora de la UE de CH i NW, que no són EM de la UE però tenen tractats especials amb la UE, col·laboren aportant dades i comprometent-se amb alguns dels objectius i estratègies de la UE, tots dos formen part de l'EFTA i l'espai Schengen, NW forma part de l'Espai Econòmic Europeu (EEE) i CH no és membre de la UE ni de l'EEE però forma part del mercat únic Europeu i manté un vincle fort amb cooperació política, comerç i recerca [157-160].

5.1 Suïssa.

El pla estratègic en RAM adoptat a CH anomenat StAR, segueix l'enfocament OH i s'estructura en 8 camps d'acció (Taula 19) [161-163].

En l'àmbit veterinari, s'han pres mesures en la prohibició per dispensar AB per usos profilàctics en bestiar (2016) i s'ha proporcionat guies de la FSVO per a porcs i vedells en forma de recomanacions pels veterinaris per la prescripció i ús dels AB, com també pel tractament preventiu de vacunació, i preparant-se guies similars per la cria d'animals petits [162]. Per poder analitzar l'ús dels AB en veterinària, a partir del 2019 cal aportar les dades a la base nacional de dades IS ABV, mostrant el context en que s'aplica el tractament, ja que les vendes (registrades des de 2006) no són suficients [162]. La necessitat de millorar el sistema d'aportació de dades es mostra a l'informe de 2018, on s'avalua per primer cop la relació entre el consum d'AB i les RAM en humans i bestiar a nivell nacional, però es detecten limitacions importants en les dades disponibles en ambdós sectors: es necessita

dades més exactes sobre l'ús d'AB en veterinària, i més dades sobre el consum en ambulatoris en medicina humana [163].

Taula 19. Accions preses a per encarar les RAM a Suïssa segons publicacions de 2018-2019. (Elaboració pròpia. Fonts: [161, 162, 164]). (Llegenda: ● progressos comuns, ● salut humana i ● sanitat animal).

Obj. OMS:	(1) Comunicació, educació i entrenament	(2) Vigilància i recerca	(3) Sanejament, higiene i mesures preventives efectives	(4) Optimització ús dels AM en salut humana i animal	(5) Nous med., eines diagnòstic, vacunes i altres int.
StAR	(7) Informació i educació	(1) Vigilància (5) Recerca i desenvolupament	(2) Prevenció	(3) Us apropiat dels AB (4) Control de RAM	(6) Cooperació (8) Condicions generals
Comuns	- Guies i recomanacions a professionals sanitaris i pacients o ramaders. - Campanyes a mitjans de comunicació OH (2018)	Programa de recerca: RAM NRP72	N.D.	N.D.	Institut de Microbiologia a ETH Zurich (grup Julia Vorholt i Jörn Piel) investiga superfícies de plantes (filosfera) □ (2018) Investigacions en <i>Arabidopsis thaliana</i> van donar a conèixer bacteris amb gran potencial per nous AB, ja s'han extret les primeres substàncies AB actives.
Salut animal	N.D.	Base nacional de dades IS ABV	N.D.	- Guies per la prescripció i ús d'AB, i vacunació de la FSVO per porcs, vedells, i animals petits	
Salut humana	N.D.	Sistema NARA anàlisis de mostres biològiques per vigilància de RAM	Cribatge de pacients de admisió a l'hospital	- Guies de tractaments per ajudar a la prescripció - Plataforma <i>online</i>	

En l'àmbit humà hi ha guies de tractaments per donar suport als doctors i ajudar en la prescripció, es poden trobar en una plataforma *online* molt ben estructurada [161], així com l'última informació sobre la situació actual de les RAM [165], fent la informació realment accessible a nivell nacional i local [162]. Per la vigilància de noves resistències el sistema NARA (*National Reference Centre for the Early Detection and Monitoring of Antibacterial Resistance and Resistance Mechanisms*) està en funcionament des de l'any 2017, analitza les mostres biològiques que envien els laboratoris en detectar RAM, permetent conèixer els subtipus i fer un seguiment de la dispersió [162].

En investigació, el programa nacional de recerca en RAM NRP72, seguint també l'enfocament OH, busca identificar noves direccions en la lluita contra la RAM considerant tres aspectes principals: millorar el coneixement sobre com es desenvolupa i es transmet el mecanisme de resistència, desenvolupar tècniques de diagnòstic ràpid i descobrir nous AM, i proposar recomanacions i mesures d'intervenció pels professionals en medicina humana, veterinària i ramaders per l'ús dels AB [164]. Després d'iniciar la seva activitat al 2017, els projectes de recerca que s'estan duent a terme tenen previst acabar l'any 2021 [162, 164]. Molts projectes de recerca es troben en una fase crucial, i cada any se'n sumen nous: 21 en

la 1a crida 2015-2016, 12 en la 2a 2017-2018 [166], i en la 3a reunió celebrada al 2019 van participar 45 projectes de recerca [167].

Pel que fa a la comunicació, l'StAR es basa en 3 pilars: I) comunicació a professionals mitjançant guies, comunicació a pacients o ramaders, i II) al públic general mitjançant informació del govern sobre valor dels AB i III) el problema de les RAM en campanyes als mitjans de comunicació com la iniciada al 2018 seguint un enfocament OH incloent personatges animals, humans i el medi ambient [162, 168]. Per les condicions generals, a l'informe de 2018 del PAN es presenten els factors que influencien permetent la reducció de l'ús d'AB, sent en pacients la informació i en personal mèdic les guies, tests ràpids i programes de gestió d'AM, juntament amb la higiene en hospitals i les vacunacions [162].

5.2 Noruega.

NW destaca en la gestió de les RAM en aquicultura, on es compara que la quantitat d'AM utilitzats per produir 1 tona de salmó en una instal·lació industrial a Noruega era de 4.8g i a Xile de 279g, sent el primer i segon productor d'aquest producte respectivament, al 2010 la producció de Noruega era del 51% i de Xile del 28%, entre els dos cobreixen el 80% de la producció global de salmó [169-171]. Tot i així, segons una publicació del 2011, l'aquicultura contribueix molt poc a l'ús global d'AM a escala nacional a NW, això s'explica per les pràctiques de vacunació, destacades com a efectives també per altra bibliografia [172], aplicades per part de la Organització de Vendes de Cultivadors de Peix i l'Institut Nacional Veterinari en resposta a un pic de l'ús d'AM sobre 1989-1990 i la implicació en inversió governamental en aquesta direcció, així com també es van prendre estratègies per prevenir i reduir la transmissió horitzontal de malalties [173].

Juntament amb NW, DK (explicat anteriorment) i NL amb l'aplicació del sistema de vigilància MARAN al 1999, han estat casos d'estudi demostrant la possibilitat de reduir l'ús dels AM sense reduir la qualitat i seguretat de l'aliment ni tenir un impacte econòmic [169, 174].

L'any 2015 NW publica l'estratègia nacional en RAM sota l'enfocament OH, les mesures que contempla es presenten a la Taula 20 segons els objectius de l'OMS, exceptuant l'objectiu per nous medicaments, diagnòstiques, vacunes i altres intervencions pel que no s'ha trobat cap referència concreta [175]. NW disposa de sistemes de vigilància en humans i animals per les RAM i el consum d'AM, un d'ells és el sistema de vigilància noruec per les malalties infeccioses (MSIS), també els programes NORM i NORM-VET permeten aquest anàlisi del

risc i avaluar les intervencions a través de les dades que recullen, es publica un informe anual amb les dades disponibles, l'últim disponible és el publicat pel 2018 [176, 177].

Taula 20. Mesures i accions incloses en l'estratègia nacional de NW contra les RAM 2015-2020 de Noruega. Estructurat segons els 5 objectius de l'OMS (Elaboració pròpia. Fonts: [175, 178]). (Llegenda: ● progressos comuns, ● salut humana i ● sanitat animal).

Objectius OMS:	(1) Comunicació, educació i entrenament	(2) Vigilància i recerca	(3) Sanejament, higiene i mesures preventives efectives	(4) Optimització ús dels AM en salut humana i animal	(5) Nous med., eines diagnòstic, vacunes i altres int.
<i>National Strategy against AM Resistance 2015-2020</i>	- Millorar el coneixement en professionals de salut humana i sanitat animal amb conferències i guies pràctiques - Millorar el coneixement del públic general, avaluant les campanyes de prevenció d'ús innecessari d'AB	- Millorar el coneixement científic en RAM en entorns humans, indústria alimentària, animals i ambients sentinella - NORM vigilància RAM en salut humana - MSIS per malalties infeccioses - NORM-Vet per vigilància RAM en veterinària i VetReg (2011) per la prescripció d'AM en veterinària	- Control d'infeccions - Prevenció d'infeccions i mesures de control - Vacunació i diagnòstics ràpids - Recollida d'informació del diagnòstic amb la prescripció per estudiar els patrons de prescripció en els registres	- Millorar les pràctiques de prescripció en tots els sectors: - Codis i guies per la prescripció d'AB en medicina humana - Guies de prescripció en veterinària i per biòlegs de medicina aquàtica	N.D.

6. AVENÇOS EN ELS 5 OBJECTIUS ESTRATÈGICS DE L'OMS.

Tots els països descrits presenten haver implementat sistemes en 3 dels 5 objectius estratègics marcats per l'OMS (veure Taula 20)., concretament en: (1) comunicació, educació i entrenament, (2) vigilància i recerca, i (4) optimització de l'ús dels AM en salut humana i animal. Per aquests objectius hi ha informació concreta en tots els PAN dels països estudiats de la UE.

Els objectius (3) sanejament, higiene i mesures preventives i (5) nous medicaments, eines diagnòstiques, vacunes i altres intervencions es presenten accions i mesures tot i que generalment es troben menys descrits en els PAN i documents de progrés dels països estudiats, en els que se'ls dona menys pes tot i no ser menys importants. A continuació es descriu cada un dels objectius individualment presentant les accions que han estat més efectives dels diferents països, resum reflectit en la Taula 20.

Pel que fa a **(1) Comunicació, educació i entrenament**, en tots els casos s'han aplicat mesures per educar i incentivar la millora en l'ús dels AM, tant en salut humana com animal, s'han fet campanyes de sensibilització dirigides al públic general, de les quals cal fer un seguiment i avaluació d'efectivitat per permetre'n la comparació entre països segons la metodologia utilitzada: vídeos en els mitjans de comunicació com en el cas de CH o pòsters en instal·lacions sanitàries com a UK.

