



ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Una minaccia per i sistemi sanitari pubblici?

MAURIZIO FERRI¹, ELENA RANUCCI²¹ Servizio Veterinario ASL Pescara² Farmacista, Ospedale Civile di Pescara

Gli antibiotici, sostanze a basso peso molecolare (150-5000 dalton), sono composti di origine naturale (antibiotici in senso stretto), sintetica o semisintetica (chemioterapici). Utilizzati in Medicina umana e veterinaria per il trattamento di malattie infettive, sono in grado di distruggere direttamente la cellula batterica (battericidi) o di bloccare la proliferazione per rallentamento o inibizione della divisione cellulare (batteriostatici). Il termine antibiotico ha un'accezione più limitata rispetto a quello più generale di antimicrobici comprendente sostanze che agiscono contro tutti i microrganismi (batteri, virus, parassiti e funghi).

Sin dalla loro introduzione avvenuta più di 70 anni fa (Alexander Fleming scoprì la penicillina nel 1928), gli antibiotici hanno ridotto drasticamente il tasso di mortalità per malattie infettive, sia nell'uomo che negli animali. Lo sviluppo più significativo delle diverse classi di antibiotici risale al periodo compreso tra il 1949 e il 1979. Dal 1987 a oggi, periodo definito dagli anglosassoni come "antibiotic discovery void", non vi è stata nessuna sintesi di nuove molecole. Infatti dagli anni '70, sono state sviluppate solo tre nuove molecole di antibiotici per somministrazione sistemica attivi contro i batteri Gram-positivi. È nota l'esistenza di un divario crescente tra l'incremento della resistenza antibiotica e lo sviluppo di nuove molecole; difatti, si continua a osservare una scarsa propensione da parte delle industrie farmaceutiche alla ricerca e allo sviluppo di nuove molecole antibiotiche per motivi principalmente economici se si considerano gli elevati costi di uno studio, i nuovi e più appetibili mercati, i troppi brevi periodi di utilizzo (medicinali prettamente stagionali) e la breve durata dell'efficacia farmacologica per sviluppo dell'antibiotico resistenza.

L'era antibiotica non solo ha permesso di ottenere benefici sanitari attraverso la lotta alle infezioni batteriche, ma ha anche consentito lo sviluppo della medicina moderna e delle tecnologie mediche più avanzate. Purtroppo negli anni, l'uso non responsabile e indiscriminato degli antibiotici e più in generale degli antimicrobici, ha fatto emergere con più forza il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, un fenomeno ritenuto in costante crescita su scala globale^{1, 2}.

L'antibiotico-resistenza è un meccanismo in virtù del quale un microrganismo diviene insensibile alle concentrazioni di antibiotico normalmente raggiungibili in terapia per il trattamento delle infezioni ad esso associate. I batteri essendo microrganismi versatili e dinamici possono adeguarsi alla pressione ambientale con rapido adattamento ai nuovi ecosistemi, oppure possono sviluppare meccanismi di resistenza grazie a processi mutazionali del DNA che sono trasferibili all'interno di una specie batterica o tra specie diverse attraverso il passaggio di plasmidi (frammenti di DNA extracromosomiale) trasmessi per coniugazione, come avviene generalmente nei bacilli Gram-negativi o per trasduzione (per mezzo di batteriofagi), come avviene di regola in *Staphylococcus aureus*. Le conseguenze di tale fenomeno portano a una riduzione o, nel peggiore dei casi, a una totale impossibilità del raggiungimento di un successo terapeutico che si traduce con un aumento della morbilità e mortalità sia nell'uomo che negli animali.

Scenario

Attualmente, le maggiori organizzazioni sanitarie internazionali ritengono l'antibiotico-resistenza un problema emergente e una minaccia per la sanità moderna. Già nel 2003, in un documento pubblicato dal WHO, venivano evidenziate le problematiche sanitarie conseguenti ai fenomeni di antibiotico resistenza a causa di un utilizzo eccessivo e non responsabile degli antimicrobici nelle produzioni animali¹. Le conseguenze di questo evento sono riconducibili all'aumento del rischio di complicazioni, all'aggravamento delle patologie, così come documentato dalle infezioni da *Salmonella* spp. resistenti ai fluorochinoloni e alla maggior incidenza degli insuccessi terapeutici (in alcuni casi decessi).

In relazione alle infezioni nosocomiali a opera di ceppi batterici antibiotici resistenti, Margareth Chen, Direttore Generale del WHO, ha recentemente affermato che l'era post-antibiotici rappresenta la fine della moderna medicina. Affezioni comuni come un mal di gola o una ferita al ginocchio possono ancora uccidere⁴.





argomenti

Numero 2 - Giugno 2013

La perdita di efficacia degli antibiotici viene considerata un evento allarmante e irreversibile al pari del riscaldamento globale e di altre minacce ambientali. Il *World Economic Forum's Global Risks 2013* in un recente report⁵ analizza 50 rischi globali (esterni) tra quelli economici, ambientali, geopolitici, sociali e tecnologici, e li classifica in termini di impatto, probabilità e interconnessioni. Nella matrice prodotta insieme ad altri rischi, l'antibiotico-resistenza mostra un impatto e una probabilità elevati, simili a quelli associati ai cambiamenti climatici o al terrorismo. Oggi si teme per l'efficacia dei cosiddetti "CIA" (*Critically Important Antibiotics*) rappresentati da: fluorochinoloni, cefalosporine di 3^a e 4^a generazione (trattamento delle infezioni gravi da *Salmonella* spp); e macrolidi (infezioni gravi da *Campylobacter* spp).

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza oltre ad essere un elemento di sensibile destabilizzazione dei sistemi sanitari produce un impatto economico notevole. In termini di costi in Europa, l'ECDC (*European Center for Disease Control*) stima che l'antibiotico-resistenza è all'origine di 25.000 decessi l'anno⁶, con costi sanitari (diretti e indiretti) che ammontano a oltre 1,5 miliardi di euro e 600 milioni di giorni di produttività persa^{7, 8}. Negli Stati Uniti e in Cina, muoiono a causa dell'antibiotico-resistenza rispettivamente 100.000 e 80.000 persone^{9, 10}. I costi negli USA sono stimati tra 21 e 34 milioni di dollari con un impatto clinico più ampio rispetto alle malattie correlate all'infezione da virus HIV¹¹. I pazienti colpiti da infezioni nosocomiali o coinvolti in episodi di tossinfezione alimentare in cui sono implicati patogeni resistenti, subiscono una maggiore durata della malattia, un'augmentata frequenza di infezioni settemiche, e aumentata mortalità¹². I maggiori costi sanitari sono legati agli allungamenti delle degenze ospedaliere e all'utilizzo di antibiotici più costosi per contrastare le infezioni. A ciò si aggiunge l'eventuale tossicità delle nuove molecole utilizzate, la comparsa di gravi effetti collaterali e di reazioni avverse al farmaco (*Adverse drug reactions - ADRs*)¹³. È chiaro che in questo quadro di forte impatto sanitario ed economico, il successo di una strategia per la riduzione della selezione e diffusione di batteri resistenti è legato a interventi coordinati e consistenti in una più efficace regolamentazione degli antibiotici, migliore gestione del farmaco da parte dei medici e veterinari; misure di controllo delle infezioni, e ricerca.

