



ANTIBIOTICO-RESISTENZA

L'impegno dei veterinari della sanità pubblica in un problema mondiale

PAOLA ROMAGNOLI¹, BENIAMINO CENCI GOGA², ANTONIO SORICE³¹Servizio Veterinario - ASL Roma A, Vice Presidente SIMeVeP²Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università di Perugia³Servizio Veterinario - ASL di Bergamo e SIMeVeP

A partire dall'introduzione della penicillina nei primi decenni del secolo scorso, i medicinali antimicrobici, tra i quali gli antibiotici, hanno rivestito un ruolo essenziale nel trattamento di varie malattie nell'uomo e negli animali.

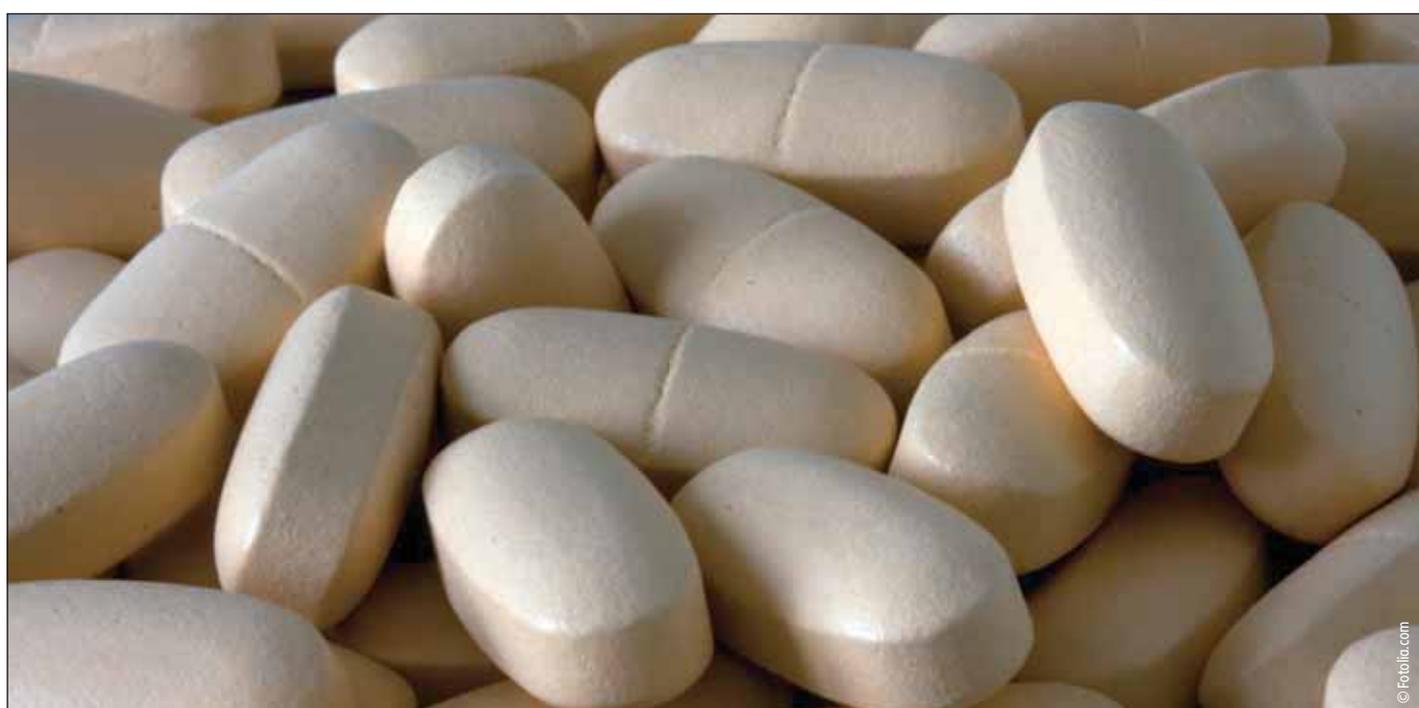
Nel secolo scorso hanno contribuito significativamente ad abbattere la mortalità dovuta alle malattie infettive quali polmoniti, tubercolosi, malaria, e oggi sono fondamentali per ridurre il rischio di complicazioni connesse a interventi medici e chirurgici complessi.

Gli antibiotici sono dunque farmaci preziosi, ma vanno usati correttamente e con equilibrio. Oggi l'efficacia dell'azione di

questi farmaci è gravemente minacciata dal sempre più frequente fenomeno dell'antibiotico-resistenza, ovvero dalla capacità dei microrganismi di resistere all'azione degli antimicrobici.

L'allarme fu lanciato già nel 2001 a Ginevra nell'ambito del congresso WHO sulle strategie da adottare per la lotta all'antibiotico-resistenza, fenomeno già all'epoca ritenuto in costante crescita ed evento allarmante al pari del riscaldamento globale del nostro pianeta.

Avanti di questo passo, con un trend in aumento dell'antibiotico-resistenza e la conseguente riduzione del numero di



antibiotici efficaci, autorevoli esponenti della Sanità mondiale paventano un ritorno all'era pre-antibiotica del 1900, dove si poteva morire per una banale infezione!

Nel 2009 l'EMEA rappresentava che si contavano solamente 15 principi attivi ancora pienamente efficaci contro i batteri patogeni e da più di 20 anni non vengono scoperte nuove classi di antibiotici.

Quanto la situazione sia critica lo conferma la Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 22 ottobre 2013 relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che annovera la resistenza antimicrobica tra le minacce più importanti del terzo millennio. In campo umano, la resistenza agli antibiotici è responsabile di oltre 25.000 decessi l'anno in Europa con costi per la Sanità e il mondo del lavoro di almeno 1,5 miliardi di euro, come da fonte dell'ECDC.

Negli Stati Uniti, secondo l'ultimo rapporto del CDC di Atlanta "Antibiotic resistance Threats, 2013", ogni anno muoiono 23.000 persone a causa di agenti infettivi resistenti, mentre 2 milioni sono colpite da infezioni per un costo sanitario diretto di 20 miliardi di dollari.

I dati emersi dall'indagine Eurobarometro effettuata dall'UE mostrano che ancora molto occorre fare in termini di politiche e strategie che mirino a piani d'intervento congiunti e coordinati, sia nel campo umano sia animale.

L'indagine ha evidenziato che il 35% dei cittadini UE e il 36% dei cittadini italiani ha consumato antibiotici negli ultimi 12 mesi, con una riduzione del 5% rispetto alla ricerca condotta nel 2009; il 22% degli europei e il 14% degli italiani hanno dimostrato di essere davvero informati sulla problematica tanto che il numero degli europei che ha assunto antibiotici in corso di influenza si è ridotto del 2% rispetto al 2009.

Nel 2012 nel nostro Paese il consumo di antibiotici in campo

umano, dispensati in regime di assistenza convenzionata quindi farmaci erogati dal SSN attraverso le farmacie pubbliche e private, si è attestato a 21,1 dosi giornaliere ogni 1.000 abitanti facendo registrare una diminuzione rispetto all'anno precedente del 6,1% con una spesa ridotta del 16,3% rispetto al 2011 che è quindi passata a 11,86 euro *pro capite*.