Taula 20. Resum comparatiu de les principals mesures i accions aplicades en els 4 països de la UE (ES, DE, DK, UK) en els àmbits de l'enfocament OH. Estructurat segons 5 objectius OMS. (Elaboració pròpia. Fonts: ES [112, 113, 121]; DE [110, 124]; DK [114, 135, 139, 140, 146]; UK [116, 150, 151]) (Llegenda: ● progressos comuns, ● salut humana, ● sanitat animal, ● vegetal i medi ambient)

País i Sistema	Comunicació, educació i entrenament	Vigilància i recerca	Sanejament, higiene i mesures preventives efectives	Optimització ús dels AM en salut animal i humana	Nous medicaments, eines diagnòstiques, vacunes i altres intervencions
ES (PRAN)		Reforç sistemes de vigilància i consensuar indicadors.	Accions per promoure la prevenció i control d'infeccions hospitalàries.	Programes d'optimització de l'ús d'AM en salut humana (PROA) i en salut animal (REDUCE)	Premis PRAN
DE (DART)		Sistemes de vigilància consum AM en medicina humana (GERMAP) i veterinària (GERM-Vet) Projectes de recerca en medi ambient (TransRisk, HyReKa)	Promoció mesures preventives i higiene en medicina humana Llei Protecció de la Infecció (2014)	Sistema comparatiu del consum AB respecte mitjana i avís de consulta a veterinari.	
DK (DANMAP)	Campanyes de conscienciació en ús AB, i grups de cooperació OH	Programa DANMAP (OH) Sistemes de vigilància en veterinària (VetStat) i medicina humana (MiBa i HAIBA)	Guies de tractament i higiene en medicina humana i veterinària Objectius nacionals pel sistema de salut	Sistema "Yellow Card" i objectius de reducció d'AB en explotacions porcínes Limitació benefici dels veterinaris per vendes Prohibició voluntària de l'ús de cefalosporines en porcí i boví - PAN en reducció d'AB en humans i seguiment del compliment de codis en prescripció d'AB	Declaracions de cooperació OH en RAM
UK (UK AMR Strategy)	Campanyes de conscienciació OH → Antibiotic Guardian Educació professional i eines com TARGET Toolkit Curs per l'ús responsable dels AB en granges i campanyes dirigida a propietaris de mascotes	Sistemes de vigilància i indicadors en medicina humana (ESPAUR i Plataforma Fingertips) i vigilància en veterinària (VARSS) Projectes de recerca en medi ambient ("Chemicals Investigation Programme Phase 2 (CIP2)" (2015-2020))	Regulacions i guies en prevenció i control d'infeccions. Objectius voluntaris per reduir l'ús d'AB en animals	Eines per la millora de prescripcions i l'ús d'AM (TARGET Toolkit) - Desenvolupament de guies i eines per l'ús responsable de fàrmacs veterinaris	

Com a èxits en aquest objectiu cal destacar UK, concretament la campanya OH “*Antibiotic Guardian*” que ha assolit realment implicació i compromís fins arribar a estendre’s a altres països com s’ha mencionat anteriorment. També en el cas de UK es menciona específicament campanyes dirigides a propietaris de mascotes, no només fent referència al sector ramader. DK presenta grups de cooperació OH, i CH va dissenyar la campanya de conscienciació del 2018 tenint en compte aquest enfocament, de manera que UK, DK, CH són els països que s’ha trobat realment aquest concepte remarcant per aquest objectiu, fet que caldria tenir en compte en els altres casos.

En relació a l’objectiu **(2) Vigilància i recerca**, ràpidament es van implantar sistemes robustos i eficaços. En tots els països s’ha implantat sistemes de vigilància que permeten la obtenció de dades que permetrà que siguin comparables i controlar les tendències [179], tot i que es segueixen millorant, segons l’OIE, la recollida de dades en AM per ús en animals està en fases inicials i segons l’ESVAC fan falta 3-4 anys per establir una base vàlida en vendes d’AM veterinaris i s’han de tenir en compte molts factors per determinar la gestió i comparacions [180, 181]. Dels estudiats per la UE, destaca DK amb el sistema integrat DANMAP, destacat pel seu funcionament des de 1995 i els resultats positius que ha permès. La vigilància mediambiental, és una àrea sovint oblidada que cal reforçar per tots els països [179], una línia seria la de dissenyar alternatives més verdes per la degradació dels AM al medi, fer anàlisis del risc al medi ambient i l’ús d’aigües residuals per irrigació que puguin contenir-ne residus, així com també trobar mètodes per mesurar els residus d’AM al medi i establir sistemes de vigilància en diferents punts d’aquest [53]. En tots els països els PAN i estratègies aplicades engloben mesures coordinades en salut humana i sanitat animal, només en els més actuals amb visió OH, es menciona la voluntat d’iniciar a tractar de manera directa l’àmbit del medi ambient.

En recerca i desenvolupament destaca el cas de CH, que presenta un programa específic per projectes de recerca. A UK també s’està realitzant un projecte per conèixer els determinants residus AB i RAM al medi ambient fins al 2020 i els tractaments d’aigües residuals [151]. Segons els estudis de recerca fets a DE per HyReKa s’han de prendre mesures preventives i intervencions per minimitzar el risc en els entorns clínics immediats ja que suposen un reservori per bacteris MR, i no posteriorment a les plantes de tractament d’aigües residuals, reduint així les concentracions d’AB [132, 133]. Amb això es vol prevenir

la pressió selectiva i interrompre les cadenes de transmissió a través de les aigües residuals [132, 133]. En recerca, calen col·laboracions intersectorials i cooperació internacional per facilitar estudis ecològics degut a la complexitat de les RAM [179].

En **(3) Sanejament, higiene i mesures preventives**, en tots els països estudiats es menciona la importància de la prevenció d'infeccions en l'entorn de la medicina humana per prevenció de les infeccions relacionades amb assistència sanitària. És important gestionar el problema integrant programes de prevenció que inclouen guies d'higiene de mans i mesures d'aïllament, amb la gestió del diagnòstic, combinats en un model d'ajuda d'administració per donar el suport a l'atenció sanitària [182]. Són d'importància en hospitals, però no en destaca cap en concret en els PAN estudiats, no ha estat una informació destacada per resultats diferencials en els països.

En salut animal, destaca el cas de DK amb els assessoraments veterinaris, en altres països s'encoratja a promoure el benestar dels animals tot i que en els PAN no s'especifiquin programes concrets. El sanejament, millora de programes nutricionals, i la immunització són molts importants per reduir l'ús d'AB, p.e. la colistina, així com també les guies o material educatiu per veterinaris i grangers per la gestió de les malalties [183]. En aquicultura programes de bioseguretat que inclouen prevenir l'entrada de vectors de malalties i la neteja prèvia d'equipaments utilitzats són importants per reduir el risc de malalties i conseqüentment l'ús d'AM [184]. Les vacunes són una mesura preventiva molt útil en aquest sector, fet destacat en el cas del salmó a NW per la importància del sector [185].

L'objectiu **(4) Optimització d'ús dels AM en salut animal i humana**, es presenten guies i regulacions restrictives amb mesures de penalització que han demostrat la seva efectivitat. En salut humana, l'existència de guies de tractament i optimització de l'ús dels AM són reconegudes en importància per tots els països, tot i que no en tots els casos han estat específicament mencionades en els PAN. En la literatura es destaca la importància dels programes de gestió i administració dels AM en les instal·lacions sanitàries, on són prescrits i administrats, i s'han de mantenir en el temps per assegurar la seva efectivitat [186]. Les guies d'ús d'AM són un mètode efectiu per ajudar al diagnòstic i tractament per part dels professionals en prescriure [187], és important que aquestes es revisin i se'n conegui la versió actualitzada, i sigui consensuada nacionalment com es destaca en el cas dels canvis i incerteses en les recomanacions de tractament per *M. genitalium* [188]. Els tests de RAM i

les tècniques diagnòstiques poden ajudar a optimitzar la prescripció i decidir el tractament adequat [188], és útil conèixer les dades epidemiològiques de RAM regionals per predir el tractament empíric més efectiu [189]. En salut animal també cal confirmar el diagnòstic i realitzar tests de sensibilitat als AM, estudiat en el cas d'infeccions per *E. coli* en porcs [190]. En producció animal s'ha comprovat que els mètodes que utilitzen incentius apropiats (p.e. sancions econòmiques) són els més efectius per aconseguir un canvi, com el sistema *Yellow Card* a DK, i retirar el benefici econòmic de les vendes d'AB als veterinaris. I tal i com es mostra en el cas de l'aqüicultura a NW, una implicació de la indústria i les autoritats en ajudar en alternatives, facilita que es canviïn les mètodes de funcionament, passant a aplicar més vacunacions i reduint l'ús d'AM. Una combinació d'aquests dos factors en les estratègies mostra un gran potencial per reduir ràpidament aquests usos dels AM. ES també presenta programes específics que s'estan implementant (PROA i REDUCE) tot i que no es tenen resultats concrets d'avaluació.

Per últim, l'objectiu **(5) Nous medicaments, eines diagnòstiques, vacunes i altres intervencions** es troba menys especificat, la informació trobada pels diferents països és sobretot focalitzada en altres intervencions, en relació a projectes de cooperació OH (DK) i finançament per promoure aquesta recerca de noves tècniques i intervencions per encarar el problema de les RAM (Premis PRAN a ES). El desenvolupament d'eines diagnòstiques, sobretot eines POC, és un punt important per poder millorar l'ús dels AM amb el tractament adequat el més aviat possible [68-71], aquest és un punt important a encarar, donada la seva importància, és important facilitar-ho amb finançament i cooperació. Es destaca també la importància d'involucrar els recursos informàtics e-health i m-health, facilitant la comunicació entre professionals clínics i laboratoris, per incloure més informació d'interès [74, 75], i reduir el temps entre diagnòstic i aplicar el tractament, però cal superar barreres com la reticència d'alguns professionals a canviar a aquestes tècniques ràpides [73].

Tots aquests països han implementat l'enfocament OH, però com es pot comprovar encara estan fent correccions, detectant reptes i punts de millora per arribar a poder implementar-los en la seva totalitat. Caldria desenvolupar millors mecanismes de coordinació entre finançadors per assegurar un ús més efectiu dels recursos i donar suport als esforços nacionals, així com també crear un sistema de rendició de comptes i control independent per recollir dades sobre els resultats d'aquests esforços [179].

CONCLUSIONS

Les guies i recomanacions a nivell mundial per part de l'OMS i col·laboració amb FAO i OIE permeten marcar un camí a seguir de manera coordinada pels diferents països. A nivell de la UE, s'ha establert un marc legal comú per promoure l'establiment de PAN amb enfocament OH per part dels EM seguint els objectius de la OMS: I) millorar la conscienciació en RAM i ús apropiat d'AB (p.e. setmana de conscienciació en AB), II) optimitzar l'ús dels AM en salut humana i animal amb els sistemes de vigilància i recomanacions als EM, III) assessorant i aportant recomanacions als EM a través de les institucions europees en base la informació científica existent, i IV) promoure la recerca i la cooperació entre EM.