Poiché i dati relativi alla morbilità e mortalità associati alle infezioni da batteri resistenti, per vari motivi tendono ad essere sottostimati, è logico attendersi un peggioramento dell'impatto sanitario-economico per gli anni futuri¹⁴. In Europa, ad aggravare il quadro si aggiunge la crisi economico-finanziaria che gioca un ruolo determinante nell'epidemiologia delle infezioni nosocomiali da ceppi resistenti. I motivi vanno ricercati in una progressiva contrazione del finanziamento della sanità pubblica e nella razionalizzazione della ricerca e riduzione degli investimenti da parte delle case farmaceutiche per lo sviluppo di nuove molecole in ragione dell'alto rapporto costo/beneficio e rischio/beneficio. Negli ospedali ciò si traduce anche in una ridotta spesa sanitaria per le procedure di pulizia essenziali e in un taglio del personale addetto.

Antibiotico-resistenza e infezioni nosocomiali

Con riferimento alle infezioni umane, dai dati pubblicati dall'ECDC¹⁵ emerge un aumento generale in Europa della resistenza antimicrobica di alcuni batteri Gram-negativi commensali e patogeni degli animali e uomo. Si tratta in particolare di *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* dai alcuni anni oggetto dei sistemi di sorveglianza. Nel corso degli ultimi quattro anni, il trend sensibilmente crescente ha interessato più di un terzo dei Paesi EU e i Paesi EFTA (Islanda, Norvegia, Liechtenstein e Svizzera).

L'Italia è tra i Paesi europei con i livelli più alti di antibiotico-resistenza; basti pensare allo *S. aureus* risultato resistente alla meticillina (MRSA) con una frequenza pari al 38% nel periodo relativo all'anno 2011, contro una media europea inferiore del 20%.

La percentuale di notifica del patogeno è di oltre il 25% in più di un quarto dei Paesi che segnalano al sistema di sorveglianza europeo (maggiormente del Sud ed Est Europa).

Sempre in Italia nei ceppi di *E. coli* la resistenza agli antibiotici fluorochinoloni è notevolmente incrementata passando dal 25% nel 2003 al 41% nel 2011; con lo stesso andamento è in crescita anche la resistenza alle cefalosporine di terza generazione che è passata dal 6% al 20%.

Secondo i dati diffusi dal WHO le infezioni ematiche a opera di *S. aureus* meticillino-resistente ed *E. coli* multiresistente, hanno causato nel 2007 più di 8.200 decessi in 31 Paesi Europei. Questi batteri si sono resi responsabili di oltre 260.000 casi di infezioni ematiche, che si traducono in più di 370.000 giorni di extra ricovero in ospedale, per un costo complessivo a carico dei servizi sanitari di 62 milioni di euro¹⁷. Altro dato allarmante per le autorità sanitarie è rappresentato dai ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi, antibiotici strutturalmente correlati ai β -lattami utilizzati per il trattamento delle infezioni causate da batteri multi-resistenti. La resistenza ai carbapenemi, primariamente attribuibile alla produzione di beta-lattamasi, enzimi in grado di idrolizzare il legame amidico dell'anello β -lattamico con produzione di un derivato inattivo, è localizzata su elementi genetici mobili (plasmidi) che ne facilitano il trasferimento inter-intraspecie¹⁸. Ancora più preoccupante è il fatto che anche gli antibiotici di "ultima risorsa", come quelli impiegati per combattere le infezioni gravi, sono interessati dal fenomeno della resistenza.

In Italia, la frequenza di isolamento dei ceppi di *K. pneumoniae* registrata in due anni, è passata dall'1,6% del 2009 al 15% del 2010 e al 27% del 2011.

Anche nel Regno Unito, la diffusione *E. Coli* e *K. pneumoniae* si è triplicata negli ultimi tre anni ed è la causa più frequente di infezioni contratte in seguito a ricoveri in ospedale. Dai dati pubblicati in un rapporto di Dame Sally Davies, Direttore dei servizi medici inglese, cinquemila persone muoiono a causa di un batterio Gram-negativo (come *E. Coli* e *K. pneumoniae*) e nella metà dei casi la causa è un batterio resistente agli antibiotici¹⁹. Se c'è il rischio frequente di morire per una



infezione contratta durante un banale intervento chirurgico, si ripropone una situazione non dissimile a quella collegata ai sistemi sanitari dell'inizio '900.

Nel 2011 l'evidenza più allarmante dell'aumento della resistenza antimicrobica è riferibile alla resistenza multipla a più antibiotici. In alcuni Stati membri, dal 2008 al 2011 è emersa una resistenza combinata a cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e amino glicosidi, per le infezioni ematiche causate da *E. coli* e *K. pneumoniae* (dal 25% a più del 60%). In queste condizioni le possibilità di successo terapeutico dei pazienti infettati da ceppi multi-resistenti, sono limitate a pochi antibiotici di ultima generazione, quali colistina e tigecyclina.

In Europa il fenomeno della multi-resistenza riconosce un gradiente Nord-Sud. In generale, le percentuali più basse di resistenza sono segnalate al Nord, mentre quelle più elevate al Sud. È plausibile che tali differenze a livello geografico rispecchino le differenze nelle pratiche di controllo delle infezioni e nell'utilizzo di antimicrobici.

Ancora più preoccupante è il dato secondo cui, nessuno dei farmaci attualmente in fase di sviluppo, sarebbe efficace nei confronti di *K. pneumoniae*. Infatti per questo patogeno, studi recenti hanno evidenziato un tasso di mortalità del 50%²⁰.

L'antibiotico-resistenza e la sicurezza alimentare

L'utilizzo diffuso e improprio (non responsabile) degli antibiotici per il controllo delle infezioni negli animali e la frequente somministrazione attraverso i mangimi e acqua di dosi sub-terapeutiche, a scopo profilattico o come promotori di crescita, ha comportato negli anni un aumento della resistenza in alcuni patogeni^{21, 22, 23}

Nella tabella 1 sono riportati alcuni lavori scientifici relativi all'isolamento di patogeni resistenti agli antibiotici nelle produzioni animali.