I consumi estremamente variabili su base regionale, hanno anche qui registrato un gradiente Nord-Sud: la Campania con 31 dosi e la Liguria con 14,3 dosi *pro capite*, sebbene proprio la Regione Campania registri una tendenza alla diminuzione negli ultimi 10 anni a differenza del Piemonte in controtendenza, seppur minima, di un aumento del consumo. Le categorie di antibiotici maggiormente utilizzate in regime di assistenza convenzionata sono state le associazioni di penicilline, i macrolidi, lincosamidi, penicilline ad ampio spettro e le penicilline sensibili alle beta lattamasi.

Con questi dati del rapporto OsMed (Osservatorio sull'uso dei Medicinali) pubblicato da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), il nostro Paese risulta ancora forte consumatore di antibiotici. E che tale sforzo debba essere compiuto lo conferma il dato inquietante relativo all'aumento del tasso di resistenza agli antibiotici registrato in Italia, Spagna, Portogallo, Grecia, Bulgaria, dal 2009 al 2012.

Situazione in Europa

In Europa negli ultimi 4 anni è aumentata la resistenza in due specie di batteri sotto sorveglianza di EARS-Net, sistema di sorveglianza europeo: *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, responsabili di infezioni urinarie, sepsi e infezioni nosocomiali in campo umano, che mostrano un aumento delle percentuali di resistenza alle cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi, spesso resistenze combinate a cui si aggiungono quelle ai carbapenemi.

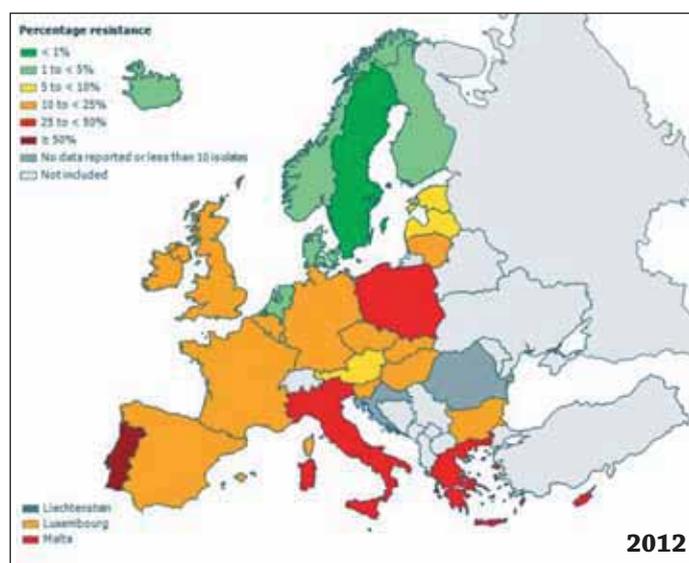
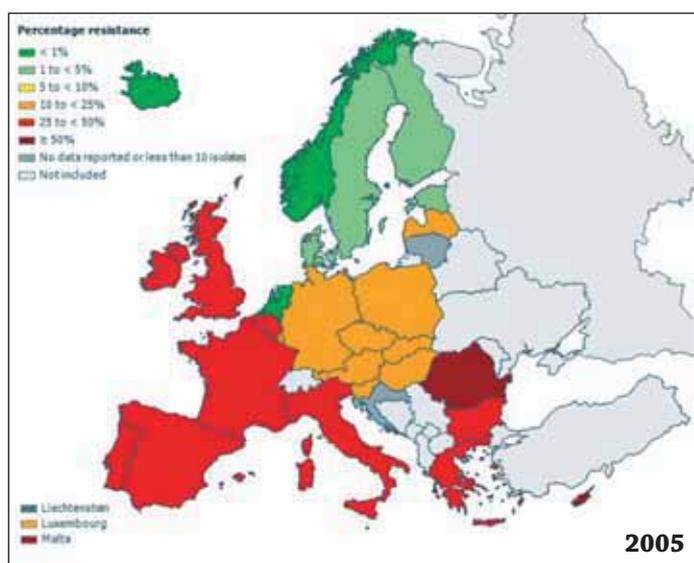


Figura 1. Percentuali di isolati di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente nei Paesi partecipanti (2005 e 2012).

Fonte: EARSS.

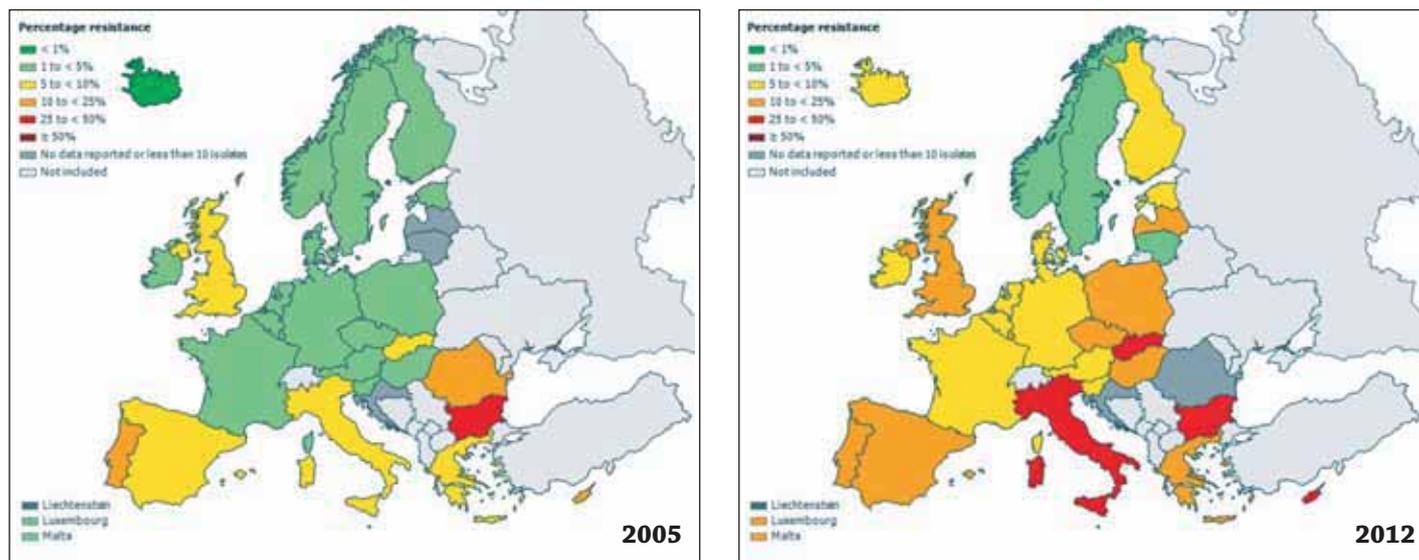


Figura 2. Percentuali di isolati di *Escherichia coli* resistenti alle cefalosporine di terza generazione nei Paesi partecipanti (2005 e 2012).
Fonte: EARSS.