S'estan prenent mesures per encarar el problema de les RAM i establir sistemes de vigilància en els diferents sectors de salut humana i animal en els diferents països de la UE estudiats amb sistemes de vigilància integrats OH pel control del consum i ús d'AB, establint indicadors mesurables per estudiar el progrés, i regulant el consum i ús d'AM en ramaderia mitjançant sistemes d'avisos, sancions i eliminant factors influents com el benefici dels veterinaris per vendes d'AB a granges.

Els sistemes de gestió de les RAM estudiats han aportat resultats suficients:

- En salut animal reduccions d'ús d'AB en un: 6% (UK), 14% (DK) i 30% (DE i ES).
- En salut humana reduccions de consum d'AB en 7% (ES), 14% (DE), 18% (DK) o 35% (UK) i de tendència de RAM amb reducció en taxes de MRSA a DE i tendències de disminució en indicadors UE.
- En medi ambient iniciant projectes de recerca per prendre mesures per minimitzar el risc d'aparició i dispersió de RAM.
- Mesures transversals, millorant la coordinació intersectorial complint l'objectiu OH.

El sector del medi ambient es troba poc representat en els PAN estudiats, ja que només s'estan iniciant projectes en recerca, a DE i UK, per estudiar el risc i començar a prendre mesures i estratègies concretes, de manera que no s'engloba realment l'enfocament OH, només es menciona projectes de recerca específics en el cas de DE.

Cal assegurar una major implicació en conèixer i iniciar mesures per reduir la presència de residus AM al medi ambient en tots els països estudiats.

BIBLIOGRAFIA

- [1] O' Neil J. Review on Antibiotic resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Heal Wealth Nations [Internet]. 2014;1–16. Disponible a: <https://cutt.ly/rfoJ0kT>
- [2] FAO (Organització de les Nacions Unides per l'Alimentació i l'Agricultura). Resistencia a los antimicrobianos [Internet] [Consulta juny de 2020] Disponible a: <https://cutt.ly/4foZaF9>
- [3] OMS (Organització Mundial de la Salut). Resistencia a los antibióticos [Internet]. [Consulta juny de 2020] Disponible a: <https://cutt.ly/wfoZoom>
- [4] OMS (Organització Mundial de la Salut). Centro de prensa. Resistencia a los antimicrobianos [Internet] [Consulta juny de 2020] Disponible a: <https://cutt.ly/HfoZyLQ>
- [5] Shallcross LJ, Davies SC. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(11):2883–5. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/jac/dku346>
- [6] Oficina Regional per Europa, OMS (Organització Mundial de la Salut). One Health. [Internet] [Consulta juny de 2020] Disponible a: <https://cutt.ly/XfoZrHA>
- [7] Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2014;12(7):465–78. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3270>
- [8] Caniça M, Manageiro V, Abriouel H, Moran-Gilad J, Franz CMAP. Antibiotic resistance in foodborne bacteria. *Trends in Food Science and Technology*. 2019;84:41–44. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.001>
- [9] Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, Jarlier V, Kluytmans J, Laxminarayan R, et al. Antimicrobial resistance: One world, one fight! *Antimicrobial Resistance and Infection Control* [Internet]. 2015;4(1):1–15. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-015-0091-2>
- [10] Resende, J.A., Silva, V.L., Diniz, C.G. Aquatic environments in the One Health context: modulating the antimicrobial resistance phenomenon. [Internet]. *Acta Limnologica Brasiliensia*, 2020;32:e102. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1590/s2179-975x4719>
- [11] Oh YI, Baek JY, Kim SH, Kang BJ, Youn HY. Antimicrobial susceptibility and distribution of multidrug-resistant organisms isolated from environmental surfaces and hands of healthcare workers in a small animal hospital. *Japanese Journal of Veterinary Research*. 2018;66(3):193–202. Disponible a: <https://doi.org/10.14943/jjvr.66.3.193>
- [12] Andersson DI, Hughes D. Evolution of antibiotic resistance at non-lethal drug concentrations. *Drug Resistance Updates* [Internet]. 2012;15(3):162–72. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2012.03.005>
- [13] Reeve-Johnson L. One Health and antimicrobial resistance. *Veterinary Record*. 2017;180(5):125–6. Disponible a: <https://doi.org/10.1136/vr.j546>
- [14] White A, Hughes JM. Critical Importance of a One Health Approach to Antimicrobial Resistance. *Ecohealth* [Internet]. 2019; 16:404–9. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s10393-019-01415-5>
- [15] OMS (Organització Mundial de la Salut). Joint FAO/OIE/WHO AMR flyer. [Internet]. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/QfoL5Jx>
- [16] Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Burden of disease and control challenges in Europe. *Eurosurveillance* 2010;15(41):pii=19688. Disponible a: <https://doi.org/10.2807/ese.15.41.19688-en>
- [17] Balkhy HH, Zowawi HM, Alshamrani MM, Allegranzi B, Srinivasan A, Al-Abdely HM, et al. Antimicrobial resistance: A round table discussion on the “One Health” concept from the Gulf Cooperation Council Countries. Part Two: A focus on Human Health. *Journal of Infection and Public Health*. 2018;11(6):778–83. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.05.008>

- [18] Monnet DL, Suetens C, Earnshaw S, Gagliotti C, Griškevičiene J, Heuer OE, et al. Antimicrobial resistance 2010: Global attention on carbapenemase-producing bacteria. *Eurosurveillance*. 2010;15(46):5–8. Disponible a: <https://doi.org/10.2807/ese.15.46.19719-en>
- [19] ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Infographic: Antibiotic resistance – an increasing threat to human Health. [Internet]. 2018 [Consultat juliol 2020] Disponible a: <https://cutt.ly/ifoCID9>
- [20] Raviglione MC, Lange C, Migliori GB. Preventing and managing antimicrobial resistance: Imperative for chest physicians. *European Respiratory Journal*. 2011;37(5):978–981. Disponible a: <https://doi.org/10.1183/09031936.00003111>
- [21] Park Cyn-Young, Villafuerte J, Abiad A, Narayanan B, Banzon, E, Samson, J, Aftab A, Tayag MC. An Updated Assessment of the Economic Impact of COVID-19. *ADB Briefs*. 2020;(133):1–16. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.22617/BRF200144-2>
- [22] WORLD BANK. Drug Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future [Internet]. 2016 [Consultat juliol 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/4foV0OB>
- [23] WORLD BANK. Para 2050, las infecciones resistentes a los medicamentos podrían causar daños económicos similares a los de la crisis financiera de 2018. [Internet]. 2016 [Consultat juliol 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/kfoBrVZ>
- [24] Jonas O.B., Irwin A., Berthe F.C., Francois, G., Marquez P. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. Executive summary. [Internet]. World Bank Report. 2017. [Consultat juliol 2020] Disponible a: <https://cutt.ly/8foB2rb>
- [25] ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Surveillance Report. [Internet] Stockholm: ECDC; 2019. [Consultat a juliol 2020] Disponible a: <https://cutt.ly/lfoNFhJ>
- [26] FAO (Organització de les Nacions Unides per l’Alimentació i l’Agricultura), OIE (Organització Mundial de Sanitat Animal), OMS (Organització Mundial de la Salut). Monitoring Global Progress on Addressing Antimicrobial Resistance. Analysis Report of the second round of results of AMR country self-assessment survey. [Internet] 2018. [Consultat a juliol de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/Jfo87r3>
- [27] More SJ. European perspectives on efforts to reduce antimicrobial usage in food animal production. *Ir Vet J*. 2020 73(2);1–12. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s13620-019-0154-4>
- [28] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de diciembre de 2018 sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. *Diari Oficial de la Unió Europea*. 7 de gener de 2019. p. 43–167. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>
- [29] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglament (UE) 2019/4 del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de diciembre de 2018 relativo a la fabricación, la comercialización y el uso de piensos medicamentosos, por el que se modifica el Reglamento (CE) nº183/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo y se deroga la Directiva 90/167/CEE del Consejo. *Diari Oficial de la Unió Europea*. 7 de gener de 2019. 1–23. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/4/oj>
- [30] Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. [Internet] *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(18):5649–54. Disponible a: <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- [31] Torres RT, Fernandes J, Carvalho J, Cunha M V., Caetano T, Mendo S, et al. Wild boar as a reservoir of antimicrobial resistance. [Internet]. *Sci Total Environ*. 2020;717:135001. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135001>
- [32] Pollock J, Low AS, McHugh RE, Muwonge A, Stevens MP, Corbishley A, et al. Alternatives to antibiotics in a One Health context and the role genomics can play in reducing antimicrobial use. [Internet] *Clin Microbiol Infect*. 2020. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.02.028>