Alcuni dei batteri resistenti ai farmaci, sono responsabili di zoonosi (es. *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp., *E. coli*) e dunque a partire dagli animali considerati serbatoi, possono raggiungere e infettare l'uomo attraverso il contatto diretto^{24, 25}; o con il consumo di alimenti di origine animale contaminati o soggetti a cross-contaminazione^{26, 27}. Studi condotti negli Stati Uniti hanno confermato la trasmissione di ceppi antibioti-

co-resistenti di *Campylobacter* spp, *Salmonella typhimurium* DT 104, e *Salmonella Newport* dagli animali all'uomo mediante il consumo di alimenti. Il *Center for Science in the Public Interest* (CSPI) americano ha documentato 35 focolai di infezione alimentare tra il 1973 e il 2009 nei quali erano implicati batteri resistenti a più di un antibiotico²⁸.

Particolare importanza rivestono i ceppi di *Enterococcus* vancomicina resistenti (VRE). A riguardo è interessante citare il caso dell'avoparcina, un antibiotico di natura glicopeptidica strutturalmente analogo alla vancomicina, utilizzato come auxinico negli alimenti per animali da reddito, sino al 1997, anno in cui nell'UE è stato definitivamente bandito. Da un punto di vista epidemiologico la diffusione dei ceppi VRE è stata inizialmente collegata all'ambiente ospedaliero negli Stati Uniti, a causa di un uso improprio nei protocolli terapeutici della vancomicina. In Europa, invece, l'insorgenza di VRE è stata provocata soprattutto dall'uso di avoparcina. Il caso della Danimarca è emblematico. Questa molecola venne introdotta in questo Paese nel 1988 e utilizzata come promotore di crescita per i suini e pollame. Nel 1995 un'indagine collegò l'uso di questo antibiotico alla resistenza batterica. In particolare i ricercatori trovarono la presenza di ceppi di VRE nell'80% dei polli allevati con i sistemi tradizionali e utilizzo di avoparcina. Nessun evidenza fu trovata invece nei polli provenienti da allevamento organici. Questi dati dimostrarono come l'utilizzo di avoparcina quale promotore di crescita è in grado di causare un'alta prevalenza di VRE nei polli e probabilmente essere all'origine delle relative infezioni umane. In Danimarca un simile aumento di VRE venne riscontrato anche nell'uomo, come risultato dell'utilizzo terapeutico persone o a causa del consumo di carne contaminata²⁹.

I batteri resistenti possono raggiungere l'uomo anche a partire dall'ambiente (suolo, acqua e aria) mediante lo spargimento del letame³⁰. In relazione a quest'ultima modalità, studi recenti hanno dimostrato l'esistenza nell'ambiente esterno di un ampio spettro di batteri in possesso dei determinanti genetici della resistenza. Tali batteri in condizioni appropriate possono acquisire patogenicità. Uno studio olandese ha evidenziato come dal 1940 c'è stato un aumento considerevole nel suolo della proporzione di batteri contenenti i geni dell'antibiotico-resistenza³¹.

Tabella 1. Patogeni resistenti agli antibiotici e produzioni animali.

Germe	Alimento, specie animale	Riferimento
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillina resistente (MRSA)	Latte di vacca	Leonard and Markey, 2008.
MRSA	Suini	Armand-Lefevre <i>et al.</i> , 2005, Huijsdens <i>et al.</i> , 2006
<i>Salmonella</i> spp.	Uova-guscio	Little <i>et al.</i> , 2006
<i>Salmonella</i> spp.	Latte di vacca	Murphy <i>et al.</i> , 2008
<i>Salmonella</i> spp.	Carni al dettaglio (pollo, suinio, tacchino, vitello)	White <i>et al.</i> , 2001
<i>E. faecium</i>	Pollame e maiale	Sorenson <i>et al.</i> , 2001
<i>Campylobacter</i> spp. multi resistente	Bovini	Minihan <i>et al.</i> , 2006
<i>E. coli</i> β -lactam-resistente, <i>Salmonella</i> spp. e <i>Staphylococcus aureus</i>	Animali da reddito	Li <i>et al.</i> , 2007



argomenti

Numero 2 - Giugno 2013

Riguardo alle tossinfezioni alimentari causate da patogeni resistenti, ci sono difficoltà a collegare i dati sugli andamenti delle resistenze emergenti tra i patogeni ai focolai di tossinfezione. A ogni modo, al pari delle infezioni nosocomiali, le conseguenze sono associate a una grave compromissione dell'efficacia del trattamento terapeutico nei pazienti colpiti.

In accordo alla Direttiva 2003/99/EC sul monitoraggio delle zoonosi e agenti zoonotici (recepita in Italia con il D. lgs 191/2006), gli Stati membri sono obbligati a monitorare e comunicare i dati sulla resistenza dei ceppi di *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp. isolati dagli animali e alimenti. La Commissione europea con la Decisione 2007/407/EC ha anche stabilito i requisiti per il monitoraggio armonizzato e notifica dei ceppi resistenti di *Salmonella* spp. isolati dal pollame e suini sottoposti a campionamento nell'ambito dei programmi nazionali di controllo.

I dati relativi alla resistenza antimicrobica dei ceppi isolati negli animali, alimenti (Direttiva CE 2003/99) e campioni clinici umani (Decisione CE 2119/98) riferiti all'anno 2010 sono contenuti in un rapporto congiunto pubblicato da EFSA ed ECDC³². Il documento pubblicato nel 2012 offre un importante contributo al lavoro attualmente condotto a livello europeo per contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

I dati sui batteri zoonotici isolati nelle persone sono stati raccolti utilizzando i cosiddetti "clinical breakpoints" (indicatori clinici) mentre quelli animali sono stati ottenuti sulla base degli esami dei ceppi isolati dagli animali sani. Quest'ultimi quindi non sono sempre confrontabili con quelli umani o provenienti dagli alimenti, analizzati utilizzando i valori di *cut-off* epidemiologici.

La resistenza che interessa i ceppi isolati dalle persone, animali e alimenti, mostra differenze tra i Paesi membri. Ma in generale rispetto agli anni precedenti, non si notano cambiamenti nella resistenza dei patogeni sottoposti a monitoraggio.