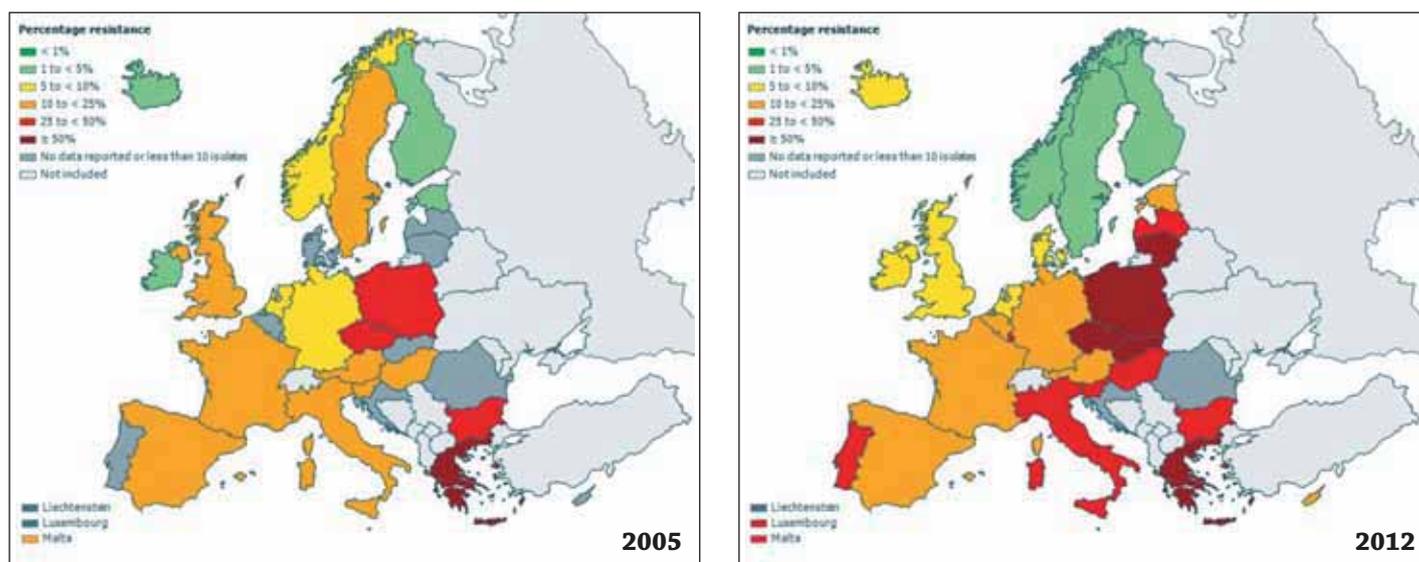


Figura 3. Percentuali di isolati di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai fluorochinoloni nei Paesi partecipanti (2005 e 2012).
Fonte: EARSS.

Per le resistenze ai carbapenemi l'ISS, che monitora il problema antibiotico-resistenza per il nostro Paese e che riversa i propri dati nel sistema EARS-Net, ha segnalato una anomalia del nostro Paese, che risulta secondo alla Grecia, con un 29% di resistenza ai carbapenemi in *Klebsiella pneumoniae* e una persistenza di una alta percentuale del 35% di stafilococchi resistenti alla meticillina (MRSA) a fronte di una diminuzione in molti Paesi europei (figura 1).

Nel nostro Paese si registra anche una alta resistenza dell'*Escherichia coli* alle cefalosporine di terza generazione (figura 2), oltre il 25%, e ai fluorochinoloni, oltre il 40%, classi terapeutiche di antibiotici considerati "Critically important antimicrobials for human medicine" (figura 3).

La resistenza agli antibiotici è maggiore nei Paesi del Sud ed Est Europa, compresa l'Italia.

Il rapporto ECDC sulla sorveglianza della resistenza antimicrobica nel 2011 in Europa ha evidenziato:

- un aumento generalizzato della resistenza antimicrobica nei patogeni gram-negativi posti sotto sorveglianza (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*);
- lo stabilizzarsi, o in alcuni Paesi persino la diminuzione, della frequenza di resistenza nei patogeni gram-positivi (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* ed *Enterococcus faecalis*);
- l'evidenza più allarmante dell'aumento della resistenza antimicrobica proveniente dai dati relativi alla resistenza com-

binata (resistenza a cefalosporine di terza generazione, fluoroquinoloni e aminoglicosidi) in *E. coli* e in *K. pneumoniae*. Oggi si può riportare che per entrambi i patogeni, nel corso degli ultimi quattro anni, si è registrato un trend sensibilmente crescente di resistenza combinata in più di un terzo dei Paesi dichiaranti;

- efficacia degli sforzi compiuti a livello nazionale sul controllo delle infezioni e sul contenimento della resistenza, come dimostrato dai trend per *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA), *S. pneumoniae* resistente agli antibiotici ed enterococchi resistenti agli antibiotici, per i quali in genere la situazione sembrava stabile o persino in via miglioramento in alcuni Paesi.

Effetti dell'antibiotico-resistenza

L'antibiotico-resistenza determina difficoltà fino all'impossibilità a trattare in modo efficace alcune infezioni batteriche, aumentandone il tasso di morbilità e di insuccesso terapeutico, determinando tempi di ospedalizzazione più lunghi e incidendo in maniera negativa sui costi di assistenza sanitaria in campo umano. Come riconosciuto dal CVMP *Committee for medicinal products for veterinary use*, «l'uso responsabile degli antimicrobici in Medicina veterinaria rappresenta un fattore chiave» per minimizzare i rischi legati allo sviluppo e alla diffusione dell'antibiotico-resistenza.

Un recente studio del 2012 svolto in Cina dalla Michigan State University, pubblicato su *Pnas*, rivista ufficiale della US National Academy of Sciences che raccoglie articoli citati nella comunità scientifica, afferma che i "super batteri" hanno la loro incubatrice ideale negli allevamenti di bestiame. I ricercatori hanno rilevato nel letame, suolo e compost di tre grandi allevamenti di maiali in Cina, batteri antibiotico-resistenti anche nei confronti di molecole non utilizzate in tali allevamenti. Concludono affermando che ciò pregiudicherebbe l'efficacia delle terapie antibiotiche nell'uomo a seguito della contaminazione ambientale che ne deriverebbe.

La pressione selettiva di un determinato antibiotico può indurre l'aumento di resistenza anche nei confronti di altri principi attivi della stessa categoria e/o nei confronti di altri antimicrobici di classi differenti, ma che hanno lo stesso sito d'azione.

Le resistenze agli antibiotici nei batteri commensali intestinali degli animali possono essere trasmesse ai commensali intestinali dell'uomo e a batteri che causano malattia nell'uomo, attraverso scambio di materiale genetico, così come microrganismi resistenti causa di zoonosi possono essere trasmessi dall'animale all'uomo per contatto diretto, attraverso il consumo di alimenti di origine animale, per contaminazione ambientale (suolo, acqua, aria) attraverso lo spargimento di letame e urine.