- [33] Tsiouris V, Georgopoulou I, Batzios C, Pappaioannou N, Ducatelle R, Fortomaris P. High stocking density as a predisposing factor for necrotic enteritis in broiler chicks. [Internet]. *Avian Pathol* 2015;44(2):59–66. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1080/03079457.2014.1000820>
- [34] Gast RK, Guraya R, Jones DR, Anderson KE, Karcher DM. Frequency and duration of fecal shedding of *Salmonella* enteritidis by experimentally infected laying hens housed in enriched colony cages at different stocking densities. [Internet]. *Front Vet Sci*. 2017;4:47. Disponible a: <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00047>
- [35] Zinsstag J, Crumplu L, Winkler MS. Biological threats from a “One Health” perspective. [Internet]. *OIE Rev Sci Tech*. 2017;36(2):671–680. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.20506/rst.36.2.2684>
- [36] Santos L, Ramos F. Antimicrobial resistance in aquaculture : Current knowledge and alternatives to tackle the problem. [Internet]. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018;52(2):135–43. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.010>
- [37] FAO (Organització de les Nacions Unides per l’Alimentació i l’Agricultura). The State of World Fisheries and Aquaculture. Contributing to food security and nutrition for all. [Internet]. Rome 2016. [Consultat juliol de 2020] Disponible a: <http://www.fao.org/3/a-i5555e.pdf>
- [38] Maron DF, Smith TJS, Nachman KE. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. [Internet]. *Globalization and Health*. [Consultat juliol de 2020] 2013;9. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/1744-8603-9-48>
- [39] Done HY, Venkatesan AK, Halden RU. Does the Recent Growth of Aquaculture Create Antibiotic Resistance Threats Different from those Associated with Land Animal Production in Agriculture?. [Internet]. *AAPS J*. [Consultat juliol de 2020]. 2015;17(3):513-524. Disponible a: <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9722-z>
- [40] FAO (Organització de les Nacions Unides per l’Alimentació i l’Agricultura). The State of World Fisheries and Aquaculture. Meeting the sustainable development goals. [Internet]. Rome 2018. [Consultat juliol de 2020] Disponible a: <http://www.fao.org/3/i9540en/i9540en.pdf>
- [41] Brunton LA, Desbois AP, Garza M, Wieland B, Vishnumurthy C, Häsler B, et al. Identifying hotspots for antibiotic resistance emergence and selection, and elucidating pathways to human exposure: Application of a systems-thinking approach to aquaculture systems. [Internet]. 2019;687:1344–1356. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.134>
- [42] BurrIDGE L, Weis JS, Cabello F, Pizarro J, Bostick K. Chemical use in salmon aquaculture: A review of current practices and possible environmental effects. [Internet]. *Aquaculture*. 2010;306(1–4):7–23. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.05.020>
- [43] O’Neill J. editor. Antimicrobials in agriculture and the environment. Reducing unnecessary use and waste. [Internet]. The Review on Antimicrobial Resistance. London. 2015; Disponible a: <https://cutt.ly/MfpaFVn>
- [44] Martínez JL, Coque TM, Baquero F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. [Internet]. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(2):116–123. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3399>
- [45] Coyne R, Hiney M, O’Connor B, Kerry J, Cazabon D, Smith P. Concentration and persistence of oxytetracycline in sediments under a marine salmon farm. [Internet]. *Aquaculture*. 1994;123(1–2):31–42. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(94\)90117-1](https://doi.org/10.1016/0044-8486(94)90117-1)
- [46] Cabello FC, Godfrey HP, Tomova A, Ivanova L, Dölz H, Millanao A, et al. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: Its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. [Internet]. *Environ Microbiol*. 2013;15(7):1917–1942. Disponible a: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12134>
- [47] Houses of Parliament. Antibiotic Resistance in the Environment. [Internet]. *Regne Unit*. 2013; Post Note number 446. [Consultat juliol de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/Ufpa8Kn>

- [48] Devarajan N, La A, Graham ND, Meijer M, Prabakar K, Mubedi JI, et al. Accumulation of Clinically Relevant Antibiotic-Resistance Genes, Bacterial Load, and Metals in Freshwater Lake Sediments in Central Europe. *Environ. Sci. Technol.* 2015;49(11):6528-6537 Disponible a: <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01031>
- [49] Bréchet C, Plantin J, Sauget M, Thouverez M, Talon D, Cholley P, et al. Wastewater Treatment Plants Release Large Amounts of Extended-Spectrum β -Lactamase – Producing *Escherichia coli* Into the Environment. *Clin Infect Dis.* 2014;58(12):1658–1665. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu190>
- [50] Tamhankar AJ, Lundborg CS. Antimicrobials and antimicrobial resistance in the environment and its remediation: A global one health perspective. [Internet]. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23). Disponible a: <https://doi.org/10.3390/ijerph16234614>
- [51] Lundborg CS, Tamhankar AJ. Understanding and changing human behaviour-antibiotic mainstreaming as an approach to facilitate modification of provider and consumer behaviour. [Internet]. *Ups J Med Sci* 2014;119(2):125–133. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.3109/03009734.2014.905664>
- [52] Lundborg CS, Tamhankar AJ. Antibiotic residues in the environment of South East Asia. [Internet]. *BMJ.* 2017;358:42–45. Disponible a: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2440>
- [53] Wang J, He B, Hu X. Human-use antibacterial residues in the natural environment of China: implication for ecopharmacovigilance. [Internet]. *Environ Monit Assess.* 2015;187(6):1–14. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4514-6>
- [54] Purohit MR, Chandran S, Shah H, Diwan V. Antibiotic Resistance in an Indian Rural Community: A ‘One-Health’ Observational Study on Commensal Coliform from Humans, Animals, and Water. [Internet]. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017;14(4). Disponible a: <https://doi.org/10.3390/ijerph14040386>
- [55] Ola K. Antimicrobial resistance of fecal indicators in municipal wastewater treatment plant. [Internet]. *Water Research.* 2010;44(7):5089-5097. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.08.007>
- [56] Schwartz T, Kohnen W, Jansen B, Obst U. Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. [Internet]. *FEMS Microbiol Ecol.* 2003;43(3):325–335. Disponible a: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2003.tb01073.x>
- [57] OMS (Organització Mundial de la Salut). Regional Office for Europe. Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. [Internet]. 2011; [Consultat juliol 2020] Disponible a: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/136454/e94889.pdf
- [58] ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) i EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA first 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. [Internet]. *EFSA Journal* 2015;13(1):1-114. Disponible a: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4006>
- [59] Stewardson A, Renzi G, Pittet D, Reuland EA. Extended-Spectrum β -Lactamase – Producing Enterobacteriaceae in Hospital Food: A Risk Assessment. [Internet]. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(4):375–383. Disponible a: <https://doi.org/10.1086/675609>
- [60] Hawkey PM. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization. [Internet]. *J Hosp Infect* 2015;89(4):241–247. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2015.01.008>
- [61] Enne VI, Personne Y, Grgic L, Gant V. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance. [Internet]. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(3):252–258. Disponible a: <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000042>

- [62] Ulu-kilic A, Alp E, Cevahir F, Tucer B., Demiraslan H, Selçuklu A. Economic evaluation of appropriate duration of antibiotic prophylaxis for prevention of neurosurgical infections in a middle-income country. [Internet]. *Am J Infect Control*. 2015;43(1):44–47. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.09.010>
- [63] Huttner B, Harbarth S, Nathwani D, Study E, Policies A. Success stories of implementation of antimicrobial stewardship : a narrative review. [Internet]. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):954–62. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12803>
- [64] Aly M, Balkhy HH. The prevalence of antimicrobial resistance in clinical isolates from Gulf Corporation Council countries. [Internet]. 2012;1:26. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/2047-2994-1-26>
- [65] Imahara SD, Nathens AB. Antimicrobial strategies in surgical critical care. [Internet]. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(4):286–291. Disponible a: <https://cutt.ly/VfsQb10>
- [66] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. [Internet]. *Chest J* 2002;122(1):262–268. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.1.262>
- [67] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. [Internet]. *Chest J* 1999;115(2):462–74. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.2.462>
- [68] Lung M, Codina G. Molecular diagnosis in HAP/VAP. [Internet]. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(5):487–94. Disponible a: <https://cutt.ly/BfsWa4b>
- [69] Kadlec MW, You D, Liao JC, Wong PK. A Cell Phone-Based Microphotometric System for Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing. [Internet]. *J Lab Autom* 2014;19(3):258–66. Disponible a: <https://doi.org/10.1177/2211068213491095>
- [70] Cummins G. Carbon screen-printed electrodes on ceramic substrates for label-free molecular detection of antibiotic resistance. 2016;1(3) Disponible a: <https://doi.org/10.1002/jin2.16>
- [71] Sadiq ST, Mazzaferri F, Unemo M. Rapid accurate point-of-care tests combining diagnostics and antimicrobial resistance prediction for *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium*. [Internet]. *Sex Transm Infect*. 2017;93(S4):S65–S68. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2016-053072>
- [72] Peeling RW, Boeras DI. Diagnostic Innovation for Antimicrobial Resistance. [Internet]. AMR Control 2016 publicat per The World Alliance Against Antibiotics Resistance (WAAAR). [Consultat 5 d'agost 2020] Disponible a: <http://resistancecontrol.info/diagnostics/diagnostic-innovation-for-antimicrobial-resistance/>
- [73] Tenover FC. The role for rapid molecular diagnostic tests for infectious diseases in precision medicine. [Internet]. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2018;3(1):69–77. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1080/23808993.2018.1425611>
- [74] Patel R, Fang FC. Diagnostic Stewardship: Opportunity for a Laboratory-Infectious Diseases Partnership. [Internet]. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):799–801. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy077>
- [75] Gous N, Boeras DI, Cheng B, Takle J, Cunningham B, Peeling RW. The impact of digital technologies on point-of-care diagnostics in resource-limited settings. [Internet]. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18(4):385–97. Disponible a: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1460205MD68>
- [76] Gómez-Busto F. Infecciones urinarias en residencias de ancianos. [Internet]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007;42(Suppl 1):39–50. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(07\)73586-2](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(07)73586-2)
- [77] OMS (Organització Mundial de la Salut). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. [Internet]. Organització Mundial de la Salut. 2015. [Consultat a juliol de 2020]. Disponible a: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>

- [78] OMS (Organització Mundial de la Salut). Resistencia a los antimicrobianos. Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS). [Internet]. Organització Mundial de la Salut [Consulta juliol de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/zfsOhe1>
- [79] Comissió Europea. EU Action on Antimicrobial Resistance [Internet]. Web oficial de la UE. [Consulta 29 de juny de 2020]. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en
- [80] WHO Anti-Infective Drug Resistance Surveillance and Containment Team. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance [Internet]. World Health Organisation. [Consulta juny de 2020]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66860>
- [81] OMS (Organització Mundial de la Salut). Country progress in the implementation of the global action plan on antimicrobial resistance WHO, FAO and OIE global tripartite data base. [Internet]. Web Organització Mundial de la Salut. Disponible a: <https://cutt.ly/cfsPiVA>
- [82] OMS (Organització Mundial de la Salut). Library of national action plans. [Internet]. Web Organització Mundial de la Salut. Disponible a: <https://cutt.ly/QfsPs8p>
- [83] OMS (Organització Mundial de la Salut). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report. Early implementation 2016-2017. [Internet]. Web Organització Mundial de la Salut. 2018. [Consultat a juny 2020]. Disponible a: <https://www.who.int/glass/reports/en/>
- [84] OMS (Organització Mundial de la Salut). Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report. Early implementation 2020. [Internet]. Web Organització Mundial de la Salut. 2020. [Consulta juny 2020]. Disponible a: <https://www.who.int/glass/reports/en/>
- [85] OMS (Organització Mundial de la Salut). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). Country participation. [Internet]. Web Organització Mundial de la Salut. Disponible a: <https://www.who.int/glass/country-participation/en/>
- [86] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglamento (UE) n°282/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de marzo de 2014 , relativo a la creación de un tercer programa de acción de la Unión en el ámbito de la salud para el período 2014-2020 y por el que se deroga la Decisión n ° 1350/2007/CE. Diari Oficial de la Unió Europea. 21 de març de 2014. p. 1–13. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/282/oj>
- [87] Consell Europeu. Recomendación del Consejo, de 15 de noviembre de 2001, sobre la utilización prudente de los agentes antimicrobianos en la medicina humana. Diari Oficial de les Comunitats Europees. 5 de febrer de 2002. p. 13–16. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reco/2002/77/oj>
- [88] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. Diari Oficial de la Unió Europea. 7 de gener de 2019. p. 43–167. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>
- [89] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglamento (UE) 2019/4 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, relativo a la fabricación, la comercialización y el uso de piensos medicamentosos, por el que se modifica el Reglamento (CE) n.o 183/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo y se deroga la Directiva 90/167/CEE del Consejo. Diari Oficial de la Unió Europea. 7 de gener de 2019. p. 1–23. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/4/oj>
- [90] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, relativo a las enfermedades transmisibles de los animales y por el que se modifican o derogan algunos actos en materia de sanidad animal («Legislación sobre sanidad animal»). Diari Oficial de la Unió Europea. 31 de març de 2016. p. 1–208. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/429/oj>