I ceppi di *Salmonella* spp. isolati dalle persone mostrano un'elevata resistenza ad ampicillina, tetracicline e sulfonamidi, mentre la resistenza a cefalosporine di ultima generazione e fluorochinoloni rimane bassa. Frequente la resistenza a tetraciclina, ampicillina e sulfonamidi di *Salmonella* spp ed *E. coli* isolati dal pollame, suino, bovino, e relative carni, con bassa resistenza alle cefalosporine di terza generazione. Il ceppo di *S. Typhimurium* DT104 è distinguibile dagli altri ceppi di *Salmonella* spp. per la presenza di un'isola genomica (SgI1), che conferisce al germe la resistenza a cinque antimicrobici (ampicillina, cloramfenicolo, streptomina, sulfonamide e tetracicline - ACSSuT)

Salmonella spp. mostra livelli moderati ed elevati di resistenza a ciprofloxacina nei tacchini e carni di pollame. I ceppi di *Campylobacter* spp. isolati dai casi umani, mostrano una resistenza elevata ad ampicillina, ciprofloxacina, acido nalidixico e tetracicline. Resistenza elevata a ciprofloxacina, acido nalidixico e tetracicline per *Campylobacter* spp. isolato dal pollame e relative carni, e dal suino e bovino. *Enterococcus* spp. da animali e alimenti mostra resistenza a tetracicline ed eritromicina.

In sintesi in Italia è valutata ad alta prevalenza l'infezione MRSA nelle produzioni primarie suine. La resistenza a fluoro-

chinolonici e macrolidi in *Campylobacter* spp. nelle produzioni primarie suine e aviarie risulta uguale o superiore al 60%. La percentuale di isolamento di MRSA nei tacchini e nelle carni avicole varia dallo 0 al 79%.

Dai dati raccolti dagli Stati membri si nota come la resistenza a più di un antibiotico è una caratteristica comune a *Campylobacter* spp. e *Salmonella* spp. che costituiscono attualmente le cause maggiori degli episodi di infezioni alimentari in Europa. Il fenomeno mostra una tendenza simile a quella degli anni precedenti. La campilobatteriosi è la maggiore infezione zoonosica in EU con più di 200,000 casi notificati nel 2011³³. *Salmonella* spp. è responsabile di più di 100,000 casi di infezione umana nel 2011.

I ceppi di MRSA sono stati rilevati in undici Stati membri e un Paese EFTA in diverse specie animali compreso il suino, pollame, bovino, cani e cavalli e in alcuni prodotti alimentari di origine animale.

Nelle tabelle 2, 3, 4 e 5 sono riassunti alcuni dati ricavati dal rapporto EFSA-ECD relativi all'anno 2010 per l'Italia.

Un aspetto interessante, attualmente oggetto di studio, è la possibilità per i batteri resistenti agli antibiotici di acquisire analoghi stress ambientali associati ai processi di lavorazione e trasformazione degli alimenti (calore, refrigerazione, pH, Aw ecc.). A riguardo preoccupa l'aumentata tolleranza osservata per i ceppi di *S. typhimurium* DT104 rispetto ai ceppi sensibili agli antibiotici di *S. typhimurium* e *S. enteritidis*³⁴, o la resistenza acquisita agli stress ambientali di ceppi con mutazioni per la resistenza ai fluorochinoloni³⁵.

Un studio recente mettendo a confronto i ceppi umani e animali di *Clostridium difficile*, indica la potenziale trasmissione del batterio dagli animali da reddito all'uomo³⁶. *Clostridium difficile*, è stato isolato da carni vendute al dettaglio in Canada, Svezia e USA^{37, 38, 39}.

Cosa fare?

Il problema dell'antibiotico-resistenza, ai fini di una messa in campo di interventi di riduzione efficaci, va affrontato adottando un approccio strategico coordinato e multisettoriale, basato sul principio "One Health", rivolto a operatori e utenti di ogni settore.

Ciò significa che la dinamica di sviluppo e diffusione dei ceppi batterici antibiotico-resistenti va analizzata prendendo in considerazione l'intera catena alimentare e individuando responsabilità specifiche dei diversi attori del sistema. Il problema è comunque complesso, considerato che gli antimicrobici sono tuttora disponibili senza prescrizione in alcuni Stati membri. Inoltre mancano ancora dati sufficientemente dettagliati e comparabili a livello europeo ai fini di un'analisi e di un monitoraggio transnazionale completo in grado di porre in relazione l'utilizzo degli antimicrobici e la resistenza antimicrobica.

Al fine di individuare le cause e trovare possibili soluzioni, è necessario partire dagli allevamenti se è vero che più della metà degli antibiotici prodotti a livello globale viene utilizzato per le produzioni animali⁴⁰. È indispensabile dunque acquisire maggiori



informazioni su: classi e quantità degli antibiotici venduti per gli animali da reddito; specie trattate, momenti del trattamento, scopo del trattamento (terapia, prevenzione, promozione della crescita), metodi utilizzati per la somministrazione. In Europa solo 19 su 25 Paesi sono in possesso dei dati sulle quantità di antimicrobici utilizzati.

Già da alcuni anni ricercatori danesi sono impegnati nella raccolta di questo tipo di dati per comprendere come le diverse modalità di utilizzo degli antibiotici possono condizionare l'emergenza di batteri resistenti⁴¹. Anche in Olanda, si è puntato molto sulla produzione dei dati digitali nelle aziende zootecniche, sui testi di sensibilità richiesti dai veterinari d'azienda e sulla tracciabilità dell'impiego di antimicrobici. La tendenza, in accordo al piano di azione della Commissione e alla recente risoluzione del Parlamento, è di ridurre la prescrizione e consumo di antibiotici e puntare molto sulla prevenzione, biosicurezza e vaccinazione. Un parere della Commissione Agricoltura del Parlamento europeo del 30 agosto del 2012, suggerisce che «Entro il 2018 il ricorso ad antimicrobici per uso veterinario sia dimezzato nell'Unione europea rispetto ai dati del 2012»⁴². Dal 2010 in Danimarca è attiva una iniziativa denominata "Il cartellino giallo" (DVFA, 2012) il cui obiettivo è di ridurre l'utilizzo di antibiotici. Sulla base delle informazioni raccolte da VetStat, il *Danish Veterinary and Food Authority* (DVFA) individua allevatori e veterinari con il più elevato utilizzo di antibiotici. Questo strumento dissuasivo innesca un meccanismo virtuoso e dunque competitivo misurato sulla riduzione della somministrazione di antibiotici.