Antibiotico-resistenza e alimenti

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza nell'uomo può essere quindi legato all'assunzione di alimenti di origine animale

provenienti da soggetti portatori di germi antibiotico-resistenti, patogeni e non, che possono colonizzare e/o infettare l'uomo dopo l'ingestione, così come per i prodotti freschi di orticoltura contaminati.

I cibi maggiormente interessati sono le carni di pollame, di suino, di bovino e le uova.

Da uno studio pubblicato nel 2012 da EFSA e ECDC, alcuni batteri zoonosici, *Salmonella* (100.000 casi/anno) e *Campylobacter* (200.000 casi/anno), causa di infezioni alimentari, sono resistenti a più antibiotici (*Campylobacter*-resistente a tetraciclina, ampicillina, ciprofloxacina, stessa resistenza in pollame, suini, bovini).

Da non sottovalutare l'assunzione di residui di antibiotici con gli alimenti provenienti da animali trattati, può indurre la selezione di ceppi antibiotico resistenti nell'uomo.

Antibiotico-resistenza e animali da compagnia

Non va trascurato tutto il settore degli animali da compagnia in considerazione della pressione selettiva ambientale esercitata dalle molecole e metaboliti rilasciati nel terreno, attraverso le deiezioni a seguito di approcci terapeutici e della stessa condivisione di habitat con l'uomo.

La dispersione in ambiente di principi attivi o di loro metaboliti ancora in possesso di attività biologica anche se parziale, può determinare effetti biologici indesiderati diretti, a carico di organismi no-target terrestri (microrganismi, fauna del terreno, insetti, piante) e acquatici (pesci, invertebrati, alghe) e indiretti mediante passaggio nell'acqua di falde, alle diverse specie animali e all'uomo, può portare alla selezione di cloni antibiotico resistenti tra i comuni batteri del terreno: da qui parte una vasta circolazione di resistenza che passa ai vegetali, agli animali e da essi agli alimenti che consumiamo, che autori hanno definito come una catena delle resistenze.

Approccio razionale e globale

La "Prima conferenza globale sull'uso prudente e responsabile degli antibiotici" svoltasi a Parigi nel marzo 2013 e organizzata da OIE, FAO e OMS ha esortato gli Stati ad avere un approccio razionale e globale, che coinvolga tutti coloro che lavorano nel campo della salute animale e che includa nella legislazione veterinaria gli standard OIE relativi agli antibiotici.

La necessità di uno sforzo congiunto e coordinato a livello mondiale che abbracci il campo umano e veterinario secondo un approccio olistico di *One Health - One Medicine - One World*, viene confermato dai dati che emergono dai vari tavoli tecnici operanti a livello mondiale su tale emergenza considerata la vera minaccia del terzo millennio.

D'altronde interventi non coordinati e non strutturati su tutto il territorio a livello mondiale, perderebbero di efficacia e sarebbero di scarsa utilità in un mondo globalizzato in cui i batteri resistenti circolano ovunque dal momento che non conoscono né barriere né confini.

In questa ottica che intende perseguire azioni in modo coor-

dinato per far fronte alla resistenza antimicrobica negli esseri umani e negli animali, vanno le ultime due decisioni della Commissione europea datate 12 novembre 2013.

Una decisione è relativa a un contributo finanziario dell'Unione a favore di 15 nuovi progetti di ricerca, per un contributo totale del bilancio dell'UE pari a 91 milioni di euro. Tali progetti, ai quali prendono parte circa 44 piccole e medie imprese nonché Università e altri Organismi di ricerca, consentiranno lo sviluppo di nuovi agenti antimicrobici o di cure alternative come batteriofagi e vaccini. Essi affronteranno inoltre la resistenza agli antibiotici all'interno della filiera alimentare e analizzeranno le nanotecnologie che potrebbero fornire medicinali antimicrobici.

L'Italia è presente nei seguenti 4 progetti:

- *Ecology from Farm to Fork Of microbial drug Resistance and Transmission* - NL (Coordinator), DE, ES, FR, IT, BE, DK, PL, CH, BG, per circa 9 milioni di euro.

- *Nanotherapeutics for antibiotic resistant emerging bacterial pathogens* - FR (coordinator), NL, UK, ES, PL, DE, BE, NO, IT, per circa 9,6 milioni di euro.

- *Nanotherapeutics to treat antibiotic resistant Gram-negative bacteria caused pneumonia Infections*, ES (coordinator), DK, NL, DE, IT, FR per circa 5,6 milioni di euro.

- *Targeting the HIV-1 Nucleocapsid Protein to fight Antiretroviral Drug Resistance* - IT (coordinator Maurizio Botta, Università degli Studi di Siena), ES, FR 5,7 milioni di euro.

L'altra decisione è di tipo tecnico scientifico a favore di un piano coordinato di controllo per la sorveglianza della resistenza agli antimicrobici negli agenti zoonotici nel 2014 e tende a migliorare il monitoraggio e la vigilanza sul consumo di antimicrobici e sulla resistenza in campo veterinario dei batteri zoonosici e commensali, prevedendo una raccolta armonizzata dei dati sulla resistenza antimicrobica negli animali e negli alimenti. Ciò è importante per la comparabilità dei dati tra Stati membri per il settore umano e veterinario nonché per effettuare una valutazione delle misure adottate.

Tale decisione rimarca la necessità che i piani di sorveglianza messi in atto dai vari Paesi utilizzino metodi di prova standardizzati e convalidati della sensibilità agli antimicrobici e criteri d'interpretazione armonizzati affinché possa essere garantita la comparabilità dei dati e facilitato il confronto dell'incidenza dei casi di AR tra gli Stati membri.

A partire dal 1° gennaio 2014 le attività di monitoraggio riguarderanno la resistenza agli antimicrobici dei seguenti batteri zoonosici e commensali ottenuti da campioni di determinate popolazioni di animali da produzione alimentare e di determinati alimenti:

- *Salmonella* spp.;
- *Campylobacter jejuni* ed *Escherichia coli*;
- *Escherichia coli* (indicatore commensale);
- *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium* (indicatore commensale);

Riguarderà anche *Salmonella* spp. e *E. coli* produttori di:

- beta lattamasi ad ampio spettro (ESBL);
- beta lattamasi AmpC;
- carbapenemasi.

Altresì viene rimarcata la necessità di una stretta cooperazione con i tavoli tecnici creati in seno agli organismi sotto citati, al fine di rafforzare l'analisi e la valutazione dei casi di resistenza antimicrobica negli umani, negli animali e negli alimenti.

Attualmente le forze messe in campo a livello mondiale per la lotta all'AR sono:

- OIE (*World Organisation for Animal Health*): sezione specifica del *Terrestrial Animal Health Code* (area dedicata AR);
- *Codex Alimentarius*: la Commissione ha istituito una *task force* internazionale;

- EMA (*European Medicine Agency*): ha istituito lo *Scientific Advisory group on antimicrobials pool* di esperti;

- EFSA (autorità Europea per la Sicurezza Alimentare): aggrega i dati provenienti dai vari SM sui sistemi di sorveglianza per l'AR in agenti zoonosici (Dir. 2003/99 recepita con D.lgs. 191/2006).

- ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*): agenzia europea nata nel 2005 a Stoccolma a cui fa capo il Sistema europeo di sorveglianza dell'AR (*European antimicrobial resistance surveillance system* - EARSS) che monitora i livelli di AR in 7 microrganismi indicatori responsabili di infezioni umane.

Politiche intraprese e qualche dato

In campo veterinario, l'EMA ha pubblicato il rapporto 2011 sul volume delle vendite di antimicrobici veterinari risultato dal progetto ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*); tale progetto è nato a seguito di una richiesta della Commissione europea di sviluppare un approccio armonizzato per la raccolta e comunicazione dei dati sull'uso di agenti antimicrobici negli animali degli Stati membri.

Nei vari Paesi (20 hanno fornito dati) si è registrato un decremento della vendita di antibiotici dallo 0,4% al 28% e pur considerandolo un dato positivo non può essere confermato quale tendenza sul lungo periodo. Il nostro Paese ha registrato un calo del 13% tra il 2010 e il 2011.

In Svizzera, come segnalato dall'Ufficio Federale di Veterinaria, pur calando la vendita di antibiotici dell'8% nel 2012 rispetto al 2011 e del 21% rispetto al 2008, su un patrimonio zootecnico del -0,4% nei bovini e -2% nei suini, si è registrato un aumento dal 5,6 al 18% nei suini al macello di stafilococchi MRSA e enterobatteri ESBL.

Certo è che la raccolta accurata dei dati sui volumi di vendita per gli animali da produzione alimentare è il primo fondamentale passo per supportare le politiche di monitoraggio volte alla riduzione del rischio lungo la catena alimentare, perché come detto precedentemente, assumere residui di antibiotici con gli alimenti può indurre la selezione di ceppi antibiotico resistenti nell'uomo.

Il rapporto ESVAC revisionato ad ottobre 2013 su quattro anni di monitoraggio effettuata in nove Paesi (Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Paesi Bassi, Norvegia, Svezia, Svizzera e Regno Unito), ha evidenziato che tetraci-

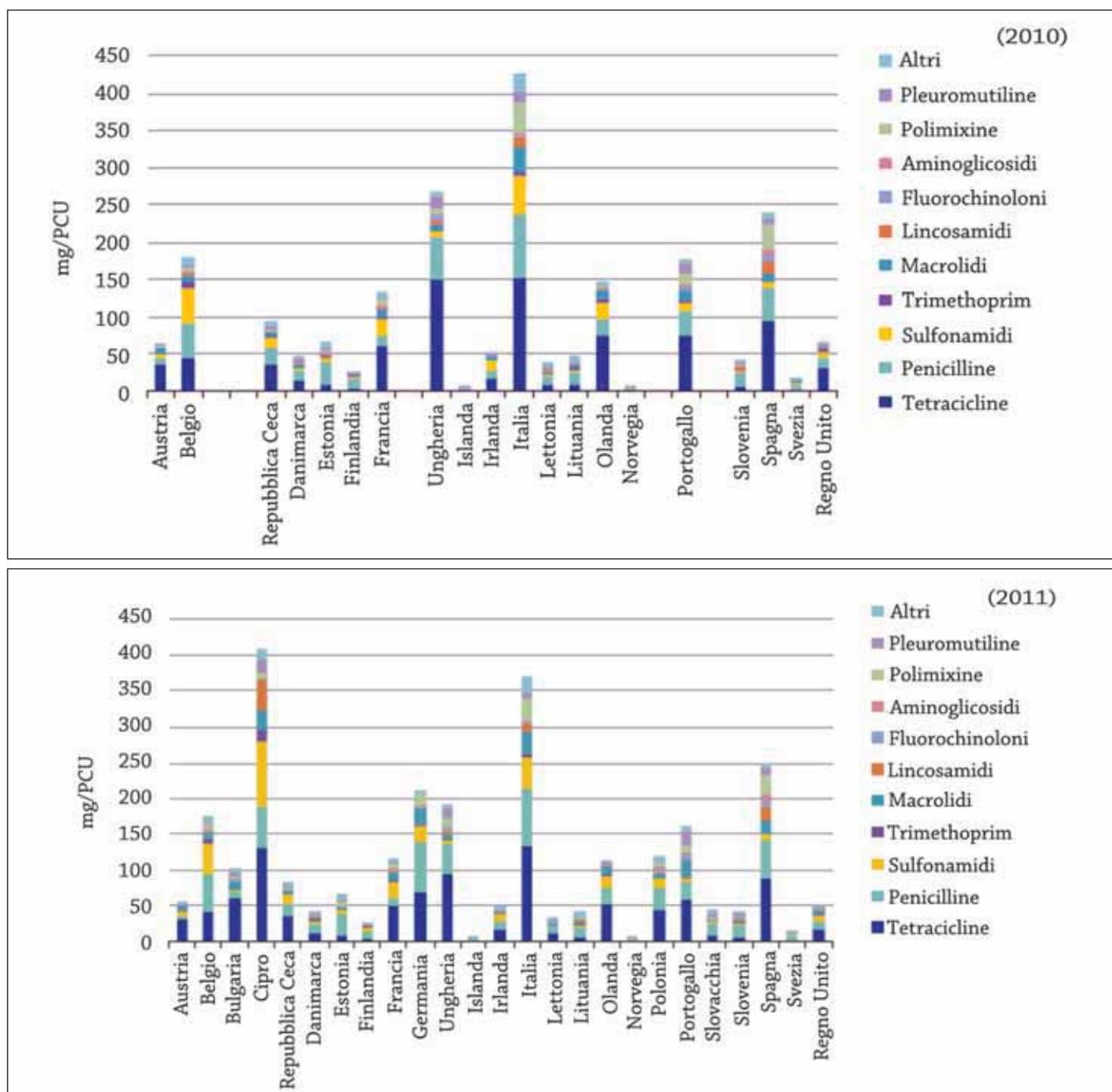


Figura 4. Vendite delle varie classi antimicrobiche ad uso veterinario, espresse in mg/PCU, per specie di interesse zootecnico, incluso il cavallo, divise per Paese; 25 i Paesi interessati nel 2010 e nel 2011. Fonte: ESVAC.

Il PCU è puramente un'unità tecnica di misura, usato solo per stimare le vendite corrette per la popolazione animale nei singoli Paesi e tra i Paesi. In questo rapporto, 1 PCU = 1 kg di diverse categorie di bestiame e animali macellati. Le fonti dei dati utilizzati e la metodologia per il calcolo del PCU sono completo descritto nell'appendice 2 della relazione "Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries: 2005-2009 (EMA/238630/2011)"(EMA/238630/2011).

cline, penicilline e sulfamidici sono le tre principali classi di antibiotici vendute e rappresentano oltre l'80% delle vendite totali (figura 4).

Dall'analisi dei dati emerge (tabelle 1 e 2):

- differenza sostanziale nei modelli di prescrizione tra i vari Paesi;
- variazioni che possono dipendere da disponibilità di antibatterici sul mercato;

Tabella 1. Vendite, in tonnellate di principio attivo, di agenti microbici per uso veterinario commercializzati principalmente per animali di interesse zootecnico (compresi i cavalli); fattore di correzione per popolazioni (PCU) e vendite in mg/PCU per Paese per il 2010 e 2011. Fonte: ESVAC.

Paese	Vendite in tonnellate animali da reddito		PCU (1.000 ton)		%variazione PCU	mg/PCU		%variazione mg/PCU
	2010	2011	2010	2011	2010-2011	2010	2011	2010-2011
Austria	63	53	994	977	-1,8%	63	54	-13%
Belgio	299	297	1,660	1,695	2,1%	180	175	-3%
Bulgaria		42		399			104	
Cipro		52		127			408	
Danimarca	119	106	2,503	2,479	-1,0%	47	43	-10%
Estonia	7,6	7,5	115	114	-1,1%	66	66	-0,4%
Finlandia	13	12	517	520	0,6%	25	24	-4%
Francia	997	896	7,538	7,643	1,4%	132	117	-11%
Germania		1,819		8,600			211	
Ungheria	206	147	768	767	-0,2%	268	192	-28%
Islanda	0,9	0,7	113	114	0,8%	7,2	6,3	-13%
Irlanda	96	87	1,779	1,770	-0,5%	54	49	-9%
Italia	1,928	1,663	4,514	4,497	-0,4%	427	370	-13%
Lettonia	6,6	6,0	165	171	3,7%	40	35	-12%
Lituania	16	14	342	337	-1,5%	48	42	-14%
Norvegia	6,3	6,2	1,537	1,680	9,3%	4,1	3,7	-11%
Olanda	461	363	3,155	3,186	1,0%	146	114	-22%
Polonia		471		3,929			120	
Portogallo	181	164	1,020	1,016	-0,3%	178	161	-9%
Repubblica Ceca	71	61	755	732	-3,1%	94	83	-12%
Slovacchia		11		247			44	
Slovenia	8,4	7,8	181	182	1,0%	46	43	-6%
Spagna	1,746	1,779	7,248	7,135	-1,6%	241	249	3,5%

- prezzo;
- misure attuate per la gestione del rischio;
- comportamento prescrittivo dei veterinari;
- sistemi di produzione animale;
- situazione generale delle malattie infettive.

Quindi, da quando la Commissione ha elaborato nel novembre 2011 il proprio piano d'azione, volto a prevenire l'ulteriore propagazione della resistenza antimicrobica, sono stati registrati risultati positivi seppur modesti, che confermano la necessità di interventi congiunti e coordinati.

Tale piano prevede 12 azioni da implementare negli Stati membri dell'UE e 7 aree nelle quali si sono riconosciuti necessari alcuni provvedimenti:

- assicurarsi che gli antibiotici siano usati adeguatamente sia sugli umani sia sugli animali;
- prevenire le infezioni microbiche e la loro diffusione;
- sviluppare nuovi antimicrobici efficaci o approcci alternativi;
- migliorare la comunicazione, l'istruzione e la formazione;
- collaborare con i partner internazionali per contenere i rischi associati alla resistenza antimicrobica;
- migliorare il monitoraggio e la vigilanza nella Medicina umana e veterinaria.

Non c'è una gerarchia delle azioni nel Piano perché tutti gli aspetti sono correlati.

Azioni sono state intraprese nel campo veterinario nel 1999, con la messa al bando di alcuni antibiotici utilizzati come promotori di crescita negli animali e con la proibizione di antibiotici utilizzati per il trattamento di patologie in umana. Con il Regolamento (CE) 1831/2003 dal 1 gennaio 2006 viene vietato definitivamente l'utilizzo di antibiotici come promotori di crescita, mentre negli Stati Uniti è oggi in discussione l'utilizzo di antibiotici a questo scopo.

In molti Paesi si è proceduto, sempre in campo veterinario, a una politica di disaccoppiamento tra prescrizione e vendita degli antibiotici, ma i dati non riflettono quello che si pensava di ottenere.

Infatti, in Paesi che non hanno adottato tale politica come la Francia e l'Olanda si è registrata una diminuzione del consumo di antibiotici rispettivamente del 50% e 30%; in Danimarca che da pochi anni ha applicato la politica del disaccoppiamento c'è stata una riduzione del consumo del 20%, mentre il bando volontario dell'uso di cefalosporine ad ampio spettro dal 2010 nella produzione di maiali sembra aver effettivamente ridotto la presenza di batteri ESBL nei maiali.

È inoltre in corso l'ultima fase della revisione, da parte della Commissione, degli strumenti giuridici per i medicinali veterinari e i mangimi medicati, che affronterà la resistenza antimicrobica in questi settori.

Tabella 2. Percentuali di vendite, per animali di interesse zootecnico (inclusi i cavalli), in mg per fattore di correzioni di popolazione (mg/PCU) delle varie classi di antimicrobici per uso veterinario per Paese per il 2011.

Fonte: ESVAC.

Paese	Tetraciline	Anfenicoli	Penicilline	Cefalosporine I-II gen.	Cefalosporine III-IV gen.	Sulfamidici	Trimetoprim	Macrolidi	Lincosamidi	Fluorochinoloni	Aminoglicosidi	Altri chinoloni	Polimixina	Pleuromutiline	Altri	Totale mg/PCU
Austria	59,6	0,6	10,4	0,1	0,6	10,5	1,4	9,1	0,6	1,1		0,6	1,8	0,8	2,8	54,5
Belgio	24,3	0,5	29,3	0,05	0,3	23,8	4,8	5,4	1,9	0,5	0,9	0,5	3,1	0,9	3,9	175,2
Bulgaria	57,9	1,1	8,4	0,03	0,05	2,4	0,2	10,6	1,1	4,8	0,4	0,5	3,0	3,8	5,6	104,3
Cipro	32,0	0,2	14,0	0,001	0,004	22,4	4,4	6,5	107	0,1	0,4	0,2	2,0	4,7	2,5	407,6
Danimarca	29,1	0,9	33,5	0,1	0,1	7,7	1,3	10,4	2,3	0,0	0,3	0,6	0,4	8,6	4,7	42,6
Estonia	14,8	0,2	44,3	0,7	0,8	7,6	1,8	4,0	1,6	33		1,1	6,1	5,1	8,6	66,0
Finlandia	14,9	1,0	53,4	0,3	0,1	19,6	3,9	4,3	0,8	0,7		0,2		0,6	0,2	23,8
Francia	44,0	0,5	9,5	0,2	0,3	18,6	2,8	7,7	0,6	0,5	0,7	3,1	6,7	0,8	4,1	117,2
Germania	33,4	0,3	32,8	0,02	0,2	10,2	1,6	9,5	0,9	0,4		1,9	7,0	0,9	0,7	211,5
Ungheria	49,6	1,2	21,5	0,3	0,1	3,2	0,7	3,3	2,0	3,5	0,1	0,3	4,6	7,5	2,0	192,4
Islanda	5,6		44,8		0,2	3,0	0,6		0,7	0,1	5,3	11,8		0,1	27,9	6,3
Irlanda	34,7	1,6	23,9	0,8	0,1	21,3	1,9	5,2	0,8		1,7	0,2	0,04	7,3	49,4	
Italia	35,7	0,9	21,7	0,1	0,1	12,2	1,5	7,8	3,4	0,6	2,5	0,7	8,2	2,2	2,4	369,7
Lettonia	38,2	0,04	26,0	0,2	0,7	4,6	1,2	4,5	1,9	3,7	0,02	1,5	2,8	5,3	9,3	35,0
Lituania	19,1	1,0	33,4	2,5	0,1	6,6	1,5	11,1	1,9	0,9	0,5	3,4	3,4	23	12,2	41,5
Norvegia	3,6	5,6	46,2		0,02	23,3	4,3	0,02		0,3	3,4	0,7		1,8	10,8	3,7
Olanda	47,2	0,7	20,0	0,03	0,2	14,3	2,6	8,9	0,3	0,4	1,0	1,5	1,4	0,3	1,2	113,9
Polonia	38,1	0,8	24,0	0,2	0,1	11,4	0,7	5,4	0,9	6,0	0,1	1,9	3,5	1,2	5,8	119,9
Portogallo	36,5	0,9	15,4	0,1	0,2	3,8	0,8	14,0	0,6	5,2	0,3	1,7	4,9	12,9	2,7	161,2
Regno Unito	33,2	0,8	22,5	0,2	0,3	17,0	3,4	10,7	1,6	0,6	0,8	0,3	3,6	5,2	51,2	
Repubblica Ceca	46,1	0,5	19,4	0,3	0,3	16,0	1,1	4,0	4,0	1,8	0,3	0,3	0,7	4,6	4,3	82,8
Slovacchia	19,2	0,8	42,4	0,9	1,5	3,0	0,6	1,5	0,3	6,8	0,8	0,3	2,8	12,0	7,0	43,9
Slovenia	14,7	4,1	38,9	0,4	0,2	7,0	1,9	5,7	4,7	13,8	0,2	1,4	0,3	0,8	6,0	43,2
Spagna	35,9	0,5	21,2	0,03	0,1	2,5	0,4	7,6	7,5	3,4	0,01	3,8	10,5	4,4	2,1	249,4

Nel maggio del 2013 la Commissione ha adottato una proposta relativa ad un'unica normativa globale in materia di sanità animale, incentrata sulla prevenzione delle malattie, che ridurrebbe la necessità di ricorrere agli antibiotici.

Quali azioni intraprendere e il ruolo dei veterinari di sanità pubblica

Le azioni di contrasto al fenomeno dell'antibiotico resistenza passano attraverso la lotta all'abuso degli antibiotici e questa passa attraverso l'osservanza di regole il cui rispetto è fondamentale a garantire il benessere degli animali e quindi la qualità e la sicurezza delle produzioni alimentari derivanti.

Va incentivata la trasparenza dell'uso di antibiotici negli allevamenti, mediante un approccio olistico per la prevenzione e il controllo delle malattie attraverso concetti come biosicurezza, buone condizioni di allevamento, ventilazione adeguata, igiene e nutrizione adeguate, regolare monitoraggio

della salute e del benessere degli animali, programmazione sanitaria degli allevamenti e vaccinazioni.

L'obiettivo delle azioni di sanità pubblica è quello di garantire che gli antibiotici vengano usati in modo responsabile, sotto il controllo veterinario, che la diagnostica guidi la scelta del trattamento antibiotico, agevolando un uso razionale e consapevole degli antibiotici.

Il successo di una terapia dipende da una corretta diagnosi e scelta del prodotto da somministrare, rispettandone il dosaggio, la giusta via di somministrazione, ricorrendo a un tempo di trattamento strettamente necessario e verificando i risultati ottenuti, tutti atti a responsabilità diretta del veterinario, ma che non possono essere compiutamente svolti se non attraverso la consapevolezza del proprio ruolo e la partecipazione attiva degli altri attori e tra questi anche i proprietari degli animali che dovranno rispettare le condizioni prescrittive e avvertire il veterinario in caso di mancanza dell'efficacia terapeutica.

I meccanismi dell'AR

Fino a poco tempo fa l'insorgenza della farmaco-resistenza batterica era attribuita unicamente a tre fenomeni biologici ben conosciuti: trasformazione, trasduzione e coniugazione. Poco si sapeva sull'impatto che la molecola chemio-antibiotica aveva sulla fisiologia della cellula batterica, ad eccezione della modalità con cui essa agiva sulla sua riproduzione. Negli ultimi anni è emerso un concetto estremamente interessante: il fenomeno della farmaco-resistenza non può essere spiegato solo con la pressione selettiva esercitata dalla molecola "antibiotica" sulla popolazione batterica, che determinerebbe quindi la selezione degli stipti in possesso di caratteristiche genetiche tali da renderli resistenti all'azione antibiotica. A ciò si affiancherebbero una serie di fenomeni che vedono la molecola chemio-antibiotica direttamente responsabile di cambiamenti della fisiologia della cellula batterica. Ci sono almeno cinque condizioni in cui è possibile riconoscere questo fenomeno e queste cinque condizioni sono inquadrabili all'interno di due processi biologici definiti: ridondanza molecolare e infedeltà molecolare (Heinemann, 1999). Il meccanismo noto con il nome di **ridondanza molecolare** riguarda la capacità delle molecole chemio-antibiotiche di fungere da ligandi, con precisi bersagli molecolari a livello di cellula batterica, manifestando la stessa specificità che gli ormoni hanno per i loro recettori. Sarebbero in grado quindi di influenzare l'espressione del genoma batterico. I seguenti quattro punti si riferiscono a questo fenomeno:

1. trasferimento di geni antibiotico-indotto: la trasmissione di alcuni transposon di tipo coniugativo è antibiotico-regolata. Le tetracicline ad esempio aumentano fino a 100-1000 volte la frequenza di trasmissione di un *transposon* proprio di *Bacteroides* (Salyers, 1995). Il Tn925 è un *transposon* presente nei Gram-positivi ed è anch'esso suscettibile all'azione delle tetracicline e codifica per la resistenza alle stesse;

2. resistenza fenotipica antibiotico-indotta: se esponiamo *Pseudomonas aeruginosa* alla gentamicina per brevi periodi di tempo, il germe svilupperà resistenza al farmaco (Karlowsky, 1997), sebbene non si conosca il meccanismo con cui ciò avviene, probabilmente dovuto ad un effetto secondario che la gentamicina esplica sui meccanismi batterici di assorbimento del farmaco, certo è che il farmaco determina uno stress tale da indurre una modificazione nei meccanismi fisiologici della cellula batterica. La persistenza e la moltiplicazione di microrganismi in presenza di un agente antimicrobico incrementa la probabilità che si verifichino mutazioni genetiche responsabili dell'insorgenza di farmaco-resistenza;

3. materiale genetico libero antibiotico-indotto: in laboratorio gli antibiotici aumentano la frequenza di trasferimento genico riducendo la capacità della superficie cellulare di funzionare come barriera nei confronti del rilascio e/o assorbimento di materiale genetico. Essi quindi possono agire sia indebolendo la parete cellulare rendendo la cellula più permeabile al DNA libero, sia riducendo la concentrazione periplasmatica di nucleasi, rendendo quindi maggiormente disponibile il materiale genetico libero (Vaara, 1992; Dreiseiklmann, 1994);

4. vettori antibiotico-indotti: questa condizione è dovuta al fatto che nella maggior parte dei casi gli antibiotici agiscono sui processi interessati nella moltiplicazione batterica, ma non influiscono minimamente sulle vie metaboliche che entrano in gioco in processi quali quello coniugativo. L'antibiotico trasforma la cellula batterica, nel periodo necessario affinché il farmaco distrugga il germe, in un vettore di materiale genetico che viene trasferito ai microrganismi presenti nell'ambiente.

Con il nome di **infedeltà molecolare** viene invece considerata la capacità delle molecole chemio-antibiotiche di determinare una alterazione nella traduzione del DNA. Questa condizione comporta una serie di mutazioni genetiche, le quali determinano una modificazione delle caratteristiche fenotipiche, che facilmente possono condurre all'insorgenza di antibiotico-resistenza. Si tratta della cosiddetta "mutagenesi antibiotico-stimolata". La molecola chemio-antibiotica non è direttamente responsabile dell'aumento della frequenza di mutazioni che si verificano in sua presenza, ma potrebbe determinare una errata traduzione della sequenza genetica che codifica per la DNA-polimerasi portando alla sintesi di una polimerasi imperfetta, ma funzionante e responsabile della sintesi di nuovo DNA mutato.

Le azioni di contrasto al fenomeno quindi possono essere riconosciute nella:

- *tracciabilità* del farmaco e lotta alla vendita on line;
- *sensibilizzazione* di medici, farmacisti, pazienti, agricoltori, allevatori e proprietari di animali d'affezione sulla minaccia legata all'antibiotico-resistenza;
- maggiore attenzione all'aderenza terapeutica da parte di medici e veterinari, prediligendo la prudenza: *quando è necessario e quanto basta*;
- *obbligo* in tutti i Paesi del regime prescrittivo per la dispensazione di antibiotici;
- revisione della *normativa* per i medicinali veterinari e mangimi medicati;

- incentivare l'azione di *farmacovigilanza* da parte dei medici, veterinari e farmacisti;

- in campo veterinario prediligere l'attuazione di norme di *biosicurezza* e la predisposizione di *piani vaccinali*;
- sviluppare un sistema di *raccolta dati* proveniente dai controlli ufficiali svolti dalla Sanità pubblica veterinaria;
- *informazione e formazione* della popolazione con veri interventi di educazione sanitaria sull'uso appropriato e corretto degli antibiotici, disincentivando la pratica dell'autoprescrizione sia in Umana sia in Veterinaria;
- implementare la *ricerca* di nuove molecole antibiotiche e attraverso la genomica arrivare ad ampliare le conoscenze dei meccanismi alla base dell'AR, la ricerca e l'innovazione



© Mario Facchetti

sono essenziali se vogliamo invertire la tendenza in atto e contrastare la resistenza antimicrobica

Su tali azioni il ruolo svolto dai veterinari impegnati nella Sanità pubblica e operanti all'interno del Servizio sanitario nazionale del sistema Italia, è determinante e non solo rispetto all'attivazione delle strategie poste in essere con la farmacovigilanza così come disciplinata nel nostro Paese.

La penalizzazione dell'uso *off-label* al di fuori delle prescrizioni della cosiddetta "cascata", il divieto di detenere negli allevamenti antibatterici orali per terapie di massa se non un quantitativo non superiore a quello necessario per 7 giorni di terapia, la restrizione dell'uso del farmaco umano negli impianti di cura anche con il divieto di utilizzo di farmaci umani antibatterici ospedalieri, sono alcuni degli aspetti sotto osservazione e controllo da parte dei veterinari di sanità pubblica.

L'attuazione di piani specifici legati alla ricerca di residui di antibiotici negli animali vivi, nelle produzioni e nei mangimi completano le attività della Sanità pubblica veterinaria poste a garanzia del rispetto di tutti quei requisiti imposti dalla norma comunitaria, a tutela della sicurezza alimentare e quindi della salute dei cittadini non solo italiani, ma di tutti coloro che nel mondo apprezzano i cibi *made in Italy*.

La Società Italiana di Medicina Veterinaria Preventiva già da tempo è attiva nel campo della formazione ed informazione non solo dei propri associati che rappresentano la maggior parte dei veterinari della Sanità pubblica, ma anche verso consumatori, colleghi libero professionisti, e farmacisti figura di grande risalto per il ruolo che riveste tra i primi interlocutori del cittadino.

Principi per un uso responsabile degli antibiotici negli animali da reddito

1. Diagnosi corretta
2. Farmacocinetica nota
3. Stato di immunocompetenza noto
4. Scelta dell'antibiotico appropriato
5. Corretta posologia
6. Verifica dei risultati

Alla Società scientifica giungono le istanze e le problematiche che sul territorio si registrano e può essere valido strumento per le decisioni da intraprendere; siede su tavoli tecnici indetti dal Ministero della Salute, dalle associazioni di categoria interessate alla problematica e in consessi europei.

Conclusioni

Vietare in campo veterinario l'utilizzo di molecole antibiotiche, perché utilizzate in campo umano è una strada che è stata già percorsa dal legislatore europeo fin dal 1999.

Occorre riflettere anche sul fatto che rendere indisponibile un farmaco per l'animale può significare compromettere non solo il suo benessere ma la salute umana se pensiamo ad esempio alle patologie a carattere zoonosico.

Mentre l'ottimizzazione e la ragionevolezza dell'uso dei farmaci in genere, ma degli antibiotici in particolare garantirebbe una appropriatezza che non solo potenzierebbe l'efficacia, ma ridurrebbe gli effetti collaterali e gli sprechi.

La scelta fatta dall'Italia di collocare il sistema dei controlli veterinari e quindi di tutti quegli atti di prevenzione che vanno dalla sanità animale all'igiene degli alimenti, nell'ambito sanitario e quindi del Ministero della Salute e del Servizio Sanitario Nazionale, in ragione del prevalente interesse della salute pubblica, è il primo indispensabile atto da compiere e che si auspica venga compiuto anche dagli altri Paesi.

Ciò dà garanzie di unitarietà dell'approccio sanitario quale conquista culturale e scientifica per la Medicina tutta in quella sintesi che si chiama *One Health* e che vede in un approccio multisettoriale, la *governance* di interventi coordinati, congiunti e trasversali volti alla riduzione della selezione e della diffusione dei cosiddetti "*superbugs*" e della loro resistenza agli antibiotici.

Nel prossimo numero di Argomenti impareremo a conoscere i meccanismi con cui i microrganismi eludono e neutralizzano gli antibiotici addentrando nei meandri delle cellule procariote.

La bibliografia è disponibile presso la redazione:
argomenti@sivemp.it