- [91] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglamento (CE) n° 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2003, sobre los aditivos en la alimentación animal. Diari Oficial de la Unió Europea. 18 d'octubre de 2003. p. 29–43. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2003/1831/oj>
- [92] Consell Europeu. Decisión del Consejo, de 18 de diciembre de 2008 , por la que se rechaza la propuesta anunciada por la Comisión de un Reglamento del Consejo que desarrolla el Reglamento (CE) n o 853/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a la utilización de sustancias antimicrobianas para eliminar la contaminación microbiana de las canales de aves de corral. Diari Oficial de la Unió Europea. 13 de febrer de 2009. p. 13–15. Disponible a: [https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2009/121\(1\)/oj](https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2009/121(1)/oj)
- [93] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglamento (UE) n° 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2012 , relativo a la comercialización y el uso de los biocidas. Diari Oficial de la Unió Europea. 27 de junio de 2012. p. 1–123. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>
- [94] Comissió Europea. Comunicación de la Comisión — Directrices de la UE sobre la utilización prudente de antimicrobianos en medicina. Diari Oficial de la Unió Europea. 1 de julio de 2017. p. 1–12. Disponible a: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52017XC0701(01))
- [95] Parlament Europeu, Consell Europeu. Directiva 2003/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 17 de noviembre de 2003, sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos y por la que se modifica la Decisión 90/424/CEE del Consejo y se deroga la Directiva 92/117/CEE del Consejo. Diari Oficial de la Unió Europea. 12 de diciembre de 2003. p. 31–40. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2003/99/oj>
- [96] Comissió Europea. Decisión de Ejecución de la Comisión, de 12 de noviembre de 2013 , sobre el seguimiento y la notificación de la resistencia de las bacterias zoonóticas y comensales a los antibióticos. Diari Oficial de la Unió Europea. 14 de noviembre de 2013. p. 26–39. Disponible a: https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2013/652/oj
- [97] Parlament Europeu, Consell Europeu. Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Diari Oficial de la Unió Europea. 30 d'abril de 2004. p. 1–33. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>
- [98] Comissió Europea. Comunicación de la Comisión — Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en la medicina veterinaria. Diari Oficial de la Unió Europea. 11 de septiembre de 2015. p. 7–26. Disponible a: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52015XC0911\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52015XC0911(01))
- [99] Comissió Europea. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo. Plan de acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas (COM/2011/0748 final). Diari Oficial de la Unió Europea. 15 de novembre de 2011. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1598474749374&uri=CELEX:52011DC0748>
- [100] Comissió Europea. Comunicación de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo. Plan de Acción europeo «Una sola salud» para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos (COM/2017/0339 final). Diari Oficial de la Unió Europea. . 29 de juny de 2017. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:52017DC0339>
- [101] Comissió Europea. Comunicación de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo. Comunicación de la Comisión relativa a una estrategia comunitaria contra la resistencia a los antimicrobianos (COM/2001/0333 final Volumen I). Diari Oficial de la Unió Europea. 20 de juny de 2001. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1598475008371&uri=CELEX:52001DC0333>
- [102] National Transposition measures communicated by the Member States concerning Directive 2003/99/CE of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic

- agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC [Internet]. EUR-Lex. Web oficial de la UE. [Consulta agost 2020]. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/NIM/?uri=CELEX:32003L0099>
- [103] Comissió Europea. Reglamentos, directives y otros actos legislativos. [Internet]. Web oficial de la UE. [Consulta agost 2020]. Disponible a: https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_es
- [104] Comisión Europea. Segundo Informe de la Comisión al Consejo basado en los informes de los Estados Miembros relativos a la aplicación de la Recomendación 2002/77/CE del Consejo sobre la utilización prudente de los agentes antimicrobianos en medicina. [Internet]. Brussel·les 9 d'abril de 2010;88(2):73–77. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010DC0141&qid=1593338181345&from=EN>
- [105] Comissió Europea. Third report on implementation of the Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. [Internet]. Official Journal of the European Communities 2016;77(EC). Disponible a: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_projects_3rd-report-councilrecprudent.pdf
- [106] Comissió Europea. Antimicrobial Resistance. Open Public Consultation on possible activities under a 'Commission Communication on a One Health Action Plan to suport Member States in the fights against Antimicrobial Resistance (AMR)'. [Internet]. Web oficial de la UE. [Consulta juliol de 2020]. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/amr/consultations/consultation_20170123_amr-new-action-plan_en
- [107] Comissió Europea. Resistencias bacterianas: actuación de la Unión Europea. [Internet]. EUR-Lex. Web oficial de la UE. [Consulta 15 juliol de 2020]. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=LEGISSUM:sp0018>
- [108] Consell Europeu. Conclusiones del Consejo sobre los próximos pasos para hacer de la UE una región modelo en materia de buenas prácticas en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos. Diari Oficial de la Unió Europea. 25 de junio de 2019. p. 1–7. Disponible a: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52019XG0625\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52019XG0625(01))
- [109] Consell Europeu. Conclusiones del Consejo sobre los próximos pasos para combatir la resistencia a los antimicrobianos en el marco del planteamiento «Una sola salud». Diari Oficial de la Unió Europea. 23 de julio de 2016. p. 26–30. Disponible a: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52016XG0723\(02\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52016XG0723(02))
- [110] BMG, BMELV, BMBF. Avoiding antibiotic resistance. DART 2020. Fourth interim report 2019. [Internet]. The Federal Government. Berlin. 2019. Disponible a: <https://cutt.ly/vfsFtAR>
- [111] BMG, BMELV, BMBF. DART 2020. Fighting antibiotic resistance for the good of both humans and animals. [Internet]. The Federal Government. Berlin. 2015;37. Disponible a: <https://cutt.ly/sfsFbyF>
- [112] AEMPS (Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris). Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021. [Internet]. 2019;37. Disponible a: <https://cutt.ly/OfsGru4>
- [113] AEMPS (Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris). Plan estrategico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos. [Internet]. Última Edició 2015. Disponible a: <https://cutt.ly/kfsGxNm>
- [114] Denmark Ministry of Environment and Food and Ministry of Health. One Health Strategy Against Antibiotic Resistance. [Internet]. 2017;10. Disponible a: <https://cutt.ly/8fsGF8q>
- [115] Newitt, S.; Oloyede, O.; Puleston, R.; Hopkins, S.; Ashiru-Oredope, D. Demographic, Knowledge and Impact Analysis of 57,627 Antibiotic Guardians Who Have Pledged to Contribute to Tackling Antimicrobial Resistance. [Internet]. Antibiotics 2019;8(1):21. Disponible a: <https://doi.org/10.3390/antibiotics8010021>

- [116] Global and Public Health Group Emergency Preparedness and Health Protection Policy Directorate. Tackling antimicrobial resistance 2019-2024 [Internet]. HM Government. 2019. Disponible a: <https://cutt.ly/zfsHDSH>
- [117] Comissió Europea. Progress report 2017 EU AMR Action Plan - Last update: Q2 2019. [Internet]. 2019;24. [Consultat 15 agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/zfsH2nL>
- [118] EMA, EFSA. EMA and EFSA Joint 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 (RONAFA). [Internet]. EFSA J. 2017;15(1):4666. Disponible a: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4666>
- [119] Aarestrup F. Get pigs off antibiotics. [Internet]. Nature. 2012;486:465–466. Disponible a: <https://doi.org/10.1038/486465a>
- [120] Plan Nacional Resistencia Antibióticos. [Internet]. Barcelona. 2020. [Consulta agost 2020]. Disponible a: <http://resistenciaantibioticos.es/es>
- [121] Lamas Díaz MJ, AEMPS. El futuro de la lucha frente a la resistència en España: PRAN 2019-2021. [Internet]. Presentat al XXVI Congrés de la SEMG a Santiago de Compostela. 2019. Disponible a: <https://slideplayer.es/slide/17344936/>
- [122] EFSA (European Food Safety Authority). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. [Internet]. EFSA J 2020;18(3). Disponible a: <https://cutt.ly/nfsJ3RG>
- [123] BMG, BMELV, BMBF. DART, German Antimicrobial Resistance Strategy. [Internet]. Berlin. 2008. Disponible a: <https://cutt.ly/kfsK2J3>
- [124] UBA (German Environment Agency). Antibiotics and antibiotic resistance in the environment. Background, challenges and options for action. [Internet]. Web UBA. 2018. Disponible a: <https://cutt.ly/BfsLybq>
- [125] Abu Sin M, Nahrgang S, Ziegelmann A, Clarici A, Matz S, Tenhagen BA, et al. [Global and national strategies against antibiotic resistance]. [Internet]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforsch, Gesundheitsschutz 2018;61(5):507–514. Disponible a: <https://europepmc.org/article/med/29589040>
- [126] Noll I, Schweickert B, Tenhagen BA, Käsbohrer A. [Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in human and veterinary medicine: An overview of established national surveillance systems in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61(5):522-532. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29633033/>
- [127] BMJV (Ministeri Federal de Justícia i Protecció al consumidor Alemany). Llei del comerç de Medicaments (AMG ACT). [Internet]. [Consultat agost de 2020]. Disponible a: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html
- [128] BMJV (Ministeri Federal de Justícia i Protecció al consumidor Alemany). Ordenança sobre farmàcies veterinàries (TÄHAV ACT) Requisit d'antibiograma. [Internet]. [Consultat agost de 2020]. Disponible a: https://www.gesetze-im-internet.de/t_hav/_12c.html
- [129] UBA (German Environment Agency). [Internet]. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/gfsLbtt>
- [130] UBA (German Environment Agency). Database – Pharmaceuticals in the environment. [Internet]. UBA. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/hfsLRI7>
- [131] HyReKA Publicaciones. [Internet]. Web HyReKa.[Consulta agost de 2020]. Disponible a: <http://www.hyreka.net/index.php?page=publikationen>
- [132] Voigt AM, Faerber HA, Wilbring G, Skutlarek D, Felder C, Mahn R, et al. The occurrence of antimicrobial substances in toilet, sink and shower drainpipes of clinical units: A neglected source of antibiotic residues.