Una delle misure pensate per abbattere gli incentivi economici a prescrivere da parte dei veterinari è il cosiddetto disaccoppiamento (*decoupling*), cioè la separazione della prescrizione dalla vendita. La proposta è notevolmente dibattuta e critiche riguardo all'efficacia provengono dalle industrie farmaceutiche e dalle organizzazioni professionali. Per la *Federation of Veterinarians of Europe* (FVE) la separazione fra prescrizione e dispensazione non costituisce una soluzione e non è sostenuta da una valutazione di impatto⁴⁴. È anche vero che in Olanda e Francia, dove non c'è la separazione, si è registrato negli ultimi tre anni una riduzione del consumo di antibiotici rispettivamente di oltre il 50% e 30%. Ci sono Paesi in cui invece in cui si è optato per il *decoupling*. È il caso della Danimarca dove fino al 1995 era consentito ai veterinari di prescrivere e vendere antibiotici e trarne profitto. Si ritiene che l'abbandono tale pratica unita ad altre misure abbia prodotto una riduzione di più del 20-30% dell'utilizzo di antimicrobici negli animali da reddito.

Strategie dell'Unione sulla lotta alle resistenze

Fin dagli anni '90, quando la resistenza agli antimicrobici è apparsa come una seria minaccia per la sanità pubblica, la Commissione europea ha avviato una serie di iniziative nei settori della Medicina umana e veterinaria, della alimentazione umana e animale e della ricerca scientifica, volte a ridurre l'esposizione umana ai ceppi potenzialmente resistenti agli antibiotici.

Tabella 2. Resistenza antimicrobica dei ceppi umani di *Salmonella* spp. (sierotipi non tifoidei) in Italia nel 2010.

Ampicillina		Cefotaxime		Cloramfenicolo		Ciprofloxacina		Gentamicina		Kanamicina	
N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res
2,261	57,9	1,849	2,1	855	9,7	2,206	1,3	1,678	50,7	310	4,5

Tabella 3. Resistenza antimicrobica dei ceppi umani di *Salmonella* spp. (tutti i sierotipi) in Italia nel 2010, (EFSA-ECDC, 2012).

Streptomicina		Sulfonamidi		Tetracicline		Trimethoprim		Ac. nalidixico	
N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res
306	60,5	309	64,7	1,108	60,2	2,134	10,3	713	7,4

Tabella 4. Resistenza antimicrobica dei ceppi umani di *Salmonella Enteritidis* in Italia nel 2010, (EFSA-ECDC, 2012).

Ampicillina		Cefotaxime		Cloramfenicolo		Ciprofloxacina		Gentamicina		Kanamicina	
N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res
713	7,4	306	60,5	309	64,7	1,108	60,2	2,134	10,3	713	7,4

Tabella 5. Resistenza (%) ad ampicillina, cefotaxime, cloramfenicolo, ciprofloxacina, gentamicina, acid nalidixico, sulfonamidi e tetracicline dei ceppi di *Salmonella* spp. dalle carni suine in Italia nel 2010, utilizzando i valori cut-off epidemiologici armonizzati, (EFSA-ECDC, 2012).

Ampicillina		Cefotaxime		Cloramfenicolo		Ciprofloxacina		Gentamicina		Ac. nalidixico		Sulfonamidi		Tetracicline	
N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res	N.	% Res
18	6	18	0	18	0	18	0	18	0	18	0	18		22	



argomenti

Numero 2 - Giugno 2013

In Europa il primo concreto tentativo di lotta all'antibiotico resistenza nella catena alimentare è del 2003, con il divieto dell'uso di antibiotici come promotori di crescita nelle produzioni animali⁴⁵. Successivamente la Commissione ha messo in campo diverse iniziative, tra cui alcune legislative sul controllo di *Salmonella* spp. ai diversi livelli della catena alimentare (produzione, trasformazione e distribuzione) e di finanziamento di progetti di antibiotico-resistenza, attraverso il proprio Programma sanitario.

La Commissione europea (DG Sanco) insieme ad ecDC, sostiene una vasta e ben validata rete di sorveglianza sull'antibiotico-resistenza e sul consumo di antibiotici al fine di monitorare l'impatto degli interventi^{46, 47}. A ciò si aggiunge il sistema di monitoraggio comunitario Eurobarometro sull'antibiotico-resistenza con preziosi informazioni sui consumi di antibiotici nei diversi Paesi⁴⁸.

A livello internazionale è operativa dal 2009 una *task force* transatlantica sull'antibiotico-resistenza (TATFAR)⁴⁹ istituita durante la presidenza Svedese dell'Unione europea, con l'obiettivo di promuovere un reciproco riconoscimento dei programmi e delle attività collegate al fenomeno.

Per il monitoraggio del rischio antibiotico-resistenza, la Commissione si avvale del supporto di ECDC ed EFSA. Quest'ultima attraverso il *Biological Monitoring Unit* monitora e analizza la situazione relativa all'antibiotico-resistenza negli alimenti e animali nei 27 Paesi membri e pubblica pareri scientifici sull'antibiotico resistenza^{50, 51, 52}. Per l'attività di monitoraggio, l'unità viene assistita dall'EFSA *Task Force on Zoonoses Data Collection*, una rete pan-Europea a cui partecipano rappresentanti nazionali di ciascun Stato membro e di altri Paesi, l'Organizzazione Mondiale per la Salute (WHO), e l'Organizzazione Mondiale

per la Sanità Animale (OIE).

Sulla base dei dati raccolti dagli Stati membri, l'EFSA pubblica in collaborazione con ECDC un rapporto annuale sull'evoluzione in Europa delle infezioni zoonotiche, sui focolai di origine alimentare⁵³ e antibiotico resistenza⁵⁴. EFSA inoltre pubblica rapporti di indagini baseline sulla prevalenza dell'antibiotico-resistenza in popolazioni animali specifiche in Europa (es. presenza di ceppi MRSA nei suini), e fornisce assistenza alle autorità nazionali per le attività di notifica e monitoraggio. I panels scientifici dell'EFSA revisionano i rapporti annuali ed elaborano raccomandazioni per la prevenzione e per le misure di riduzione e controllo.

Nel 2011 la Commissione individua in un documento dal titolo "*Communication from the Commission to the European Parliament and the Council - Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance*"⁵⁵, dodici linee di intervento a livello comunitario e sette aree ritenute prioritarie (tabella 6).

Per sottolineare l'importanza del fenomeno e le gravi ripercussioni in sanità pubblica, le istituzioni europee organizzano ogni anno a Bruxelles una conferenza dedicata all'antibiotico-resistenza, denominata "*European Antibiotic Awareness Day*".

Di recente il Parlamento Europeo ha approvato una risoluzione per contrastare il fenomeno dell'antibiotico resistenza⁵⁶. In essa si chiede un fermo impegno dei Governi per una più efficace attuazione delle strategie nazionali in materia di resistenza antimicrobica in conformità alla raccomandazione del Consiglio e per un uso prudente degli agenti antimicrobici nella medicina umana. Il Parlamento non ha ritenuto sufficiente il piano d'azione della Commissione in rapporto alla sua capacità di contenere il crescente rischio globale di resistenza

Tabella 6. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council - Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, 2011.