- [Internet]. Int J Hyg Environ Health 2019;222(3):455–467. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.12.013>
- [133] Sib E, Voigt AM, Wilbring G, Schreiber C, Faerber HA, Skutlarek D, et al. Antibiotic resistant bacteria and resistance genes in biofilms in clinical wastewater networks. [Internet]. Int J Hyg Environ Health 2019;222(4):655–662. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.03.006>
- [134] BMG, BMELV, BMBF. DART 2020. 2nd Interim Report 2017. [Internet]. The Federal Government. 2017. Disponible a: <https://cutt.ly/AfsL19D>
- [135] Andersen VD, Hald T. Interventions Aimed at Reducing Antimicrobial Usage and Resistance in Production Animals in Denmark. [Internet]. NAM Perspectives. 2017;7(7). Disponible a: <https://cutt.ly/cfdRuYc>
- [136] DTU (Technical University of Denmark), Statens Serum Institut. About DANMAP. [Internet]. Octubre 2018. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://www.danmap.org/about-danmap>
- [137] Agersø Y, Hasman H, Cavaco LM, Pedersen K, Aarestrup FM. Study of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Danish pigs at slaughter and in imported retail meat reveals a novel MRSA type in slaughter pigs. [Internet]. Vet Microbiol 2012;157(1–2):246–250. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.023>
- [138] DVFA (Danish Veterinary and Food Administration). Prepared by the MRSA expert group. MRSA risk assessment [Internet]. 2014. 46 p. Disponible a: <https://cutt.ly/8fdTsrj>
- [139] DTU (Technical University of Denmark), Statens Serum Institut. DANMAP 2018 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark [Internet]. 2018. 176p. Disponible a: <https://cutt.ly/UfdYocf>
- [140] Ministry of Environment and Food of Denmark. Special provisions for the reduction of the consumption of antibiotics in pig holdings (the yellow card initiative). [Internet]. 2017;2009:1–5. Disponible a: <https://cutt.ly/ofdYARu>
- [141] IACG (UN Interagency Coordination Group). Meeting the Challenge of Antimicrobial Resistance: From Communication to Collective Action. [Internet]. 2018. 32p. Disponible a: <https://cutt.ly/jfdY0yT>
- [142] Alban L, Ellis-Iversen J, Andreasen M, Dahl J, Sönksen UW. Assessment of the risk to public health due to use of antimicrobials in pigs-An example of pleuromutilins in Denmark. [Internet]. Front Vet Sci. 2017;4. Disponible a: <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00074>
- [143] EMA (Agència Europea del Medicament). Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. [Internet]. J Vet Pharmacol Ther 2013. Disponible a: <https://cutt.ly/ufdInLA>
- [144] Lopes Antunes AC, Jensen VF. Close to a Decade of Decrease in Antimicrobial Usage in Danish Pig Production–Evaluating the Effect of the Yellow Card Scheme. [Internet]. Front Vet Sci 2020;7:1–11. Disponible a: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00109>
- [145] Nordic Co-operation. Declaration on Antimicrobial resistance through a Oen Health perspective. [Internet]. 2015. Disponible a: <https://cutt.ly/LfdIF30>
- [146] Danish Ministry of Health. National Action Plan on Antibiotics in human healthcare. Three measurable goals for a reduction of antibiotic consumption towards 2020. [Internet]. 2017. 24 p. Disponible a: <https://cutt.ly/lfdORvR>
- [147] UK Government. Antimicrobial Resistance. [Internet]. GOV.UK 2019. [Consultat agost 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/jfdPpnR>
- [148] Department of Health, Department for Environment Food and Rural Affairs. UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018. [Internet]. Dep Heal Dep Environ Food Rural Aff 2013;43. Disponible a: <https://cutt.ly/afdP8SR>

- [149] HM Government. UK One Health Report: Joint report on antibiotic use and antibiotic resistance, 2013-2017. Executive summary. [Internet]. UK. 2019. Disponible a: <https://cutt.ly/lfdAaSn>
- [150] Public Health England. English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR). Report 2018-2019. [Internet]. 2019. Disponible a: <https://cutt.ly/lfidAncx>
- [151] HM Government. UK One Health Report: Joint report on antibiotic use, sales and resistance, 2013-2017 [Internet]. UK. 2019. Disponible a: <https://cutt.ly/EfdAKQq>
- [152] Golding SE, Ogden J, Higgins HM. Shared goals, different barriers: A qualitative study of UK veterinarians' and farmers' beliefs about antimicrobial resistance and stewardship. *Front Vet Sci* 2019;6:1–17. Disponible a: <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00132>
- [153] Newitt S, Anthierens S, Coenen S, Lo Fo Wong D, Salvi C, Puleston R, et al. Expansion of the “Antibiotic Guardian” one health behavioural campaign across Europe to tackle antibiotic resistance: Pilot phase and analysis of AMR knowledge. [Internet]. *Eur J Public Health* 2018;28(3):437–439. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx239>
- [154] Royal College of General Practitioners. TARGET Antibiotic Toolkit. [Internet]. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/LfdSxD>
- [155] Powell N, Davidson I, Yelling P, Collinson A, Pollard A, Johnson L, et al. Developing a local antimicrobial resistance action plan: the Cornwall One Health Antimicrobial Resistance Group. [Internet]. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(9):2661–5. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx164>
- [156] Specialist Pharmacy Service. Cornwall Antimicrobial Resistance Group (CARG). [Internet]. UK. Abril 2019. [Consultat a agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/YfdSVmY>
- [157] EFTA (European Free Trade Association). European Economic Area (EEA)/Relations with the EU. [Internet]. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://www.efta.int/eea>
- [158] Unió Europea. Norway and the EU. [Internet]. Web Oficial de la Unió Europea. 2016. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/EfdDII6>
- [159] Government of Norway. European policy. [Internet]. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/AfdDQvk>
- [160] Unió Europea. Switzerland and the EU. [Internet]. Web Oficial de la Unió Europea. 2016. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/UfdDOBK>
- [161] SSI (Swiss Society for Infectious Diseases). Guidelines. [Internet]. [Consultat agost de 2020]. Disponible a: <https://ssi.guidelines.ch/>
- [162] Federal Office of Public Health (POPH), Federal Food Safety and Veterinary Office (FSVO), Federal Office for Agriculture (FOAG), Federal Office for the Environment (FOEN). Strategy on Antibiotic Resistance (StAR). 2018 Report. [Internet]. 2018. Disponible a: <https://www.star.admin.ch/star/en/home.html>
- [163] Federal Office of Public Health (POPH), Federal Food Safety and Veterinary Office (FSVO). Swiss Antibiotic Resistance Report 2018. [Internet]. 2018. Disponible a: <http://www.nfp72.ch/en/Pages/Home.aspx>
- [164] Antimicrobial Resistance National Research Programme. 72NRP. [Internet]. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <http://www.nfp72.ch/en>
- [165] Infect. Infect by anresis.ch [Internet]. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://www.infect.info/>
- [166] National Research Programme NRP 72, Swiss National Science Foundation (SNSF). Antimicrobial Resistance. Portrait of the National Research Programme (NRP 72). [Internet]. 2019. p. 50. Disponible a: <https://cutt.ly/VfdHXWf>

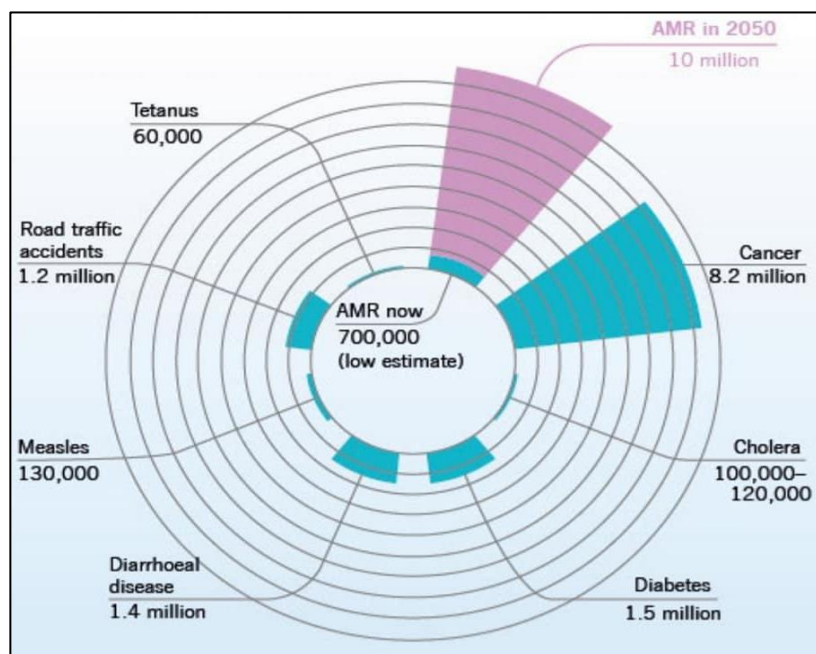
- [167] National Research Programme NRP 72. 3rd programme meeting of NRP 72: focus on implementation. [Internet]. 2019. [Consulta 18 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/yfdH2vC>
- [168] Federal Office of Public Health (POPH). "Antibiotics: Use wisely, take precisely". [Internet]. 2018. [Consulta 18 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://cutt.ly/lfdJq53>
- [169] Santos, L., Ramos, F. Antimicrobial resistance in aquaculture: Current knowledge and alternatives to tackle the problem [Internet]. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018;52:(2)135-143. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.010>
- [170] Cabello, F., Godfrey, H., Buschmann, A., Dölz, H. Aquaculture as yet another environmental Gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance [Internet]. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):E127-E133. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00100-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00100-6)
- [171] Asche, F., Roll, K., Sandvold, H., Sorving, A., Zhang, D. Salmon aquaculture: larger companies and increased production [Internet]. *Aquaculture Economics & Management*. 2013;17(3):322-339. Disponible a: <https://doi.org/10.1080/13657305.2013.812156>
- [172] Burrige, L., Weis, J., Cabello, J., Pizarro, J., Bostick, K. Chemical use in salmon aquaculture: A review of current practices and posible environmental effects [Internet]. *Aquaculture*. 2010;306(1-4):7-23. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.05.020>
- [173] Midtlyng, P., Grave, K., Horsberg, T. What has been done to minimize the use of antibacterial and atiparasitic drugs in Norwegian aquaculture? [Internet]. *Aquaculture Research*. 2011;42(s1):28-34. Disponible a: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2109.2010.02726.x>
- [174] Cogliani, C., Goossens, H., Greko, C. Restricting Antimicrobial Use in Food Animals: Lessons from Europe [Internet]. *Microbe*. 2011;6:6. Disponible a: <https://cutt.ly/GfdZcD4>
- [175] Norwegian Ministry of Health and Care Services. National Strategy against Antibiotic Resistance 2015–2020. [Internet]. 2015. Disponible a: <https://cutt.ly/EfdZN78>
- [176] NIPH (Norwegian Institute of Public Health). Antibiotic resistance in Norway. [Internet]. 2017. [Consultat agost de 2020]. Disponible a: <https://www.fhi.no/en/op/hin/infectious-diseases/antibiotic-resistance-in-norway---p/>
- [177] Norwegian Veterinary Insitute. NORM-VET reports. [Internet]. [Consulta agost de 2020]. Disponible a: <https://www.vetinst.no/en/surveillance-programmes/norm-norm-vet-report>
- [178] NIPH (Norwegian Institute of Public Health). Norwegian Surveillance System for Antimicrobial Drug Resistance (NORM). [Internet]. [Consultat agost de 2020]. Disponible a: <https://www.fhi.no/en/hn/health-registries/norm/>
- [179] Ogawa, V., Shah, C., Hughes, J., King, L. Prioritizing a One Health Approach in the Immediate Fight Against Antimicrobial Resistance [Internet]. *Eco Health*. 2018;16:410-413. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s10393-018-1325-6>
- [180] Góchez, D., Raicek, M., Ferreira, J., Jeannin, M., Moulin, G., Erlacher-Vindel, E. OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals: Methods Used [Internet]. *Frontiers in Veterinary Science*. 2019;6:317 Disponible a: <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00317>
- [181] Agencia Europea del Medicament (EMA). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017: Trends from 2010-2017. [Internet]. (EMA/294674/2019). 2019. Disponible a: <https://cutt.ly/8fdCL2A>
- [182] Dik, J.W., Poelmann, R., Friedrich, A. W., Panday, P., Lo-Ten-Foe, J., van Assen, S., Van Gemert-Pijnen, J., Niesters, H., Hendrix, R., Sinha, B. An integrated stewardship model: antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID) [Internet]. *Future Microbiol*. 2015;11(1):93-102. Disponible a: <https://jcm.asm.org/content/55/11/3306>

- [183] Rhouma, M., Beaudry, F., Thériault, W., Letellier, A., Colistin in Pig Production: Chemistry, Mechanism of Antibacterial Action, Microbial Resistance Emergence, and One Health Perspectives [Internet]. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1789. Disponible a: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01789>
- [184] Yanong RPE. Biosecurity in Aquaculture, Part 3: Ponds. [Internet]. *South Reg Aquac Cent* 2013;(4712):1–11. Disponible a: <https://cutt.ly/8fdVdZZ>
- [185] Herinksson, P., Rico, A., Troell, M., Klinger, D., Buschmann, A., Saksida, S., Chadag, M., Zhang, W. Unpacking factors influencing antimicrobial use in global aquaculture and their implication for management: a review from a systems perspective [Internet]. *Sustain Sci*. 2018;13(4):1105-1120. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s11625-017-0511-8>
- [186] Friedman, N. Antimicrobial Stewardship: The Need to Cover All Bases [Internet]. *Antibiotics*. 2013;2(3):400-418. Disponible a: <https://doi.org/10.3390/antibiotics2030400>
- [187] Sandoe J, Howard P, Olusoga A, Warburton K. Development of a web-based antimicrobial resource to improve antimicrobial prescribing - a two year review. [Internet]. *J Infect* 2011;63(6):e97. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.04.165>
- [188] Sethi, S., Zaman, K., Jain, N. Mycoplasma genitalium infections: current treatment options and resistance issues [Internet]. *Infection and Drug Resistance*. 2017;10:283-292. Disponible a: <https://doi.org/10.2147/IDR.S105469>
- [189] Hübner, C., Hübner, N.O., Wegner, C., Flessa, S. Impact on different diagnostic technologies for MRSA admission screening in hospitals – a decision tree análisis [Internet]. *Antimicrobial resistance & infection control*. 2015;4:50. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0093-0>
- [190] Luppi, A. Swine enteric colibacillosis: diagnosis, therapy and antimicrobial resistance [Internet]. *Porcine Health Management*. 2017;3:16. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s40813-017-0063-4>
- [191] Comissió Europea. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo y al Comité económico y social Europeo. Enfoque estratégico de la Unión Europea en materia de productos farmacéuticos en el medio ambiente.(COM(2019)128final). [Internet]. Web oficial de la UE. 11 de març de 2019. [Consulta juliol de 2020]. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1598476515145&uri=CELEX:52019DC0128>
- [192] Comissió Europea. Evaluation of the Action Plan against the rising threats from antimicrobial resistance. [Internet]. Comissió Europea. 24 octubre de 2016. SWD(2016)347final. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_evaluation_2011-16_evaluation-action-plan.pdf

ANNEX

• FIGURES

Fig. 1. Gràfic comparatiu de l'estimació de morts anuals atribuïbles a diferents causes i extrapolació de les morts atribuïbles a les RAM al 2050 (Font: [1]).



• TAULES

Taula 1. Iniciatives en RAM liderades per la OMS (Font: pàgina web de l'OMS [2, 12]).

Iniciatives en RAM liderades per la OMS
- Setmana Mundial de conscienciació sobre l'ús dels AB
- Sistema Mundial de Vigilància de la resistència als AM
- Associació Mundial per la investigació i desenvolupament d'AB
- Grup de coordinació interinstitucional sobre la resistència als AM

Taula 3. Resum de referències de la legislació Europea en salut humana, animal, vegetal i medi ambient

(Fonts: [86, 89, 94, 97]).

REF. LEGISLACIÓ UE		MESURA A APLICAR PELS EM
Recomanació del Consell 2002/77/CE		- Garantir existència i aplicació d'estratègies per l'ús prudent dels AM: reforçar els sistemes de vigilància, aplicar mesures de control i prevenció per l'ús, limitar la propagació de malalties transmissibles - Promoure educació i formació de professionals sanitaris en RAM + Informar la població sobre la importància de l'ús prudent dels AM - Cooperació per desenvolupar indicadors, la seva avaluació i la comunicació en iniciatives d'investigació
Reglament (CE) 726/2004		- Creació EMA - Regulacions per l'autorització de medicaments per la salut humana i medicaments veterinaris.
Reglament (UE) n°282/2014, 3r programa acció Unió en l'àmbit salut 2014-2020		- Garantir disponibilitat AB eficaços i millorar l'ús prudent d'aquests - Millorar mètodes d'anàlisi per detectar i prevenir RAM i la connexió en xarxa dels actors dels àmbits sanitari, veterinari en la resposta a les RAM - ↓Pràctiques que ↑Resistència en hospitals, promoure prevenció i mesures higièniques pel control de les infeccions - ↓Pes infeccions resistents i infeccions associades a l'atenció sanitària
Directrius 2017/C212/01		- Destaca la responsabilitat dels governs nacionals, regionals i locals d'aplicar i donar suport a polítiques i actuacions per garantir aquest ús prudent dels AM: aportant reglamentació en comercialització, autorització, prescripció, seguiment i vigilància i accions educatives per l'ús prudent dels AM en medicina. - Detalla les responsabilitats dels centres assistencials, professionals sanitaris com microbiòlegs, infectòlegs, prescriptors, farmacèutics, infermers, especialistes en control d'infecció, pacients i població, així com també col·legis professionals i societats científiques i finançadors, indústries farmacèutiques, de proves diagnòstiques i la col·laboració internacional en l'ús prudent dels AM en medicina.

Taula 4. Resum de referències de la legislació Europea en sanitat animal (Fonts: [88-91, 95, 96, 98,]).

REF. LEGISLACIÓ UE	MESURA A APLICAR PELS EM
Directiva (UE) 2003/99/CE	- Assegurar la vigilància de les zoonosis, agents zoonòtics i la RAM associada per avaluar tendències i fonts pertinents. - Els EM asseguraran la recollida, anàlisi i publicació d'aquestes dades assegurant que siguin comparables, sobre l'aparició en agents zoonòtics i en altres que puguin suposar una amenaça a la salut pública. S'assegurarà informació en <i>Salmonella spp.</i>, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>C. coli</i>, en boví, porcí, aus de corral, i animals d'origen animal. - Es remetrà la informació anualment per elaborar informes de tendències i les fonts segons la informació recopilada.
Reglament (CE) n°1831/2003	- Es fa referència al dictamen 28 maig 1999 on es reconeix que l'ús d'AM com a promotors de creixement s'han d'eliminar - Fa referència al dictamen 10-11 maig 2001 on es reconeix que cal un període de temps per substituir els AM per productes alternatius, ja que una acció precipitada podria tenir repercussions en la sanitat animal. - Els antibiòtics que no siguin coccidiostàtics o histomonostats no s'autoritzaran com a additius per alimentació animal. Es prohibeix els promotors de creixement a partir de 1/1/2006.
Decisió 2013/652/UE	- Estableix les normes a seguir pels EM per la vigilància i notificació harmonitzades de les RAM d'acord amb la Directiva 2003/99/CE - Aporta requisits tècnics pel mostreig, anàlisis i seguiment, així com la comunicació i notificació de la informació per els estudis de tendències de les RAM
Directrius 2015/C99/04	- Principis per l'ús prudent d'AM en animals i estableixen mesures a tenir en compte pels EM en el desenvolupament, la vigilància i l'aplicació d'estratègies nacionals per combatre les RAM. - Descriu fets a tenir en compte en l'ús d'AM, inclosos d'importància crítica i a través de pinsos i aigua, i defineix les diferents parts responsables. - Prevenió de malalties i reducció de la necessitat d'ús d'AM en diferents espècies animals
Reglament (UE) 2016/429	- Els microorganismes amb RAM han de ser tractats com a malalties transmissibles, per tant entren dins de l'àmbit d'aplicació d'aquest Reglament. - S'estableixen normes per la prevenció i control de malalties en animals transmissibles a les persones, tenint en compte les RAM, regulant la prioritització i categorització, la detecció i notificació, així com vigilància i programes d'erradicació, conscienciació, autorització d'establiments de tracte animal (transport, reproducció, productes d'origen animal), entrada i exportació de la UE, desplaçaments d'animals de companyia entre EM o fora UE i mesures d'emergència en relació a situacions de malaltia. - Els veterinaris tindran un paper actiu, desenvolupant la seva funció, en la conscienciació de les RAM i les seves conseqüències. - Els professionals que treballen amb animals hauran de tenir coneixements adequats sobre les RAM i les seves conseqüències.
Reglament (UE) 2019/6	- Sol·licitud d'autorització de comercialització d'un medicament veterinari ha d'incloure informació sobre mesures de mitigació d'aparició de RAM en l'ús del medicament i es podrà demanar la realització d'estudis post-autorització per garantir la relació benefici-risc positiva. Es podrà denegar l'autorització si el risc per la salut pública en cas de desenvolupar RAM supera els beneficis per la salut de l'animal. - En l'expedient d'eficàcia cal aportar els resultats dels estudis incloent probes destinades a estudiar les RAM i s'aportarà protecció de resultats d'assajos clínics que assegurin una reducció de les RAM. - Per la classificació del medicament com a no subjecte a prescripció veterinària cal complir que no hi hagi risc en respecte el desenvolupament de RAM - Indicar condicions especial d'ús incloses les restriccions d'ús d'AM per limitar el risc de RAM. - Es restringeix l'ús de determinats AM que suposin un risc per la salut pública o animal en desenvolupar RAM - Cal que es respecti, per part d'operadors de tercers països, les condicions relatives a les RAM en animals i productes d'animals - No s'ha de permetre la profilaxis o l'ús de pinsos medicamentosos amb AM per millorar el rendiment dels animals i els metafilàctics només s'han de permetre quan hi hagi elevat risc d'infecció
Reglament (UE) 2019/04	- No es distribuïran mostres comercials de pinsos que continguin medicaments AM - El subministrament de pinsos amb AM va subjecte a prescripció, únicament amb previ examen clínic per part d'un veterinari i per una malaltia diagnosticada - No podran ser utilitzats els pinsos amb AM amb fins de profilaxis.

Taula 5. Resum de referències de la legislació Europea en l'àmbit vegetal i medi ambient (Font: [88, 89, 92, 93, 200]).

SECTOR	REF. LEGISLACIÓ UE	MESURA A APLICAR PELS EM
MEDI AMBIENT	Decisió del Consell 2009/121/CE	- Es denega la proposta anunciada per la Comissió d'un Reglament del Consell que desenvolupa el Reglament (CE) nº853/2004 del Parlament Europeu i del Consell en lo relatiu a la utilització de substàncies AM per eliminar la contaminació microbiana de les canals d'aus de corral. - Existeix inquietud des del punt de vista del medi ambient per la possibilitat de disseminar o seleccionar soques resistents, no es pot excloure la possibilitat que l'aprovació de les substàncies porti un augment de les RAM que afecti a la salut humana i es promou la cerca d'una major evidència científica per anàlisi del risc.
	Comunicació de la Comissió [COM(2019) 128 final]	- Destaca la importància i aporta les referències a la base científica per la importància i necessitat d'encarar els riscos ambientals que comporten els medicaments i obtenir mesures de reducció d'aquests. - Aporta un enfocament estratègic en compliment legal, amb propostes de mesures a prendre per la UE i EM per encarar aquests impactes ambientals de les substàncies farmacèutiques.
	Reglament (UE) 2019/04	- S'ha d'indicar a l'etiqueta l'amenaça pel medi ambient que suposa una eliminació incorrecta, podent contribuir a les RAM
	Reglament (UE) 2019/6	- Es necessita un anàlisi del risc pel medi ambient per l'autorització de comercialització de medicaments veterinaris, tenint en compte l'avaluació benefici-risc
VEGETAL	Reglament (UE) nº528/2012	- En l'autorització de biocides cal garantir que, si s'utilitzen com s'indica, no tenen efectes inacceptables sobre l'organisme objectiu, com l'aparició de resistències. - En cas de contenir una substància activa candidata a substitució, es farà una avaluació comparativa que tindrà en compte si la diversitat química de les substàncies actives és apropiada per reduir al mínim l'aparició de RAM en l'organisme nociu objectiu. - És obligatori notificar les dades que indiquin el potencial d'aparició de resistències degut a la substància activa. - Un cop autoritzat, no es pot negar l'accés a la informació relativa a la capacitat de provocar resistències per part del biocida.

Taula 7. Resultats avaluació pla acció RAM 2011-2016 (Elaboració pròpia. Fonts:[107,192])

Resultats avaluació pla acció RAM 2011-2016	Dades
Les activitats de seguiment i vigilància han millorat considerablement	Des de 2012, ECDC s'encarrega de col·lecció dades RAM: EARS-Net, HAI-Net, FDW-Net.
La venda d'AB per ús veterinari ha caigut en total en la UE des de 2011	Van disminuir al llarg del període 2011-2013 i continuen amb nivells elevats de variació entre EM de la UE.
Les vendes d'AB per humans s'han estabilitzat	Consum d'AM comunitari s'ha mantingut estable el període 2009-2012, en el sector hospitalari durant 2007-2012 i en l'atenció de llarga estada durant 2010-2013.
S'han aconseguit importants avenços en investigació i innovació	- 2012-2015: 5 nous AB amb noves substàncies autoritzades per procediments centralitzats - 2012, Iniciativa Medicina Innovadora: "New Drugs for Bad Bugs" - 2014-2024, IMI2 per seguir amb els avenços anteriors, per desenvolupar nous agents per combatre les infeccions per bacteries RAM. - Febrer 2015, un dels primers premis H2020 "Millor ús dels AB" per desenvolupar eines diagnòstiques per pacients en tracte respiratori superior. - Juny 2015, nou instrument per finançar investigacions per malalties infeccioses "InnovFin ID", esperant que accelerin el procés per proveir medicaments innovadors i vacunes.
La CE va donar suport a les autoritats nacionals per fomentar les bones pràctiques als serveis de salut pública i animal	N.D.
Les propostes legislatives respecte la medicina veterinària i els pinsos medicamentosos de 2014, i una nova legislació sobre sanitat animal (publicada al 2013 i adoptada al 2016) poden ajudar a fer front a les RAM	- Es va decidir ampliar la base legal de la recollida de dades i harmonitzar les dades recollides i la manera de recollir-les entre els EM. La proposta legislativa sobre medicaments veterinaris reforça una base legal per a la recollida de dades sobre els AM. - El Reglament de salut animal, adoptat el març de 2016, proporciona una base legal per a la vigilància i el seguiment de l'aparició de patògens no zoonòtics en animals. - La decisió 2013/652/UE sobre el monitoratge i la notificació de RAM, ha ampliat la cobertura i l'abast (per exemple, espècies i substàncies) de les dades recollides en bacteris zoonòtics i comensals en animals de producció alimentària i determinats aliments. Com a resultat les dades són més específiques i fàcils de comparar entre els EM i diferents sectors, amb major abast de seguiment.
El Pla d'acció ha estat un símbol del compromís polític de la UE i ha estimulat accions als països de la UE	N.D.

Taula 8. Passos per fer de la UE una regió de bones pràctiques en RAM (2019) (Font: [115])

Inclouen, pels EM, garantir:
- que disposen d'un PAN d'acord amb l'enfocament OH - s'assignen recursos suficients per la presa d'accions - es reforça l'aplicació de la legislació en RAM - es reforça la prevenció i control d'infeccions en humans i animals - establir objectius nacionals mesurables - reforçar la coordinació intersectorial en respondre a amenaces transfrontereres - iniciar activitats d'informació en RAM i prevenció i control d'infeccions per professionals sanitaris, prioritant la seva formació, i també per pacients, famílies i el públic general

Taula 15. Camps d'acció del pla estratègic OH de les RAM a Suïssa i mesures implementades en cadascun (Font: [162]).

Camps d'acció	Mesures implementades
Vigilància	Seguiment integral (humana, animal i agricultura 2016-2020) → obligació d'introduir les prescripcions de tractaments col·lectius i de transmetre les dades en tractaments individuals Laboratoris de referència i garantia de qualitat (humana i animal 2016-2020) → Creació (desembre 2016) del sistema NARA, i en funcionament des de principis 2017 per la Unitat de Microbiologia Mèdica i Molecular de l'Universitat de Fribourg. Proves normalitzades i dirigides (humana 2017-2020, i animal 2016-2020)
Prevenió	Proves de laboratori orientades a la pràctica (humana 2017-2020, i animal 2016-2020) Promoció de la vacunació (Humana 2017-2020, i animal 2018-2020) → Guies publicades en vacunació de porcs, i desenvolupant els principis bàsics en cria de vedells per incorporar a les guies Millors procediments d'explotació en la cria d'animals (Animal i agricultura 2016-2020) Mesures de suport per promoure la salut animal (Animal i agricultura 2016-2020) i Assessorament als ramaders (Animal i agricultura 2016-2020) Instal·lacions de recerca i producció (medi ambient 2016-2020)
Ús apropiat dels AB	Guies de prescripció (Humana i animal, 2016-2020) Restriccions (Humana 16-19 i mesura implementada al 2019, animal 16-20, i en agricultura s'implementa una mesura al 2016) Expertesa (Humana 18-19, i animal 16-20) Consum d'AB per sobre de la mitjana (Humana 19-20, animal i agricultura 16-20)
Control de la resistència	Prevenió de la introducció i dispersió de resistència (Humana 17-19 i mesura implementada al 2019, i agricultura 16-20) → Examinar pacients en l'admissió, disponibilitat de directrius en com fer els frotis en l'admissió. Prevenió dirigida i control de brots (humana 17-19 i mesura implementada al 2019, i agricultura 16-20) Cadena alimentària (animal i agricultura, 2016-2020) Instal·lacions de purificació d'aigües residuals (medi ambient 2016-2020)
Recerca i desenvolupament	Plataforma interdisciplinària (humana, animal i medi ambient, 2016-2020) Principis bàsics per a fems, sòl i aigua de les granges (agricultura 2017-2020) Mètodes diagnòstics (Humana 2017-2020) i Transport de bens i persones (humana i animal, 2016-2020)
Cooperació	Òrgan de coordinació intersectorial (Humana, animal i agricultura, 2017-2020), consultiu expert (Humana, animal i agricultura, 2016-2020), Reforçament de la participació dels grups d'interès (Humana i animal 2017-2020, i agricultura 2016-2020), i Xarxa amb altres països (Humana, animal i agricultura, 2016-2020) i Suport als països en desenvolupament (Humana, animal i agricultura, 2016-2020)
Informació i educació	Informació pública (Humana, animal i agricultura 2016-2020) Sensibilització entre les parts afectades (Humana, animal i agricultura 2016-2020) Formació bàsica i posterior (Humana 2017-2020, i animal 2016-2020)
Condicions generals	Mecanismes de mercat i sistemes d'incentius (Humana 2017-2018, i agricultura 2017-2020) Condicions generals per als estudis (Humana i animal 2018-2020) Millorar la disponibilitat d'AB (Humana i animal 2016-2020) Reforçar l'aplicació (Humana i animal 2016-2020) Programa per fomentar l'ús adequat dels AB (Humana 2016-2018, i aplicació mesura 2019)