Azioni

1	Sensibilizzare all'uso appropriato degli anti microbici
2	Migliorare la legislazione europea nel campo dei medicinali veterinari e dei mangimi medicati
3	Formulare raccomandazioni per un uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria e predisporre rapporti di <i>follow-up</i>
4	Rafforzare le misure di prevenzione e controllo delle infezioni nosocomiali
5	Introdurre nella nuova legislazione veterinaria dell'UE strumenti per rafforzare la prevenzione e il controllo delle infezioni negli animali
6	Promuovere nuove forme di collaborazione che consentano di mettere a disposizione dei pazienti nuovi farmaci antimicrobici
7	Condurre un'analisi dei fabbisogni di nuovi antibiotici in Medicina veterinaria
8	Sviluppare e/o rafforzare gli impegni multilaterali e bilaterali per la prevenzione e il controllo della resistenza agli antimicrobici
9	Rafforzare i sistemi di sorveglianza della resistenza agli antimicrobici e del loro consumo in Medicina umana
10	Rafforzare i sistemi di sorveglianza della resistenza agli antimicrobici e del loro consumo in Medicina veterinaria
11	Rafforzare e coordinare le attività di ricerca
12	Informare meglio il pubblico sulla questione della resistenza agli antimicrobici

Aree prioritarie di intervento

1	Maggiori garanzie per un utilizzo appropriato del farmaco nelle persone e negli animali
2	Prevenzione delle infezioni microbiche e della loro diffusione
3	Sviluppo di nuovi ed efficaci antimicrobici o alternative per il trattamento
4	Cooperazione con partner internazionali finalizzata a limitare i rischi di antibiotico-resistenza
5	Miglioramento delle attività di monitoraggio e sorveglianza in umana e Medicina veterinaria
6	Promozione delle ricerca e innovazione
7	Miglioramento della comunicazione, educazione e formazione





antimicrobica e spinge per una più celere attuazione delle misure raccomandate nel medesimo. Inoltre invita la Commissione a presentare una proposta legislativa destinata al settore veterinario per limitare l'uso degli antibiotici molto importanti di terza e quarta generazione destinati alla terapia umana e sollecita proposte per linee guida europee basate sull'esperienza in materia di uso prudente degli antimicrobici nella Medicina veterinaria.

I settori nei quali è necessario orientare gli interventi richiesti dal Parlamento europeo alla Commissione sono:

- uso prudente degli antimicrobici nella Medicina umana e veterinaria;
- prevenzione;
- sviluppo di nuovi antimicrobici o di trattamenti alternativi;
- monitoraggio e relazioni;
- comunicazione, istruzione e formazione;
- cooperazione internazionale.

La Commissione europea, nell'ambito della valutazione d'impatto dell'uso di antibiotici negli animali sulla salute pubblica e sulla sanità animale e al fine di definire un piano d'azione contro la minaccia crescente delle resistenze antimicrobiche, ha recentemente chiesto all'EMA (*European Medicines Agency*) un parere scientifico sulle misure da intraprendere per gestire il rischio che l'uso di antibiotici negli animali possa rappresentare un rischio per le persone. Il parere dell'EMA si avvarrà anche di contributi di ECDC ed EFSA⁵⁷.

OIE

L'OIE (*Office International des Epizooties*), l'organizzazione intergovernativa responsabile per la sanità animale nel mondo, pubblica nel 2003 un documento contenente standard internazionali per l'antibiotico-resistenza⁵⁸ e dedica una sezione del *Terrestrial Animal Health Code 2010* (capi. 6.10. - *Risk assessment for antimicrobial resistance arising from the use of antimicrobials in animals*) all'uso prudente e responsabile degli antimicrobici in veterinaria, descrivendo gli adempimenti che ogni operatore della filiera del farmaco veterinario è tenuto a rispettare. Nell'ultima assemblea tenutasi a marzo 2013, è stata condivisa all'unanimità la necessità di avviare iniziative di cooperazione e solidarietà internazionali per assicurare i controlli sulla produzione, importazione, commercializzazione, distribuzione e uso degli antibiotici. La cooperazione è necessaria considerato che i batteri resistenti non conoscono confini, e una gestione inefficace da parte di un singolo Paese può mettere a rischio tutti gli altri. L'OIE assicura l'assistenza ai Paesi che non siano ancora in grado di applicare gli standard a introdurre la legislazione, le strutture e le risorse umane e finanziarie necessarie.

WHO-Codex

La Commissione del *Codex Alimentarius* ha adottato nel 2011 un documento guida sulla valutazione del rischio di resistenza antimicrobica indicando le misure da adottare nel settore

umano e in quello veterinario⁵⁹.

Sono ancora operative le seguenti sei raccomandazioni prioritarie del WHO⁶⁰ finalizzate a ridurre l'abuso o uso improprio di antibiotici negli animali da reddito per la protezione della salute umana:

- prescrizione obbligatoria per tutti gli antibiotici utilizzati per il controllo delle malattie animali;
- in assenza di valutazione degli effetti in sanità pubblica, interruzione o abbandono graduale dell'utilizzo degli antibiotici come promotori di crescita laddove è previsto un impiego nell'uomo;
- creazione di sistemi nazionali per il monitoraggio degli antibiotici negli animali da reddito;
- introduzione delle valutazioni di sicurezza degli antibiotici prima dell'autorizzazione (per uso negli animali da reddito) in rapporto al potenziale di resistenza dei farmaci utilizzati in umana;
- monitoraggio della resistenza per individuare i problemi emergenti in sanità pubblica e adottare rapide azioni correttive per proteggere la salute umana;
- elaborazione di linee guida per i veterinari al fine di ridurre l'uso eccessivo o improprio degli antibiotici negli animali da reddito.

Ministero della Salute

Il Ministero della Salute, attenendosi agli orientamenti comunitari sul monitoraggio dei consumi e sulla restrizione dell'uso in deroga, ha messo in campo attività finalizzate alla rilevazione dei volumi di prescrizione tramite il Nucleo Nazionale di Farmacosorveglianza, Gestione dei Controlli Ufficiali sulla Distribuzione e l'Impiego del Farmaco Veterinario, ("Linee guida per la predisposizione, effettuazione e gestione dei controlli sulla distribuzione e l'impiego dei medicinali veterinari"). Il piano nazionale di sorveglianza alle resistenze è previsto per il 2013. Riguardo alla tracciabilità del farmaco, sistema in fase di avvio, il Ministero della Salute ha esteso in via sperimentale l'alimentazione della Banca dati centrale sul farmaco anche ai medicinali veterinari per migliorare la gestione delle informazioni, garantire la tracciabilità dall'autorizzazione alla destinazione finale, compreso lo smaltimento e avviare un processo di monitoraggio. La sperimentazione iniziata il 1 aprile 2013, prevede la ricetta elettronica e l'informatizzazione dei processi, ferme restando le finalità delle azioni di farmacovigilanza e farmacosorveglianza. Viene ribadito il ruolo cruciale svolto dal veterinario di fiducia come consulente, informatore e formatore di buone prassi (prevenzione e biosicurezza) per gli operatori della produzione primaria, già formulate dal Ministero della Salute nel 2012 con un apposito manuale dal titolo "Biosicurezza e uso corretto e razionale degli antibiotici in zootecnia"⁶¹ e la limitazione del diritto di prescrivere antibiotici solo ai veterinari professionalmente qualificati.

Anche in Italia operano centri nazionali per l'antibiotico-resistenza. L'Istituto Superiore di Sanità con il progetto "AR-ISS" Antibiotico-Resistenza, da anni gestisce uno studio pro-





argomenti

Numero 2 - Giugno 2013

spettico multicentrico per la rilevazione dei dati di antibiotico-resistenza a livello nazionale. Gli obiettivi dello studio sono la rilevazione attraverso una rete di circa 40 laboratori sentinella a cui afferiscono circa 60 ospedali (su base volontaria), dei dati di antibiotico-resistenza relativi a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Klebsiella oxytoca/pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* responsabili di infezioni invasive (sangue e liquor); la standardizzazione delle procedure utilizzate tramite la diffusione di protocolli sintetici per il saggio delle resistenze. Al fine di valutare la comparabilità dei dati viene inoltre organizzato un controllo di qualità esterno; istituzione di una database nazionale dei ceppi con profili di resistenza.

In Italia opera anche un centro nazionale di riferimento dell'antibiotico-resistenza istituito presso la sede centrale dell'Istituto zooprofilattico sperimentale del Lazio e della Toscana (CRAB), il cui compito è di raccogliere dati accurati nazionali sull'antibiotico-resistenza in medicina veterinaria, sfruttando la rete dei 10 Istituti zooprofilattici sperimentali, e di gestire il relativo sistema di sorveglianza. Il centro inoltre crea standard per armonizzare le metodiche dei test di sensibilità agli antibiotici.

Lo scopo è di individuare l'emergenza e la diffusione di resistenze (e multiresistenze) di particolare significato per i patogeni zoonotici e produrre informazione attraverso report periodici e pubblicazioni.

¹ WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, World Health Organization, 2011. [http://www.who.int/drugresistance/WHO Global Strategy English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO%20Global%20Strategy%20English.pdf).

² UN, 2005, WHO report, Antibacterial drug resistance options for concerted action. Norberg et al. [archives.who.int/prioritymeds/.../antibacterial.doc](http://www.who.int/prioritymeds/.../antibacterial.doc)

³ WHO. Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment. (2003). Retrieved from World Health Organization website: <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/amr.pdf>.

⁴ Chan, M. "Antimicrobial Resistance in the European Union and the World". World Health Organization, http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/index.html, 2012.

⁵ The Global Risks Report 2013.

⁶ Scientific report of EFSA and ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012;10(3):2598.

⁷ Burden of Antibiotic Resistance". Action on Antibiotic Resistance (ReAct), <http://www.reactgroup.org/uploads/publications/react-publications/ReAct-facts-burden-of-antibiotic-resistance-May-2012.pdf>.

⁸ White, A.R. Effective Antibacterials: at What Cost? The Economics of Antibacterial Resistance and its Control. In Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2011, 66(9):1948-53

⁹ Spellberg, B., Blaser, M., Guidos, R. J., et al. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. In Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2011, 52:S397-428.

¹⁰ Wei, D. "Abuse of Antibiotics 80,000 Deaths Each Year". China Youth Daily, http://zqb.cyol.com/content/2009-01/12/content_2504156.htm, 2009.

¹¹ Roberts R, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA: Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship.

¹² Angulo FJ., Nargund, V.N., and Chiller, T.C. (2004). Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance. J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health, 51, 374-379

¹³ CDC. About Antimicrobial Resistance: A Brief Overview. (July 22, 2010). Retrieved from U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention website: <http://cdc.gov/drugresistance/about.html>.

¹⁴ de Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H, on behalf of the BURDEN study group (2011) Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. PLoS Med 8(10): e1001104. doi:10.1371/journal.pmed.1001104

¹⁵ ECDC. Surveillance report. Annual epidemiological report. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data 2012. <http://www.ecdc.europa.eu>.

¹⁶ Alliance for the Prudent Use of Antibiotics: The cost of antibiotic resistance to US families and the health care system. [http://www.tufts.edu/med/apua/news/press_release_7-13-10.shtml], http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf

¹⁷ Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. Marlieke E. A. de Kraker, Peter G. Davey, Hajo Grundmann, on behalf of the BURDEN study group. Disponible su: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001104>.

¹⁸ Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. Jean Carlet et coll. and the Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum.

¹⁹ Annual Report of the Chief Medical Officer Volume Two, 2011. Infections and the rise of antimicrobial Resistance. Prof Dame Sally C Davies.

²⁰ Borer, A., Lisa Sidel-Odes, M. D., Riesenber, K., et al. Attributable Mortality Rate for Car-

bapnem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. In Infection Control and Hospital Epidemiology, 2009, 30:972-6.

²¹ Hamer, D.H. 2002. From the farm to the kitchen table: the negative impact of antimicrobial use in animals on humans. Nutrition Reviews, 60:261-264.

²² Shea, K.M., Committee on Environmental Health and Committee on Infectious Disease. 2004. Nontherapeutic use of antimicrobial agents in animal agriculture: implications for pediatrics. Pediatrics, 114:862-868.

²³ Angulo FJ., Nargund, V.N., and Chiller, T.C. (2004). Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance. J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health, 51, 374-379.

²⁴ Van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, Voss A, Kluytmans J: Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. Emerg Infect Dis 2007, 13:1834-1839.

²⁵ Soavi L, Stellini R, Signorini L, Antonini B, Pedroni P, Zanetti L, Milanesi B, Pantosti A, Matteelli A, Pan A, Carosi G: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398, Italy. Emerg Infect Dis 2010, 16:346-348.

²⁶ Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, Heck M, Savelkoul P, Vandembroucke-Grauls C, van der Zwaluw K, Huijsdens X, Kluytmans J: Extended-spectrum beta-lactamases genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. Emerg Infect Dis 2011, 17:1216-1222.

²⁷ Aarestrup FM, Hendriksen RS, Lockett J, Gay K, Teates K, McDermott PF, White DG, Hasman H, Sorensen G, Bangtrakulnonth A, Pornreongwong S, Pulsrikarn C, Angulo FJ, Gerner-Smidt P: International spread of multidrug-resistant *Salmonella* Schwarzengrund in food products. Emerg Infect Dis 2007, 13:726-731.

²⁸ Antibiotic Resistance in Foodborne Pathogens: Evidence of the Need for a Risk Management Strategy. A CSPI White Paper by Caroline Smith DeWaal, J.D. Cindy Roberts, M.S. and Caitlin Catella, M.P.H. January 2011.

²⁹ Combating the risk of antimicrobial resistance in animals for the benefit of human health in Denmark. A case study of emerging risks related to AMR for the International Risk Governance Council (IRGC). Dr. Peter R Wielinga & Dr. Jørgen Schlundt National Food Institute of the Danish Technical University (DTU). August 2012.

³⁰ Cassone M, Giordano A: Resistance genes travelling the microbial internet: down the drain, up the food chain? Expert Rev Anti Infect Ther 2009, 7:637-639.

³¹ Knapp CW, Dolfing J, Ehler PA, Graham DW: Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundance in archived soils since 1940. Environ Sci Technol 2010, 44:580-587.

³² Scientific report of EFSA and ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012;10(3):2598.

³³ The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2011. EFSA Journal 2013;11(4):3129.

³⁴ Walsh, C., Duffy, D., Sheridan, J.J., Fanning, S., Blair, I.S., McDowell, D.A. 2005. Thermal resistance of antibiotic resistant and antibiotic sensitive *Salmonella* spp. on chicken meat. Journal of Food Safety, 5:288-302.

³⁵ Luo, N., Pereira, S., Sahin, O., Lin, J., Huang, S., Michel, L. and Zhang, Q. 2005. Enhanced in vivo fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure. Proceedings of the National Academy of Sciences, 102:541.

³⁶ Rupnik M. . Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? Clin Microbiol Infect 2007;13(5):457-459.

³⁷ *Clostridium difficile* in Retail Ground Meat, Canada. Alexander Rodriguez-Palacios, Henry R. Staempfli, Todd Duffield, and J. Scott Weese. Emerging Infectious Diseases. Vol. 13, No. 3, March 2007 (www.cdc.gov/eid).

³⁸ Von Abercron SM, Karlsson F, Wigh GT, Wierup M, Krovacek K. . Low occurrence of Clo-



stridium difficile in retail ground meat in Sweden. J Food Prot 2009;72(8):1732-1734.

³⁹ Songer JG, Trinh HT, Killgore GE, Thompson AD, McDonald LC, Limbago BM. Clostridium difficile in retail meat products, USA, 2007. Emerg Infect Dis 2009;15(5):819-821.

⁴⁰ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA) and the European Commission's Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR): Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. [http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/1372.pdf].

⁴¹ Gahart, M. T., & Lansburgh, J. E. (2004, January). ANTIBIOTIC RESISTANCE: Federal Agencies Need to Better Focus. Retrieved from U.S. Government Accountability Office website: http://www.gao.gov/new.items/d04490.pdf.

⁴² Committee on Agriculture and Rural Development 2012/2041(INI). http://www.apha.org/a/5378.

⁴³ Combating the risk of antimicrobial resistance in animals for the benefit of human health in Denmark. A case study of emerging risks related to AMR for the International Risk Governance Council (IRGC). Dr. Peter R. Wielinga & Dr. Jørgen Schlundt National Food Institute of the Danish Technical University (DTU). August 2012.

⁴⁴ vhttp://www.fve.org/news/press.php?y=2012.

⁴⁵ Regolamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2003, sugli additivi destinati all'alimentazione animale che proibisce l'utilizzo di antibiotici come promotori della crescita.

⁴⁶ European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) [http://www.esac.ua.ac.be].

⁴⁷ European Centre for Disease Prevention and Control: EARS-Net database. [http://edc.europa.eu].

⁴⁸ European Commission: Antimicrobial resistance. Eurobarometer 338/Wave 72.5 - TNS Opinion & Social. [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_en.pdf].

⁴⁹ ECDC welcomes EU/US transatlantic taskforce on antibiotic resistance. November 2009 and September 2011 [http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/Lists/News/ECDC_Dispatch.aspx?List=32e43ee8-e2-30-4424-a783-85742124029a&ID=320] website http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/tatfar/documents/210911_tatfar_report.pdf website.

⁵⁰ Scientific opinion of the panel on biological hazards "Foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard". The EFSA Journal (2008) 765, 1-87.

www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/765.htm

⁵¹ Scientific opinion of the European Centre for disease prevention and control, the panel on biological hazards, the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks "Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections". The EFSA Journal (2009) 7(11):1372. www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1372.htm.

⁵² Scientific opinion of the panel on biological hazards "Assessment of the Public Health significance of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in animals and foods". The EFSA Journal (2009) 993, 1-73.

www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902408708.htm.

⁵³ The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2011. EFSA Journal 2013,11(4):3129 [250 pp.]. http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/3129.pdf

⁵⁴ Scientific report of EFSA and ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012;10(3):2598.

⁵⁵ Communication from the Commission to the European Parliament and the Council Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. COM (2011) 748. Disponibile su: http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf.

⁵⁶ Relazione sul piano d'azione di lotta ai crescenti rischi di resistenza antimicrobica (2012/2041[INI]).

⁵⁷ Use of antibiotics in animals - European Medicines Agency to give advice to European Commission on public- and animal-health impact. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001764.jsp&cmid=WC0b01ac058004d5c1.

⁵⁸ OIE International Standards on Antimicrobial Resistance, 2003 .

www.oie.int/doc/ged/D12196.PDF.

⁵⁹ CAC/GL 77 - 2011. Guidelines for Risk Analysis of Foodborne Antimicrobial Resistance.

⁶⁰ UN, 2011. Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. Copenhagen, World Health Organization, regional office for Europe, 2011. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/136454/e94889.pdf

⁶¹ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1683_allegato.pdf

La tua FORMAZIONE a DISTANZA?

www.pviformazione.it

Per gli iscritti **SIMeVeP**
- 20% sui percorsi FAD

PVI POINT VÉTÉRINAIRE ITALIE

Le Point Vétérinaire Italie s.r.l. è Provider provvisorio accreditato dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua, in data 29/04/2010 - n. 27

PER INFORMAZIONI: segreteria.ecm@pointvet.it - Tel. 02.60.85.23.25 - Fax 02.66.82.866

* **ECM obbligatori** per i Veterinari liberi professionisti e di Medicina Pubblica, come stabilito dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute.