

2.2. Antibiotico-resistenza

Una minaccia globale per la sanità pubblica e i sistemi sanitari

2

Maurizio Ferri¹, Elena Ranucci², Paola Romagnoli³,
Valerio Giaccone⁴

C A P I T O L O

¹ Servizio Veterinario, ASL Pescara,

² Dipartimento Ematologia, ASL Pescara

³ Servizio Veterinario, ASL Roma A

⁴ Dipartimento di Medicina Animale, Università di Padova

L'antibiotico-resistenza (AR) è divenuta nel corso degli ultimi due decenni, una minaccia globale per i sistemi sanitari e per la sanità pubblica in tutto il mondo. La scoperta dei primi antibiotici ha fornito consistenti e indubbi benefici alla salute umana e animale e ha contribuito al progresso medico, ma l'uso improprio e l'abuso degli antimicrobici in Medicina veterinaria e umana hanno accelerato il fenomeno crescente dell'AR in tutto il mondo. Il presente lavoro fornisce una vasta panoramica sull'epidemiologia della AR con un focus sugli alimenti di origine animale e sugli effetti in ambito umano, sul quadro giuridico e sulle politiche attualmente intraprese a livello comunitario e internazionale. Per rispondere alle sfide dell'AR occorre realizzare una serie di interventi riassumibili nei seguenti: progettazione di misure preventive e di biosicurezza più efficaci a livello di allevamenti animali per ridurre l'uso di antimicrobici; sviluppo di nuovi antimicrobici; potenziamento del sistema di sorveglianza su AR nelle popolazioni animali e umane; migliore conoscenza dei meccanismi di resistenza agli antibiotici; promozione di programmi educativi finalizzati a una maggiore consapevolezza dei soggetti interessati sull'uso prudente degli antibiotici nelle produzioni animali e nella clinica umana per le positive ricadute in sanità pubblica e ambientale. La diffusione globale dell'AR e la possibilità che la resistenza batterica, non avendo barriere, si diffonda nell'uomo, negli animali e nell'ambiente, sono gli elementi alla base di specifiche raccomandazioni, che concludono l'articolo, strutturate attorno a un approccio olistico e mirate per le diverse parti interessate. Le principali azioni di prevenzione e di controllo sono costituite da: efficaci misure preventive per limitare la necessità di usare antimicrobici negli esseri umani e negli animali; raccolta di dati necessari per valutare l'impatto sanitario ed economico; armonizzazione di dati comparabili sulla resistenza ed uso degli antimicrobici in Medicina umana e veterinaria; approccio olistico e collaborazione internazionale e interdisciplinare; studio sulla circolazione dei geni della resistenza nell'ambiente; sviluppo e sostegno di programmi di educazione sul rischio AR rivolti ai medici e veterinari prescrittori e ai consumatori.

È facile dimenticare come era il mondo prima che la penicillina fosse scoperta grazie alle osservazioni di Alexander Fleming nel 1928, quando malattie come la polmonite, infezioni banali o ferite minori, spesso causavano morte per setticemia. Da allora, l'uso di antibiotici ha contribuito in modo significativo al controllo delle malattie infettive riducendo il tasso di mortalità e morbilità, sia negli esseri umani sia negli animali, e al progresso della tecnologia medica consentendo, già a partire dalla fine del secolo scorso, un netto guadagno nella aspettativa di vita in termini di anni.

Ma cosa sono i composti antibatterici? Sono molecole relativamente piccole, con un basso peso molecolare (150-5.000 Dalton), comunemente classificate in base alla loro origine chimica in naturali (antibiotici prodotti da batteri e funghi come la penicillina), semisintetiche (meticillina) e sostanze sintetiche (agenti chemioterapici ottenuti per modifiche di vari composti naturali come i sulfamidici). Un'ulteriore classificazione, in base ai loro effetti biologici sui microrganismi, li divide in due grandi gruppi: agenti battericidi in grado di uccidere i batteri e agenti batteriostatici che rallentano o impediscono la crescita batterica. Il termine 'antibiotico' ha un significato più limitato rispetto a quello di antimicrobico. Infatti, quest'ultimo comprende sostanze che agiscono contro tutti i microrganismi (batteri, virus, parassiti e funghi).

Lo sviluppo più importante delle diverse classi di antibiotici ha avuto luogo nel periodo compreso tra il 1949 e il 1979. A partire dal 1987, sono stati messi a punto solo pochi nuovi importanti antibiotici per somministrazione sistemica e attivi contro i batteri Gram-positivi [1]; l'ultimo scoperto, teixobactina, è efficace nei confronti di infezioni da *S. aureus* meticillina resistente (MRSA) e tubercolosi.

Anche se grazie all'uso di antibiotici la maggior parte delle infezioni è stata posta sotto controllo, negli ultimi anni la nascita e la diffusione della resistenza agli antibiotici è diventata una sfida per i medici e i ricercatori [2]. In realtà nei quattro miliardi di anni di evoluzione, il mondo dei microbi ha accumulato un'enorme varietà di meccanismi metabolici e di protezione che può essere mobilitato in risposta alle aggressioni esterne come quelle da antibiotici [3]. Ad esempio, attraverso la pressione selettiva esercitata dall'antibiotico, i batteri, grazie a un processo darwiniano, possono sopravvivere, moltiplicarsi e produrre una progenie resistente che progressivamente sostituirà la comunità originale non-resistente.

Oggi due problemi principali influenzano l'efficacia degli antibiotici. Il primo è che in seguito all'introduzione di un nuovo antibiotico, presto o tardi sorgerà la resistenza ad esso; il secondo è il divario crescente tra l'aumento della resistenza antimicrobica (AR) e lo sviluppo di nuove molecole. Ciò significa che il ritmo di scoperta e lo sviluppo di nuovi antibiotici sono più lenti della comparsa e diffusione dei meccanismi di resistenza tra i batteri, i quali sono in grado di rispondere rapidamente alle pressioni selettive e trasmettere i geni di resistenza alla progenie. Questo è uno dei motivi per cui nonostante la necessità clinica di nuovi antimicrobici, l'industria farmaceutica non investe nel crearne nuovi. Considerando che la ricerca e lo sviluppo necessari per portare un antimicrobico con successo sul mercato potrebbero costare tra \$ 800 e \$ 900.000.000 e 10-15 anni per molecola approvata, la probabilità che questa possa diventare inefficace nel breve termine costituisce un ulteriore motivo di scoraggiamento [4]. A tutto questo si aggiungono l'aumento degli obblighi normativi e i rigorosi controlli dei prezzi imposti da molti Governi.

Così il settore farmaceutico considera la ricerca di nuovi antibiotici economicamente meno attraente e preferisce investire in farmaci di uso a lungo termine per il trattamento

di malattie croniche come ipertensione, ipercolesterolemia, artrite, diabete o cancro che debbono essere assunti dal paziente ogni giorno e per il resto della vita; mentre gli antibiotici sono comunemente utilizzati per un breve periodo di tempo con conseguente minore profitto.

I meccanismi di AR

L'AR è l'espressione della capacità dei microrganismi di contrastare farmaci comunemente usati per trattare le infezioni, attraverso lo sviluppo di meccanismi che li rendono resistenti e il trasferimento alla popolazione batterica di tratti genetici resistenti.

Alcuni dei meccanismi batterici fondamentali per resistere agli effetti antimicrobici includono:

- pompa di efflusso (es. attraverso la rimozione degli antimicrobici penetrati nella cellula);
- degradazione enzimatica dei farmaci antibatterici (es. la produzione batterica di beta-lattamasi);
- nuove vie metaboliche (es. la sintesi di enzimi alterati);
- alterazione delle proteine batteriche (es. per la modifica del recettore intracellulare dell'antimicrobico o per alterazioni ribosomiali);
- cambiamenti nella permeabilità della membrana agli antibiotici (es. la membrana esterna dei batteri Gram-negativi come *E.coli* conferisce una sorta di impermeabilità ai composti idrofobi come antibiotici macrolidi o beta-lattamici).

Questa capacità di resistenza può essere innata e intrinsecamente legata alla fisiologia generale e all'anatomia di un microrganismo. In alcune specie batteriche (denominate "insensibili" o "unsusceptible") la resistenza intrinseca è una caratteristica propria e non è influenzata dall'uso (o abuso) di antibiotici [5]. Il meccanismo più comune per acquisire resistenza è attraverso una mutazione genetica, con mutazione e diffusione di materiale genetico per trasferimento orizzontale da altri ceppi batterici. Nonostante le mutazioni siano relativamente rare, intorno a 1 su 100.000.000-100.000.000.000 cellule, c'è un'alta probabilità di avere un enorme aumento del numero di batteri resistenti a causa della elevata velocità di replicazione. Con meccanismi di trasferimento orizzontale, i geni della resistenza ai farmaci possono essere diffusi da un batterio a un altro attraverso lo scambio di plasmidi (frammenti extracromosomiali di DNA auto-replicanti trasferiti per coniugazione, come avviene nei batteri Gram-negativi) e di virus (batteriofagi) trasferiti attraverso la trasduzione (come avviene in *Staphylococcus aureus*). I plasmidi possono essere trasmessi sia per via verticale sia orizzontale e sono considerati il meccanismo di resistenza acquisito più comune ed efficace. Essi svolgono un ruolo importante nello sviluppo di batteri patogeni perché sono prontamente trasmessi con trasferimento orizzontale tra le specie [6, 7].

I batteri possono anche acquisire resistenza da trasposoni o integroni che possono veicolare parecchi geni della resistenza. A differenza dei plasmidi non possono replicare se stessi, ma possono muoversi all'interno del genoma. Gli integroni possono essere comunemente trasportati in plasmidi o essere cromosomicamente integrati, come avviene in *Salmonella enterica* sierotipo Typhimurium DT 104 [8]. I trasposoni possono facilmente inserirsi in una vasta gamma di ospiti di plasmidi e questo facilita la diffusione dei fattori di resistenza agli antibiotici [9].

Recentemente nuovi meccanismi hanno portato allo sviluppo simultaneo di resistenza a diverse classi di antibiotici (MDR) creando ceppi batterici molto pericolosi per le mul-

ti-resistenze, noti anche come “superbatteri”, come ad esempio, il tipo di fago MDR *Salmonella Typhimurium* DT104, che è diffuso in tutto il mondo, con il tratto genomico Island 1 (SGI1) che codifica per la resistenza a diversi antibiotici [10, 11].

Oltre ai ben noti meccanismi di trasferimento intercellulare di materiale genetico di tipo verticale (mutazioni) od orizzontale (trasformazione, trasduzione, coniugazione) ci sono altri modi di acquisire resistenza che sono legati all’impatto della molecola sulla fisiologia della cellula batterica. Infatti, negli ultimi anni, è emerso un concetto interessante: il fenomeno della farmaco-resistenza non può essere spiegato solamente con la pressione selettiva esercitata dalla molecola “antibiotica” sulla popolazione batterica, ma anche con una serie di cambiamenti fisiologici della cellula batterica. Questo fenomeno può essere classificato in due processi biologici: ridondanza molecolare e infedeltà molecolare secondo la capacità della molecola di indurre cambiamenti nello stato fisiologico della cellula, o di influenzare la frequenza di ricombinazione e mutazione [12].

Recenti studi hanno provato che la resistenza agli antibiotici e i diversi meccanismi genetici (ad esempio, la co-selezione e le mutazioni di compensazione) potrebbero colpire la virulenza e la vitalità batterica [13, 14]. Negli ultimi anni, cloni derivati sia da animali [15] sia da esseri umani [16], resistenti a molti antibiotici e portatori di fattori di virulenza, hanno avuto una diffusione a livello globale [17]. Un esempio è la diffusione negli ospedali dei cinque continenti dell’*Enterococcus faecium* (CC17), che è caratterizzato da una resistenza ad ampicillina e chinoloni e dalla presenza di una presunta patogenicità [18].

AR, una minaccia crescente per la salute pubblica

L’AR è sempre più riconosciuta da molte organizzazioni sanitarie internazionali come un problema di salute pubblica globale e una minaccia per il moderno sistema sanitario che potrebbe ostacolare il controllo di molte malattie infettive facendo drammaticamente arretrare la medicina moderna, a tal punto che un comune mal di gola o un ginocchio graffiato di un bambino potrebbero ancora una volta ritornare a uccidere.

Il fenomeno dell’AR, crescente in tutto il mondo, è generalmente associato alla “pressione selettiva” causata dall’uso improprio o abuso di antimicrobici negli esseri umani e negli animali [19, 20]. Infezioni da ceppi resistenti agli antibiotici determinano nel paziente una ridotta qualità della vita, con infezioni batteriche diffusive, un aumento dei tassi di ricorrenza, cronicità e infezioni opportunistiche [21]. È infatti documentato l’aumento dell’isolamento in esseri umani di ceppi patogeni come *Salmonella* [22], *Campylobacter* [23] ed *Enterococchi* resistenti alla vancomicina (alcuni dei quali portano alla morte) [24] associato a una frequenza elevata di fallimenti terapeutici, un aumentato rischio di complicanze, un peggioramento delle condizioni patologiche fino alla morte.

In Unione Europea, Islanda e Norvegia, secondo i dati 2009 del Centro europeo per il controllo delle malattie (ECDC) sono stati stimati 25.000 decessi/anno con circa 2,5 milioni di giorni di degenza in più causati dall’AR [25]. Nello stesso periodo negli Stati Uniti e in Cina, l’AR ha causato, rispettivamente 100.000 e 80.000 morti [26, 27].

La diffusione dei batteri AR è considerata una minaccia per la salute pubblica così allarmante da venire paragonata al riscaldamento globale e altre minacce sociali e ambientali. In un rapporto del *World Economic Forum* 2014 sono stati analizzati i 50 rischi globali in termini di conseguenze economiche, ambientali, geopolitiche, sociali e tecnologiche, e classificati in base alla loro probabilità d’impatto che per l’AR è stata conside-

rata alta come il terrorismo o il cambiamento climatico [28]. Recentemente è diventato particolarmente preoccupante il potenziale utilizzo di agenti multiresistenti come arma biologica [29].

Il problema dell'AR è stato discusso anche in occasione del vertice del G8 a giugno 2013, in cui i ministri della salute lo hanno identificato come la "sfida per la sicurezza sanitaria più importante del 21° secolo" che richiede un'intensa collaborazione internazionale.

Il *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) degli Stati Uniti ha recentemente pubblicato un rapporto sull'AR, dal titolo "La minaccia dell'AR negli Stati Uniti, 2013" dove l'AR è identificata dal suo direttore Thomas Frieden come una delle più gravi minacce per la salute della nazione [30]. La volontà politica di ridurre l'AR è contenuta nel *National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria*, un piano d'azione nazionale di 5 anni varato dal presidente Obama con un investimento di 1,2 miliardi di dollari per 5 obiettivi: rallentare la comparsa di batteri resistenti e prevenire la diffusione delle infezioni, rafforzare la vigilanza secondo un approccio "one health", incoraggiare lo sviluppo e l'uso di test diagnostici rapidi e innovativi, accelerare la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici, migliorare la collaborazione internazionale [31]. Gli obiettivi riferiti all'anno 2020 prevedono: una riduzione del 50% rispetto alle stime di incidenza di *Clostridium difficile* del 2011, una riduzione del 60% nelle infezioni nosocomiali legate alle Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi, una riduzione del 35% delle infezioni nosocomiali causate dalle specie *Pseudomonas* multi resistenti, una riduzione del 50% rispetto alle stime del 2011 di infezioni ematiche da *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente. Inoltre, entro il 2020 il piano d'azione punta a ridurre del 50% l'uso di antibiotici non appropriati in regime ambulatoriale e a una riduzione del 20% presso le strutture ospedaliere.

Analogamente, nel Regno Unito, il rapporto nazionale di valutazione dei rischi (NRA), pubblicato nel marzo 2015, afferma che nel corso dei prossimi 20 anni, il numero di infezioni complicate da AR dovrebbe aumentare sensibilmente con circa 200.000 persone colpite da infezione batterica che non potrà essere trattata efficacemente con farmaci esistenti, e circa 80.000 decessi [32].

Si stima che nel Regno Unito 5.000 persone muoiono a causa di un batterio Gram-negativo (come *E. coli* e *K. pneumoniae*) e in metà di questi casi, la causa è un batterio resistente agli antibiotici [33] riproponendo situazioni che non sono dissimili da quelle dei primi anni del 1900. In queste condizioni, le probabilità di successo terapeutico in pazienti affetti da ceppi multiresistenti sono limitate ad alcuni antibiotici come la colistina e tigeciclina [34].

Oggi ci sono timori per l'efficacia dei cosiddetti "CIA" (antibiotici di importanza critica) come fluorochinoloni, cefalosporine di terza e quarta generazione utilizzati per il trattamento di infezioni da *Salmonella* spp. e macrolidi in caso di infezioni da *Campylobacter* spp. [35]. La rapida diffusione di batteri gram negativi produttori di carbapenemasi, così come *Acinetobacter* spp. con multiresistenza, enterobacteriaceae produttori di una New-Delhi metallo-proteasi-1 [36] e *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi o oxacillinasi 48, costituiscono una grave minaccia per la salute pubblica, poiché queste infezioni multiresistenti non lasciano ai pazienti possibilità di terapie con antimicrobici [37].

L'Assemblea Mondiale della Sanità ha approvato a maggio 2015 una risoluzione per affrontare la resistenza antimicrobica prevedendo un piano d'azione globale con 5 obiettivi:

- migliorare la conoscenza e la comprensione della resistenza agli antimicrobici;

- rafforzare la sorveglianza e la ricerca;
 - ridurre l'incidenza di infezione;
 - ottimizzare l'uso di farmaci antimicrobici;
 - garantire investimenti sostenibili nella lotta contro la resistenza antimicrobica.
- Tale risoluzione sollecita gli Stati membri a mettere in atto il piano, adattandolo alle loro priorità nazionali e a contesti specifici e a mobilitare risorse supplementari per la sua attuazione. Attraverso l'adozione del piano globale, i Governi sono impegnati a predisporre, entro il maggio 2017, un proprio piano d'azione nazionale sulla resistenza antimicrobica che sia allineato con il piano d'azione globale.

Tale risoluzione è stata supportata anche nel corso del G7 tenutosi il 7 e 8 giugno 2015 in Germania.

Costo economico dell'AR

L'AR può portare a un aumento dei costi con conseguente destabilizzazione dei sistemi sanitari. I pazienti affetti da infezioni nosocomiali da AR o che si ammalano a causa del consumo di alimenti contaminati da agenti patogeni resistenti, determinano costi sanitari più elevati, a causa di un periodo più lungo di degenza, dell'uso di farmaci più costosi o dell'aumento del tasso di mortalità [38, 39]. Inoltre, ci sono maggiori rischi di tossicità associata all'uso di nuovi farmaci, così come una maggiore frequenza di reazioni avverse da farmaci (ADR) ed eventi collaterali [40].

Il costo annuale nel settore medico in Europa per l'assistenza sanitaria (costi diretti e indiretti) è stato stimato in circa € 1,5 miliardi l'anno, con € 600.000.000 di perdita in produttività [41, 42].

Negli Stati Uniti il costo annuale per AR è stimato in circa 55 miliardi di dollari [43] con un impatto clinico superiore all'infezione da HIV [44]. Gli economisti avvertono che l'impatto economico sul sistema sanitario potrebbe essere più elevato per le limitazioni di cui soffrono i sistemi di *reporting* sui dati di mortalità e morbilità [45].

In Europa, la situazione è peggiorata per la crisi economica e finanziaria iniziata nel 2008 che potrebbe condurre a minori finanziamenti per il sistema sanitario pubblico e a minori stanziamenti per lo sviluppo di nuove molecole da parte dell'industria farmaceutica [46]. Queste condizioni socio-economiche incidono inevitabilmente sull'epidemiologia delle infezioni nosocomiali AR. Va inoltre sottolineato che il costo economico per i sistemi sanitari è stimato essere superiore per i Paesi in via di sviluppo a causa dei vincoli di risorse dei sistemi economici che incidono sulla disponibilità e sul corretto uso dei farmaci [47]. Su *The Independent Review*, l'economista Jim O'Neill afferma che il costo globale probabile per AR entro l'anno 2050, per un aumento di morbilità e mortalità nella popolazione mondiale, può essere stimato tra 11 milioni (in assenza di AR) e 444 milioni (se il problema non viene affrontato). La riduzione della popolazione e la morbilità avrebbero anche un impatto sull'economia mondiale, riducendo il prodotto interno lordo mondiale (PIL) entro il 2050 tra lo 0,06% e il 3,1% [48].

AR e infezioni nosocomiali in UE

Un quadro preciso della portata e dell'impatto delle infezioni umane associate all'AR nell'UE è rappresentato nell'ultimo rapporto ECDC pubblicato nel 2013. Questo rapporto fornisce informazioni sui risultati della sorveglianza AR condotta nei Paesi membri

dell'Unione Europea e, salvo alcune eccezioni, mostra una situazione di deterioramento [49]. Emerge dai dati una variazione geografica della prevalenza di AR nei microrganismi con una maggiore percentuale di ceppi isolati resistenti e multi-resistenti nel Sud e Sud-Est degli Stati membri dell'Unione europea mentre le percentuali più basse di resistenza sono segnalate nel Nord. Queste differenze possono essere legate a diverse pratiche di controllo delle infezioni e dell'uso di antimicrobici tra le aree geografiche.

E. coli* e *K. pneumoniae

Tra gli agenti patogeni AR monitorati in UE, *E. coli* e *K. pneumoniae* sono in costante aumento, nel periodo 2010-2013, in più di un terzo dei paesi dell'UE e dei paesi EFTA (Islanda, Norvegia, Liechtenstein e Svizzera). Nel Regno Unito la diffusione di *E. coli* e *K. pneumoniae* è triplicato negli ultimi tre anni, in modo da rappresentare la causa più frequente di infezioni acquisite a seguito dei ricoveri ospedalieri. Di particolare interesse per le autorità sanitarie è la crescente percentuale di *K. pneumoniae* resistente alle cefalosporine di terza generazione e ai carbapenemi, che sono attualmente gli antibiotici utilizzati per la lotta contro questi batteri. Un aumento di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi è stato osservato per la Grecia, l'Italia e la Romania. In Italia, la frequenza di isolamento per *K. pneumoniae*, ceppi resistenti ai carbapenemi, è aumentata dal 15% nel 2010 al 34,3% nel 2013.

I carbapenemi sono strutturalmente correlati ai β -lattamici, usati per il trattamento di infezioni causate da batteri multiresistenti. La resistenza ai carbapenemi, principalmente riconducibile alla produzione di beta-lattamasi, enzimi in grado di idrolizzare il legame ammidico, si trova su elementi genetici mobili (plasmidi) che facilitano il trasferimento inter e intraspecifico [50]. Di particolare interesse è che i farmaci attualmente in fase di sviluppo non saranno efficaci contro *K. pneumoniae*, per la quale studi recenti hanno mostrato un 50% di tasso di mortalità [51].

Il trend in aumento in tutta Europa riguarda anche *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione, con la più alta percentuale in Bulgaria. La maggior parte degli isolati sono anche a spettro esteso beta-lattamasi (ESBL) positivo e hanno mostrato resistenza a ulteriori gruppi antimicrobici. Di particolare interesse in Italia, nel 2013, è un aumento di *E. coli* resistenti ai fluorochinoloni e cefalosporine.

Come documentato nel rapporto ECDC, la più allarmante evidenza di aumento di AR è attribuibile alle molteplici resistenze a diversi antibiotici. Infatti, in alcuni casi l'uso di un composto antimicrobico può dare luogo allo sviluppo di un fenotipo MDR (*multi drug resistant*), così diversi geni di resistenza possono essere collegati e trasferiti insieme su un tratto genetico cellulare [52, 53].

Questo è il caso, in EU, di *E. coli* e *K. pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi. Nel 2013, sono stati osservati incrementi significativi per nove Paesi, con percentuali di isolati resistenti che vanno da 0% (Islanda) al 57,9% (Slovacchia).

***Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (MRSA)**

In contrasto con *E. coli* e *K. pneumoniae*, la percentuale di isolati di MRSA, che è una delle più importanti cause di infezioni nosocomiali resistenti agli antimicrobici in tutto il mondo, è attualmente stabile o in diminuzione in più Paesi europei. In realtà anche se la diminuzione di MRSA è stata meno pronunciata negli ultimi anni rispetto a quanto osservato durante il primo decennio del secolo, MRSA continua a diminuire in 9 su 30

Paesi a livello europeo. Questo calo si spiega con il successo delle misure specifiche adottate per ridurre da uomo a uomo la trasmissione come lo *screening* prima dell'ammissione in ospedale e una nuova tecnica diagnostica molecolare per individuare rapidamente l'agente patogeno [54, 55, 56]. Comunque MRSA è ancora considerato una priorità di sanità pubblica in Europa, poiché la percentuale di isolati continua a essere elevata (superiore al 25%) in sette Paesi, soprattutto nell'Europa meridionale. L'Italia è tra i Paesi europei con i più alti livelli di resistenza agli antibiotici, in particolare MRSA, con una frequenza del 35,8% nel periodo relativo all'anno 2013, a fronte di una media europea inferiore al 20%.

Negli Stati Uniti, i ceppi di MRSA sono responsabili di 80.000 casi di infezione umana e 11.000 decessi all'anno [57, 58]. Uno studio ha dimostrato che nel caso di infezione del sangue da MRSA la mortalità è due o tre volte superiore a infezione con ceppo non-resistente [59]. Secondo i dati diffusi dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, le infezioni del sangue da MRSA e da *E. coli* multiresistenti hanno causato più di 8.200 morti in trentuno Paesi europei nel 2007. Questi batteri sono stati responsabili di oltre 260.000 casi di infezioni ematiche con un costo complessivo ai servizi sanitari di € 62.000.000.

AR, animali da produzione alimentare e sicurezza alimentare

In campo umano si assiste, rispetto all'ambito veterinario, a una maggiore disponibilità di dati sul consumo di antimicrobici e sull'inadeguata gestione dell'antibiotico in ambito ambulatoriale e nelle comunità, che costituiscono i principali *driver* per lo sviluppo e la diffusione della resistenza antimicrobica. Tuttavia, è generalmente riconosciuto che l'uso irresponsabile ed eccessivo di antibiotici per il controllo delle infezioni in animali, in combinazione con la somministrazione a dosi sub-terapeutiche (per la profilassi o come promotori di crescita) in animali sani attraverso l'alimentazione e l'acqua, hanno nel corso degli anni contribuito alla maggiore resistenza di alcuni agenti patogeni che possono trasmettersi all'uomo [60, 61, 62, 63, 64].

Il fattore critico rispetto alla medicina umana, in cui il trattamento è effettuato al singolo paziente con basse dosi, è che la nascita e la selezione della resistenza agli antibiotici negli animali sono legate all'utilizzo di massa in quanto non è pratico trattare singolarmente ogni animale in un gruppo di centinaia, decine di migliaia di capi. Alcuni ricercatori minimizzano l'importanza del contributo degli animali per la nascita e la diffusione della resistenza antimicrobica nell'uomo, sulla base del fatto che importanti infezioni umane di origine alimentare come *Salmonella* e *Campylobacter* hanno una scarsa indicazione per la terapia antibiotica [65]. Tuttavia l'uso non regolamentato e a volte eccessivo di promotori della crescita in zootecnia e l'uso di antibiotici comuni, in particolare i cosiddetti CIA (chinoloni, cefalosporine di terza e quarta generazione e macrolidi) in campo veterinario, in combinazione con la capacità di trasferimento orizzontale dei geni della resistenza antimicrobica tra batteri commensali e agenti patogeni umani, potrebbero corroborare l'importanza delle fonti animali come serbatoi di resistenza per le infezioni umane.

Uso e abuso di antimicrobici nelle popolazioni animali

Ciò che è fuor di dubbio è che grandi volumi di antibiotici utilizzati in animali produttori di alimenti per l'uomo contribuiscono al problema della resistenza antimicrobica, e ciò sembra peggiorare nei Paesi in via di sviluppo.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in un articolo pubblicato già nel 2003 [66] e più recentemente in un rapporto del 2009 [67], ha evidenziato le conseguenze per la salute pubblica connesse con l'uso eccessivo e improprio degli antimicrobici nelle produzioni animali. Inoltre dalla relazione del 2009 in materia di sorveglianza antimicrobica è emerso che ci sono "grandi lacune" nella sorveglianza e nella condivisione dei dati relativi alla comparsa di agenti patogeni di origine alimentare resistenti agli antibiotici e sul loro impatto negli animali e negli esseri umani. Una lacuna da colmare è sicuramente la quantità di antibiotici consumati ogni anno dagli animali da produzione alimentare in tutto il mondo.

Molti Paesi segnalano enormi volumi di antibiotici utilizzati in zootecnia. Uno studio recente suggerisce che quasi la metà delle 210.000 tonnellate di antibiotici prodotti in Cina sono impiegati in animali destinati a produrre alimenti [68]. I dati negli Stati Uniti sono particolarmente sconfortanti: oltre l'80% di tutti gli antimicrobici utilizzati sono destinati ad animali da produzione alimentare [69, 70, 71] e il 70% di tutti gli antibiotici utilizzati sono somministrati per scopi diversi dal trattamento dell'infezione [72]. Secondo una recente stima dell'*Animal Health Institute* (AHI) circa il 13% del totale degli antimicrobici venivano utilizzati come promotori della crescita [73].

Una conseguenza grave associata all'uso eccessivo è che il 75-90% degli antibiotici usati in animali destinati a produrre alimento, vengono escreti non metabolizzati nell'ambiente [74] e la loro persistenza crea l'opportunità di sviluppare resistenza nella popolazione batterica esposta [75].

Un nuovo studio condotto dai ricercatori della Princeton University, dell'*International Livestock Research Institute* e dei *National Institutes of Health*, pubblicato da *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) [76], che fornisce la prima mappa globale (228 Paesi) sul consumo di antibiotici nel bestiame, stima che la cifra totale aumenterà del 67% tra il 2010 e il 2030, con la possibilità di compromettere l'efficacia degli antimicrobici nell'uomo. La Cina e gli Stati Uniti sono in cima alla lista per le loro quote di consumo di antibiotici negli animali e cinque Paesi - Brasile, Russia, India, Cina e Sudafrica (i cosiddetti BRICS) - avranno una crescita del 99% nel consumo di antibiotici e in tali Paesi la somministrazione di antimicrobici a basse dosi in modo costante è prassi accettata e per lo più legale. Molto preoccupanti anche i dati relativi ad altri paesi emergenti come il Myanmar per il quale è previsto un aumento del consumo del 200%, la Nigeria del 163%, il Perù del 160% e il Vietnam del 157%.

La Cina e l'India hanno adottato delle misure per limitare l'abuso di antibiotici in campo umano, ma si registrano ritardi nel regolamentare l'uso degli antibiotici nell'alimentazione degli animali [77].

In Europa le vendite di antibiotici veterinari sono state monitorate dal 2010 attraverso la sorveglianza europea del consumo di antimicrobici veterinari (ESVAC). Il rapporto ha preso in considerazione 26 Paesi dell'Unione europea coprendo circa il 95% della popolazione animale da produzione alimentare nell'area UE/SEE, e ha registrato un calo nell'uso di antibiotici negli animali del 15% tra il 2010 e il 2012 [78]. Secondo il recente rapporto congiunto della *European Food Safety Authority* (EFSA), del *European Centre for disease prevention and control* (ECDC) e dell'*European Medicines Agency* (EMA) il consumo negli animali è molto più basso rispetto agli esseri umani in metà dei Paesi [79]. Nel 2008 Kools *et al.* hanno stimato che le categorie di antibiotici più utilizzati in 25 Stati membri dell'UE in Medicina veterinaria erano tetracicline, antibiotici beta-lattamici e sulfamidici [80].

Divieto degli AB come promotori di crescita nell'alimentazione animale

Un ampio uso di antibiotici come additivi per mangimi, per un lungo periodo di tempo, è in grado di contribuire allo sviluppo di batteri resistenti ai farmaci utilizzati per trattare le infezioni negli animali e nell'uomo; l'UE nel tentativo di contrastare questa tendenza, nel 2006 ha imposto un divieto per l'uso non terapeutico di antibiotici di importanza umana nell'alimentazione degli animali da allevamento [81].

Prima del 2006, erano i singoli stati a proibire sul loro territorio l'uso di alcuni antibiotici nell'alimentazione animale. Ne è un esempio il divieto per l'uso di avoparcina imposto dalla Danimarca nel 1995 e dalla Germania nel 1996, in quanto tale molecola produce resistenza ai glicopeptidi utilizzati in Medicina umana; la spiramicina è stata vietata in Finlandia nel 1998 a causa del suo uso in Medicina umana, e la virginiamicina in Danimarca nel 1998, per lo stesso motivo. Attualmente diversi Paesi, tra cui gli Stati Uniti, ne permettono l'uso come promotori di crescita nei mangimi animali, con conseguenze per il commercio internazionale [82] nei confronti di partner e concorrenti commerciali, come l'Unione europea, la Nuova Zelanda e Corea del Sud, che hanno invece implementato le restrizioni sulle importazioni di bestiame e prodotti avicoli allevati con farmaci antimicrobici [83]. Tuttavia va detto che negli Stati Uniti la legislazione recente va verso l'eliminazione graduale dell'uso non terapeutico negli animali di "farmaci antimicrobici critici" come penicillina, tetraciclina, macrolidi, lincosamide che vengono utilizzati in Medicina umana [84].

Il nesso tra uso agricolo e infezioni antibiotico-resistenti in campo umano

È ampiamente dimostrato che i batteri resistenti agli antimicrobici e i loro geni della resistenza sono continuamente in circolazione nel suolo, nelle piante, negli animali da produzione alimentare e in tutta la catena alimentare.

Associazioni tra l'uso di antibiotici negli animali destinati a produrre alimento per l'uomo e la prevalenza di batteri resistenti agli antibiotici isolati da tali animali, sono state rilevate in molti studi [85]. Nei Paesi Bassi l'incidenza della resistenza ai fluorochinoloni nel *Campylobacter* spp. ha registrato un aumento dello 0-14% in polli da carne, e 0-11% in lavoratori agricoli, in seguito all'introduzione dell'enrofloxacin e saxifloxacin negli allevamenti di pollame [86]. Alcuni dei batteri AR rinvenuti negli animali da allevamento sono responsabili di zoonosi (ad esempio, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*). La tabella 2.2.1. fornisce un elenco di importanti articoli scientifici relativi all'isolamento di patogeni resistenti agli antibiotici nel bestiame. Questi agenti patogeni possono infettare gli esseri umani non solo attraverso il consumo di alimenti contaminati o di cross-contaminazione di origine animale [87, 88], ma anche per altre vie come l'acqua, la contaminazione ambientale o il contatto diretto con l'animale [89, 90, 91, 92]. Quest'ultima modalità è particolarmente rilevante per i lavoratori delle aziende agricole e per i veterinari, e sebbene questa modalità di trasmissione non abbia una importanza rilevante per la sanità pubblica, i lavoratori infetti o le loro famiglie potrebbero costituire una via di ingresso dei geni della resistenza negli ambienti delle comunità e degli ospedali [93, 94]. Ci sono anche prove convincenti su come la flora batterica commensale intestinale (*Escherichia coli* e *Enterococcus* spp.) degli animali da allevamento, ma anche

Tabella 2.2.1. Patogeni AR nelle produzioni animali.

Patogeno	Specie animale e PA	Riferimenti bibliografici
<i>Staphylococcus aureus</i>		
meticillina-resistente (MRSA)	Bovino, latte	[101]
MRSA	Suino	[102]
<i>E. faecium</i>	Pollame e suino	[103]
<i>Campylobacter</i> spp. multi-resistente	Bestiame	[104]
<i>Campylobacter</i> spp.	Bovino	Minihan <i>et al.</i> , 2006
<i>E. coli</i> β -lattamsi resistente	Animali da fattoria	Stefani <i>et al.</i> , 2014 [105]

degli esseri umani, possa costituire un potenziale serbatoio per i geni della resistenza che potrebbero essere trasferiti tra specie batteriche anche patogene sia per gli esseri umani sia per gli animali [95, 96, 97, 98, 99]. Questi batteri commensali sono considerati buoni indicatori della pressione selettiva esercitata dall'uso di antimicrobici sulle popolazioni di batteri intestinali negli animali produttori di alimento per l'uomo [100].

AR e ambiente

Recenti studi hanno dimostrato che l'ambiente può ospitare un ampio spettro di batteri con i determinanti genetici della resistenza e che questi, in condizioni appropriate, possono acquisire patogenicità. Uno studio olandese ha dimostrato che la percentuale di batteri, nel terreno, che contengono geni della resistenza ai farmaci è aumentata in modo significativo dal 1940 [106]. Recentemente ricercatori statunitensi hanno testato microrganismi da tamponi ambientali prelevati nelle stazioni della metropolitana di New York e hanno scoperto che i batteri resistenti agli antibiotici erano presenti nel 27% dei campioni raccolti con casi di multi-farmaco-resistenza [107].

Dall'ambiente (suolo, acqua e aria) batteri resistenti ai farmaci possono raggiungere direttamente o indirettamente, animali ed esseri umani attraverso diverse modalità tra cui anche i vegetali coltivati su terreni trattati con letame contenente antibiotico [108, 109]. Per quanto riguarda la relazione ambiente-patogeni resistenti, negli esseri umani, uno studio caso-controllo condotto in Pennsylvania dal 2005 al 2010 su più di 400.000 pazienti ha rivelato che l'esposizione della comunità a campi di grano, nei quali il letame suino è stato utilizzato come fertilizzante, è un significativo fattore di rischio per i ceppi di MRSA [110].

Batteri antibiotico-resistenti di origine animale sono stati osservati nell'ambiente circostante gli allevamenti. In uno studio della *United States Geological Survey*, residui antimicrobici sono stati trovati nel 48% dei 139 corsi d'acqua esaminati a livello nazionale, molti dei quali si trovavano a valle delle attività di allevamenti di animali [111]. Uno studio ha rivelato che i bovini situati in prossimità di ambienti acquatici possono disperdere patogeni resistenti agli antibiotici (*E.coli*) in tali ambienti, con successiva contaminazione della fauna acquatica [112]. Autori tedeschi hanno esaminato 1.000 campioni di frutta, radici, piante bulbose, insalate e hanno scoperto che i batteri comuni isolati dalle piante (*Enterococcus*, *Pseudomonas*) hanno nei loro geni fattori di resistenza che possono essere trasferiti agli agenti patogeni intestinali [113].

Graham *et al.*, nel 2009, hanno rilevato che la flora batterica presente nelle mosche catturate nelle zone intorno a un'azienda avicola mostrava una resistenza verso gli stessi tipi di antibiotici utilizzati nell'azienda [114].

Il settore ittico, in particolare l'acquacoltura, è particolarmente toccato dal problema a causa dell'uso esteso, non regolato e indiscriminato di antibiotici in gran parte del mondo [115]. Nonostante ci siano minori dati disponibili sull'impatto per la salute pubblica derivante dall'uso di antimicrobici in acquacoltura, sembra che ciò potrebbe contribuire alla nascita e alla diffusione della resistenza antimicrobica attraverso l'acqua, sedimenti delle acque stagnanti, pesci e molluschi [116, 117, 118, 119, 120]. Alcuni autori hanno suggerito che il trasferimento e la comparsa di resistenza nell'uomo si siano verificati più rapidamente a partire dai batteri acquatici che dai batteri terrestri [121]. Sebbene i quantitativi totali di antibiotici impiegati in acquacoltura si stimano essere minori di quelli usati nell'allevamento animale terrestre, si registra però un maggiore utilizzo di molecole in uso nella Medicina umana, come i chinoloni [122].

AR e catena alimentare

Ci sono prove inconfutabili che gli animali d'allevamento [123] e gli alimenti di origine animale [124, 125, 126], siano veicolo di agenti patogeni resistenti.

Tuttavia, a causa della complessità delle diverse vie di trasmissione intra-specie, inter-specie e il frequente trasferimento dei geni della resistenza tra batteri, è difficile stabilire con certezza se l'uso di antibiotici negli animali da produzione alimentare ha portato alla nascita, diffusione e persistenza di AR negli esseri umani [127].

Attualmente ci sono diverse evidenze che collegano l'uso di antibiotici a fini terapeutici e non terapeutici in allevamento e l'aumento della AR negli esseri umani. Queste correlazioni sono state trovate in studi condotti su epidemie umane [128, 129] in studi microbiologici [130, 131, 132] ed ecologici [133, 134]. Strumenti epidemiologici più recenti e potenti come le tecniche di genetica molecolare sono in grado di dimostrare la provenienza del gene (o plasmide) da ceppi di origine animale o umana, anche se gli isolati sono di specie diverse fornendo così informazioni utili durante le indagini sui focolai [135]. La trasmissione per via alimentare è, quantitativamente, la modalità più importante di trasmissione di batteri e di geni della resistenza agli antibiotici dall'azienda agricola-zootecnica al consumatore [136]. L'esposizione dei consumatori ai batteri resistenti agli antimicrobici attraverso gli alimenti di origine animale è stata dimostrata da molti studi. Alexander *et al.* trovarono *Escherichia coli* resistente su superfici di carcasse bovine dopo l'eviscerazione e dopo 24 ore di refrigerazione e su carne macinata conservata da 1 a 8 giorni [137]. Ricercatori americani hanno isolato *Campylobacter* spp. resistente a ciprofloxacina dai prodotti di pollo [138]. In Italia, Normanno ha riportato MRSA in prodotti derivanti da bovini da latte [139]. In un altro recente studio su 200 campioni di carne macinata prelevata alla vendita al dettaglio, il 20% conteneva *Salmonella*. La maggior parte della *Salmonella* isolata (84%) era resistente ad almeno un antibiotico, e più della metà era resistente a più di tre antimicrobici; il 16% degli isolati era resistente al ceftriaxone, il farmaco di scelta utilizzato per il trattamento di bambini affetti da gravi salmonellosi [140].

Anche se la corretta cottura degli alimenti uccide i batteri, le infezioni da batteri resistenti si verificano attraverso la manipolazione impropria dell'alimento prima della cottura. Negli Stati Uniti, i ricercatori utilizzando l'analisi genetica hanno dimostrato che

L'alta prevalenza di geni ESBL su carne di pollo al dettaglio era la stessa di quella trovata su tamponi rettali prelevati da esseri umani nella stessa regione geografica [141]. Negli Stati Uniti, confrontando i profili di plasmidi multi resistenti *Salmonella Newport* isolati da fonti umane e animali, si è dimostrato che le infezioni da salmonella in 18 persone provenienti da 4 stati del Midwest erano collegate direttamente al consumo di carne di hamburger derivante da bovini alimentati con dosi subterapeutiche di clortetraciclina [142]. In uno studio condotto nel 2001 su volontari, Sorenson *et al.* hanno trovato la persistenza nelle feci di *Enterococcus faecium* resistente a glicopeptidi per un massimo di 14 giorni dopo l'ingestione iniziale di carne di pollo e di maiale [143].

L'*American Center for Science in the Public Interest* (CSPI) ha documentato trentacinque epidemie di origine alimentare tra il 1973 e il 2009 in cui erano stati coinvolti batteri resistenti a più di un antibiotico [144].

Un recente studio di comparazione tra ceppi umani e animali di *Clostridium difficile* indica la possibilità di trasmissione di questi batteri provenienti da animali agli esseri umani. *Clostridium difficile* è stato isolato da carne venduta al dettaglio in Canada, Svezia e Stati Uniti [145, 146, 147] e da insalate pronte per il consumo in Scozia [148].

Un aspetto interessante, che è attualmente in fase di studio e potrebbe gettare nuova luce sui meccanismi di resistenza degli agenti patogeni alimentari, è la capacità dei batteri AR di acquisire una resistenza agli stress ambientali connessi con le tecnologie di produzione degli alimenti (calore, freddo, pH, Aw, etc.). Ad esempio una maggiore tolleranza termica è stata osservata per i ceppi di *S. Typhimurium* DT104, rispetto ai ceppi di *S. typhimurium* e *S. enteritidis* [149]. Analogamente, una resistenza acquisita agli stress ambientali è stata rilevata in ceppi con mutazioni di resistenza ai fluorochinoloni. È dimostrato anche che numerosi stress, ad esempio causati da un biocida o un antibiotico, migliorano la riparazione del DNA attivando un sistema di rete di regolazione della riparazione batterica che controlla l'attivazione di integroni. Gli integroni sono frammenti complessi di DNA in grado di integrare e regolare l'espressione di diversi geni di resistenza agli antibiotici, e quindi in grado di conferire ai batteri resistenze multiple agli antibiotici [150, 151].

È inoltre appurato che dopo trattamenti sub-letali i batteri lesionati, per ridurre l'impatto dello stress, operano adattamenti fenotipici e genotipici [152]. Se da un lato queste cellule adattate allo stress possono sopravvivere alle diverse fasi del processo di produzione alimentare e quindi rappresentare una sfida per l'industria alimentare, d'altra parte, come dimostrato da diversi studi *in vitro*, l'adattamento potrebbe essere associato a una protezione crociata con gli antibiotici [153, 154]. Ulteriori studi hanno dimostrato che le sollecitazioni legate agli stress indotti dalle tecnologie alimentari possono aumentare il trasferimento orizzontale di geni della resistenza agli antibiotici [155]. Tali eventi potrebbero favorire la nascita e la diffusione della resistenza agli antimicrobici attraverso il consumo di cibo.

Tuttavia, il ruolo e la portata delle tecnologie alimentari per la creazione e la diffusione negli alimenti di batteri resistenti e il loro conseguente impatto sulla salute pubblica necessitano di ulteriori ricerche [156].

Di particolare interesse per l'industria alimentare è l'ampio uso di biocidi, quali disinfettanti e conservanti, che può portare alla comparsa o proliferazione di batteri nocivi resistenti sia ai biocidi che agli antibiotici. Sulla base di molti studi condotti *in vitro*, si è visto che i principali meccanismi coinvolti sono la cross-resistenza e la co-resistenza. In particolare il primo implica la selezione, a seguito dell'uso di un antimicrobico specifico,

di geni che possono esprimere la resistenza a differenti antimicrobici (cross-resistenza), nel secondo il gene espresso può essere collegato ad altri geni che esprimono una resistenza ad altri antimicrobici (co-resistenza). Questi geni possono essere trasferiti tra specie batteriche con plasmidi, trasposoni e integroni. Uno studio fornisce la prova evidente della associazione tra uso di biocidi (ad esempio, composti di ammonio quaternario) e la espressione e la diffusione della resistenza beta-lattamica in batteri Gram-positivi [157]. Altri autori hanno trovato una maggiore resistenza a diversi antibiotici in *L. monocytogenes* e in ceppi di *S. enterica* dopo l'esposizione a sostanze chimiche (ad esempio, cloruro di sodio acidificato, acido citrico) [158]. Potenski *et al.* [159] descrissero mutanti di *Salmonella enteritidis* selezionati a seguito di esposizione al cloro o nitrito di sodio, benzoato di sodio o acido acetico con sviluppo di resistenza a diversi antibiotici, suggerendo che la mutazione *multiple antibiotic resistance (mar)* operone fosse responsabile della resistenza.

Uno studio di Oren-Gradel [160] ha evidenziato una possibile associazione tra la persistenza di *Salmonella* in allevamenti avicoli e la resistenza ai disinfettanti comunemente utilizzati e un ruolo nella mutazione dell'operone MAR [161] ha dimostrato che l'uso di cloruro di sodio acidificato può indurre la selezione in differenti sierotipi di *Salmonella* di una resistenza contro questo biocida e una resistenza incrociata ai vari antibiotici.

Tuttavia, nonostante la mancanza di dati precisi, in particolare sulle quantità di biocidi utilizzati, che rende impossibile determinare quale biocida possa creare il più alto rischio di generare resistenza agli antibiotici, una valutazione del Comitato Scientifico della Commissione Europea sui Rischi Sanitari Emergenti e Recentemente Identificati (SCENIHR) fornisce la prima classificazione dei biocidi in base al loro potenziale di generare resistenza. Ammonio quaternario, composti fenolici e sali metallici sono considerati i biocidi a più alto rischio [162].

A livello comunitario, il problema della trasmissione della resistenza agli antibiotici attraverso la catena alimentare è attualmente affrontato dal settimo programma quadro dell'UE per la ricerca e lo sviluppo tecnologico (7° PQ) progetto finanziato EFFORT volto a fornire prove scientifiche per informare i responsabili delle decisioni, la comunità scientifica e altre parti interessate circa le conseguenze del trasferimento di AR attraverso la catena alimentare [163].

Il programma di monitoraggio per l'AR nella UE

Ai sensi della direttiva 2003/99/CE [164] sulle misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici, gli Stati membri dell'UE sono tenuti a monitorare e comunicare i dati sulla resistenza dei ceppi di *Salmonella* e *Campylobacter* isolati da animali (suini e polli da carne) e dai prodotti sulla base di campionamenti effettuati in ambito di piani di controllo nazionali e la Decisione 2007/407/CE ha anche stabilito i requisiti per tale monitoraggio e reportistica.

I dati sui ceppi antibiotico-resistenti isolati da animali, alimenti e campioni clinici umani [165] nell'anno 2013 sono contenuti in una relazione congiunta annuale pubblicata da EFSA e ECDC con dati rilevati da 28 Stati Membri [166]. La maggior parte dei risultati dei test di sensibilità effettuati da isolati clinici di batteri zoonotici di esseri umani vengono interpretati utilizzando *breakpoints* clinici (indicatori clinici) [167] al fine di indirizzare il trattamento terapeutico del paziente. Negli isolati da animali e alimenti, la resistenza 'microbiologica' è stata valutata utilizzando i valori epidemiologici

cut-off (ECOFF). Il rapporto suggerisce cautela nel fare paragoni tra gli isolati provenienti da fonti diverse perché non è chiaro se i metodi e i criteri d'interpretazione corrispondano.

La risposta nazionale e internazionale all'AR

Il fenomeno AR ha una natura trasversale che coinvolge diversi professionisti della salute e che richiede un approccio strategico globale e integrato sulla base del principio "one health". Se è vero che più della metà degli antibiotici prodotti a livello globale sono utilizzati negli allevamenti, una delle misure che potrebbe risultare efficace per ridurre il problema sarà quella di concentrarsi sul settore agricolo-zootecnico [168]. Questo non sarà un compito facile, considerando che, anche se si concede l'associazione di causa (volume di farmaci utilizzati nelle aziende) ed effetto (AR), gli antimicrobici sono ancora disponibili senza prescrizione medica in alcuni Stati membri dell'UE.

Nonostante la necessità di disporre di dati di monitoraggio comparabili a livello europeo per mettere in relazione l'uso di antimicrobici con l'AR, la ricerca su questo argomento resta scarsa. Un passo decisivo è stato recentemente assunto dall'EFSA, EMA e l'ECDC, a seguito di un mandato della Commissione europea, con la prima relazione congiunta sulle analisi integrate (animali-uomo-produzioni animali) del consumo di antimicrobici e il verificarsi di AR.

La disponibilità di dati relativi alle classi e alle quantità di antibiotici utilizzati per ogni tipologia di indirizzo produttivo animale, tempo di trattamento, scopo del trattamento (terapia, prevenzione, promotore della crescita), e i metodi utilizzati per la somministrazione, varia tra i 28 Stati membri dell'UE. Solo 19 Paesi forniscono dati relativi alle quantità di antimicrobici utilizzati. Ricercatori danesi stanno concentrando la raccolta dei dati sulla prescrizione, per capire come il diverso uso di antibiotici possa influenzare la comparsa di batteri resistenti. I Paesi Bassi raccolgono i dati sulla specie animale, con tracciabilità informatizzata del farmaco e con test di sensibilità richiesti da parte dei veterinari dell'allevamento.

Secondo il piano d'azione per l'AR della Commissione [169] e la recente risoluzione del Parlamento europeo [170], l'obiettivo della comunità è quello di ridurre la prescrizione e l'uso di antibiotici attraverso l'attuazione di misure di prevenzione efficaci, la biosicurezza e la vaccinazione. Un parere del 30 agosto 2012 della Commissione Agricoltura del Parlamento europeo suggerisce che «entro il 2018 l'uso di antimicrobici per uso veterinario nell'Unione europea andrebbe dimezzato rispetto ai dati del 2012» [171].

Nel 2010, la Danimarca ha lanciato un'iniziativa denominata "il cartellino giallo" (DVFA, 2012) come deterrente per ridurre l'uso di antibiotici. Sulla base delle informazioni raccolte da VetStat, l'Autorità danese per la veterinaria e gli alimenti (DVFA), identifica gli allevatori e i veterinari con il più alto uso di antibiotici, e questo innesca un circolo virtuoso e competitivo finalizzato alla riduzione dell'uso di antibiotici [172].

Una delle misure destinate a ridurre l'uso di antibiotici è il cosiddetto 'decoupling', cioè la separazione tra la prescrizione e la vendita, con il blocco di incentivi economici offerti ai veterinari per la prescrizione di antibiotici. Tale proposta è stata notevolmente dibattuta e sottoposta a critiche da molte industrie farmaceutiche e associazioni di categoria. Secondo la Federazione dei veterinari europei (FVE), il disaccoppiamento non è una soluzione e non è supportato da una valutazione d'impatto [173]. A tal proposito, FVE cita Olanda e Francia che negli ultimi anni sono stati in grado di diminuire il consumo

di antibiotici del 50% e 30%, rispettivamente, senza bisogno di adottare il *decoupling*. Al contrario, in Danimarca si ritiene che la prescrizione e la vendita di antibiotici da parte dei veterinari fino al 1995 abbia causato un loro consumo massiccio nelle aziende e che l'abbandono di questa pratica, insieme ad altre misure, abbia contribuito a una significativa riduzione dal 20 al 30% dell'uso degli antimicrobici negli animali.

Le strategie dell'UE in materia di AR

Nei primi anni '90, quando l'AR era apparsa come una grave minaccia per la salute pubblica, la Commissione europea lanciò una serie di iniziative in Medicina umana e veterinaria, nel campo degli alimenti e dei mangimi, nonché nella ricerca scientifica, nel tentativo di ridurre l'esposizione umana a ceppi batterici potenzialmente AR. Queste azioni hanno incluso il divieto nel 2006 dell'uso di antibiotici come promotori della crescita nei mangimi [174]. In seguito, le misure adottate dalla Commissione europea hanno riguardato una serie di azioni da svolgere a livello europeo e nazionale per la raccolta dei dati, la sorveglianza, la ricerca, la sensibilizzazione e il finanziamento di vari progetti relativi alla AR attraverso il *Community health programme*. La Commissione, con il Settimo programma quadro dell'UE per la ricerca e lo sviluppo tecnologico, con il nuovo programma quadro Horizon 2020 e con l'iniziativa di medicinali innovativi (IMI) ha finanziato più di 140 progetti di ricerca correlati all'AR con un budget di 130 milioni di euro [175].

Il terzo programma di iniziative per la salute 2014-2020, al fine di facilitare l'accesso alla migliore e più sicura assistenza sanitaria per i cittadini dell'Unione, prevede misure specifiche per prevenire le infezioni nosocomiali e l'AR [176].

Nel 2011, il Parlamento europeo, nel tentativo di affrontare la minaccia per la salute pubblica legata all'AR, ha approvato una risoluzione [177] in cui si chiede il fermo impegno dei Governi degli Stati membri dell'UE ad attuare strategie nazionali contro l'AR relativi all'uso prudente degli agenti antimicrobici, sia negli animali sia nell'uomo. Il Parlamento ha espresso la preoccupazione che i piani d'azione della Commissione Europea precedenti non fossero sufficienti a contenere la minaccia globale crescente di AR, e ha ritenuto necessario dover adottare nuove misure. Il Parlamento ha invitato la Commissione a proporre un quadro legislativo per la lotta contro l'AR, promuovendo iniziative volte a sostenere la diffusione di informazioni su:

- l'uso prudente degli agenti antimicrobici;
- il controllo e la sorveglianza della resistenza agli antimicrobici;
- la necessità di incentivare la ricerca e lo sviluppo di nuovi agenti antimicrobici e cure alternative;
- l'approccio olistico;
- la cooperazione internazionale.

Per rafforzare ulteriormente il proprio impegno, la Commissione ha avviato nel novembre 2011, un piano d'azione quinquennale contro la resistenza antimicrobica, che copre sette aree e definisce le dodici azioni chiave sia in campo umano sia veterinario [178] (riquadro 2.2.1.).

Dopo la relazione dell'11 dicembre 2012 da parte del Parlamento Europeo sulle iniziative da intraprendere per combattere le minacce derivanti dall'aumento dell'AR [179], la Commissione ha pubblicato una relazione integrata da una *road-map* per l'attuazione del piano d'azione da svolgere in cinque anni [180]. Con questo documento, che fornisce gli obiettivi operativi, le attività concrete e le scadenze per ognuna delle 12 azioni

Riquadro 2.2.1. Piano d'azione comunitario contro le minacce crescenti di resistenza antimicrobica (2011).

Azioni

1. Rafforzare la promozione dell'uso appropriato degli antimicrobici in tutti gli Stati membri dell'UE.
2. Rafforzare il quadro normativo sui farmaci veterinari e sui mangimi medicati con una revisione prevista per il 2013.
3. Introdurre raccomandazioni per l'uso prudente di antimicrobici in medicina veterinaria, comprese le relazioni di follow-up, utilizzando lo stesso approccio della raccomandazione del Consiglio del 2002 sull'uso prudente degli agenti antimicrobici nella medicina umana.
4. Rafforzare la prevenzione e il controllo delle infezioni nosocomiali.
5. Introdurre nella nuova legislazione sulla salute animale, strumenti per rafforzare la prevenzione delle malattie, riducendo così l'uso di antibiotici e sostituire le disposizioni di polizia sanitaria correnti in funzione della lotta contro le malattie.
6. Promuovere, attraverso un approccio graduale, collaborazioni su ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici
7. Condurre un'analisi sui 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 antimicrobica in tutti i settori.
9. Rafforzare i sistemi di sorveglianza sulla resistenza antimicrobica e sul consumo di antimicrobici in medicina umana.
10. Rafforzare i sistemi di sorveglianza sulla resistenza antimicrobica e sul consumo di antimicrobici in medicina veterinaria.
11. Rafforzare e coordinare gli sforzi sulla ricerca.
12. Raccogliere e confrontare i risultati della ricerca.

Aree d'intervento

1. Assicurarsi che gli antimicrobici siano utilizzati in modo appropriato negli uomini e negli animali.
 2. Prevenzione delle infezioni microbiche e la loro diffusione.
 3. Sviluppare antimicrobici o cure alternative .
 4. Cooperare con i partners internazionali per contenere i rischi di AR.
 5. Migliorare il controllo e la sorveglianza in medicina umana e animale.
 6. Promuovere la ricerca e l'innovazione.
 7. Migliorare la comunicazione, l'istruzione e la formazione.
- In sostanza il piano d'azione si basa su un approccio olistico che coinvolge tutti i settori e gli aspetti legati alla AR, quali: la salute pubblica, la salute degli animali, la sicurezza alimentare, la sicurezza dei consumatori, la ricerca, l'uso non terapeutico di antibiotici etc..

chiave, la Commissione fornisce ulteriori informazioni al Parlamento Europeo, agli Stati Membri e alle altre parti interessate in merito ai progressi compiuti nell'attuazione del piano d'azione.

La tabella 2.2.2. illustra il quadro dell'Azione numero 2 della *road map* che prevede il potenziamento delle azioni regolatorie sui farmaci veterinari e sui mangimi medicati per garantire che i rischi per la salute umana derivanti dall'uso degli antimicrobici negli animali vengano gestiti in modo adeguato.

Per la natura globale dell'AR, è essenziale sviluppare la cooperazione internazionale con le organizzazioni come l'OMS, la FAO e l'OIE e collaborazioni bilaterali con i Paesi terzi. Il piano d'azione è di promuovere questa azione globale con molte iniziative contenute nell'Azione 8 volte a sviluppare e/o rafforzare gli impegni multilaterali e bilaterali per la prevenzione e il controllo della resistenza antimicrobica in tutti i settori.

Tabella 2.2.2. Azione n. 2 della road map: rafforzare il quadro normativo sui farmaci veterinari e sui mangimi medicati.

Obiettivi operativi	Attività concrete	Scadenze
Per affrontare AR connessa all'uso di medicinali veterinari	Revisione della legislazione sui farmaci veterinari	2014, Proposta della Commissione e invio al Parlamento Europeo e al Consiglio. I negoziati tra le due istituzioni dovrebbero aver luogo entro la fine del 2016.
Per affrontare AR connessa all'uso di mangimi medicati	Revisione della legislazione sui mangimi medicati	2014, proposta della Commissione e invio al Parlamento europeo e al Consiglio.

Per sostenere la consapevolezza delle parti interessate per quanto riguarda l'uso prudente degli antibiotici e le conseguenze per la salute pubblica legate all'AR, a novembre di ogni anno a Bruxelles viene organizzata dalle istituzioni europee una conferenza sulla resistenza agli antibiotici "Giornata europea degli antibiotici" (EAAD). Il EAAD, che è coordinato dall'ECDC, fornisce una piattaforma per campagne nazionali sull'uso prudente degli antibiotici e per sostenere gli Stati membri, mettendo a disposizione informazioni su AR che contengono messaggi chiave rivolti al grande pubblico e ai prescrittori con possibilità di adattarli e utilizzarli a livello nazionale.

Inoltre, l'Eurobarometro sul monitoraggio AR fornisce preziose informazioni sul consumo di antibiotici in diversi Paesi [181] e nel novembre 2013 è stato pubblicato un sondaggio effettuato sulla resistenza agli antimicrobici [182]. Per quanto riguarda la conoscenza degli antibiotici, il rapporto ha mostrato che la maggior parte degli europei (84%) è consapevole del fatto che l'uso non necessario di antibiotici li rende inefficaci. Tuttavia, quasi la metà (49%) degli europei non sa che gli antibiotici sono inefficaci contro i virus, e più di due quinti (41%) non sa che essi sono inefficaci contro raffreddori e influenza. Le principali conclusioni emerse dai risultati riguardano: la necessità di indirizzare in modo più efficace le campagne mediatiche a coloro che attualmente mancano di conoscenza; coinvolgimento attivo dei medici e farmacisti alla "Giornata Europea degli antibiotici" in quanto svolgono un ruolo fondamentale nel cambiare opinioni e comportamenti della popolazione.

ECDC, EFSA, EMA: l'attività di sorveglianza antimicrobica

La Commissione Europea, al fine di gestire il rischio per la salute pubblica legato all'AR e di valutare l'impatto degli interventi, si basa sul lavoro svolto da EFSA, ECDC e EMA, e supporta reti di sorveglianza ad ampio raggio e ben convalidate su AR e consumo di antimicrobici in campo umano (FWD-Net [183], ESAC-Net [184], EARS-Net [185] e animale (EFSA rete scientifica per Monitoraggio zoonosi e ESVAC [186] come parte del sistema europeo di sorveglianza (TESSy).

L'EFSA, attraverso unità di monitoraggio biologico [187], monitora e analizza la ten-

denza ad AR tra gli animali produttori di alimenti in 28 Stati membri dell'UE. Queste unità sono assistite da *task force* per la raccolta dati sulle zoonosi, una rete paneuropea che coinvolge i rappresentanti nazionali di ciascuno Stato membro dell'UE e di altri Paesi, l'OMS e l'Organizzazione Mondiale per la Salute Animale (OIE).

L'EFSA pubblica anche pareri scientifici su questo tema [188, 189, 190], con l'obiettivo di armonizzare il monitoraggio della resistenza antimicrobica negli animali produttori di alimenti, e creare dati confrontabili tra gli Stati membri dell'UE e di altri Paesi della SEO con il fine di formulare linee guida sui requisiti minimi per la raccolta e trasmissione dei dati (ad esempio, AR in *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* e enterococchi). Tali relazioni scientifiche, così come altri pareri scientifici dell'EFSA, hanno portato alla revisione della legislazione dell'UE in materia di monitoraggio e comunicazione sull'AR in animali da produzione alimentare e all'adozione, da parte della Commissione Europea della decisione di esecuzione 2013/652/EU, che è entrata in vigore il 1° gennaio 2014 [191].

Sulla base dei dati raccolti dagli Stati membri dell'UE, l'EFSA, in collaborazione con l'ECDC ogni anno pubblica la relazione di sintesi dell'Unione europea sull'AR in batteri zoonotici e indicatori in esseri umani, animali e alimenti, che include i dati su AR in infezioni da *Salmonella* e *Campylobacter* negli esseri umani [192]. L'EFSA pubblica anche relazioni sulle indagini di base riguardanti la prevalenza della resistenza antimicrobica nelle popolazioni animali specifiche in Europa, come ad esempio la presenza di MRSA nei suini e fornisce assistenza alle autorità nazionali sulle attività di monitoraggio svolte. Al fine di armonizzare a livello europeo la sorveglianza della *Salmonella* e del *Campylobacter* in umana e per assicurare la comparabilità dei dati su AR in agenti patogeni di origine alimentare isolati da infezioni umane con quelli derivanti dagli isolati da infezioni di animali produttori di alimenti e da alimenti, nel marzo 2014 l'ECDC ha pubblicato un protocollo in cui raccomanda agli Stati membri di riferire dati quantitativi (*Minimal inhibitory concentration* - MICs o *zone diameters*).

Il nuovo rapporto congiunto EFSA-ECDC-EMA sul rafforzamento dei sistemi di sorveglianza sul consumo di antibiotici

Per rafforzare i sistemi di sorveglianza su AR e sul consumo di antimicrobici in Medicina umana e veterinaria, l'EFSA, l'ECDC e EMA, a seguito di un mandato della Commissione e delle azioni 9 e 10 della *road map* su AR della Commissione, il 30 gennaio 2015 hanno pubblicato un rapporto congiunto contenente i risultati della prima analisi integrata, a livello europeo, sulla possibile associazione tra il consumo di agenti antimicrobici e la comparsa di resistenza antimicrobica sia negli esseri umani sia negli animali da produzione alimentare [193]. Le tre agenzie hanno basato il loro lavoro sui dati 2011 e 2012 trasmessi annualmente dai Paesi e disponibili attraverso le cinque importanti reti di monitoraggio dell'Unione Europea.

Per gli animali destinati alla produzione di alimenti è emerso che in metà dei Paesi UE il consumo di agenti antimicrobici [194] è stato inferiore o nettamente inferiore al consumo da parte dell'uomo. Negli animali destinati alla produzione di alimenti, sono state osservate associazioni positive tra il consumo di antimicrobici e la presenza di batteri resistenti, specie per *Escherichia coli*., *Salmonella* spp. e *Campylobacter* spp. Per gli esseri umani, sono state osservate associazioni positive tra il consumo di antimicrobici e la

resistenza in *E.Coli* per le cefalosporine di terza e quarta generazione e fluorochinoloni. Associazioni positive sono state anche notate per il consumo di macrolidi negli animali destinati alla produzione alimentare e lo sviluppo di resistenza nei casi umani di infezione da *Campylobacter* spp., e per il consumo di tetracicline e lo sviluppo di resistenza in *Salmonella* spp. e *Campylobacter* spp.

L'AR nel contesto globale

L'AR rappresenta per la UE una delle principali sfide per la sicurezza sanitaria e questa preoccupazione è condivisa a livello internazionale perché i rischi di una sua diffusione derivano dall'ambiente, dai viaggi e dai commerci. La natura "globale" dell'AR ha indotto la Commissione Europea a elaborare un piano d'azione che preveda una cooperazione internazionale con l'OMS, la FAO e l'OIE e collaborazioni bilaterali. La cooperazione è una condizione fondamentale, dato che l'inefficace gestione da parte di un Paese potrebbe costituire un pericolo per gli altri.

Uno degli strumenti utilizzati per favorire la collaborazione internazionale è l'iniziativa per la sicurezza sanitaria globale (GHSI) [195]. La GHSI è stata lanciata nel novembre 2001 come accordo internazionale tra Canada, Unione Europea, Francia, Germania, Italia, Giappone, Messico, Regno Unito e Stati Uniti per rafforzare la preparazione e la risposta sanitaria a livello globale contro le minacce di terrorismo biologico, chimico, radio-nucleare (CBRN) e le pandemie influenzali. L'OMS rappresenta il consulente esperto per la GHSI. GHIS ha riconosciuto che la prevenzione e il controllo dei rischi per la salute pubblica derivanti dalla AR sono estremamente complessi e richiedono la collaborazione globale, attiva e multi-settoriale nell'ambito della salute umana, della salute pubblica, della salute degli animali, della sicurezza alimentare, dei processi produttivi alimentari e dell'ambiente.

AR, OMS e Codex

L'OMS ha elaborato sette raccomandazioni prioritarie volte a ridurre l'uso eccessivo o improprio di antibiotici negli animali da allevamento al fine di proteggere la salute umana [196].

Nel dicembre 2008, l'OMS ha istituito un gruppo consultivo di sorveglianza integrata sulla resistenza antimicrobica (AGISAR) [197] associata all'uso di antimicrobici negli animali produttori di alimenti. Il gruppo è composto da oltre 30 esperti di fama internazionale che lavorano nell'ambito della sanità pubblica, della veterinaria e degli alimenti e competenti in materia di AR. Il gruppo su AR (AMRSC) ha l'obiettivo principale di armonizzare e quindi rendere paragonabili i dati sulla sorveglianza AR dei diversi Paesi e in merito è stato pubblicato un documento, nel 2012, che fornisce un approccio *step-by-step* che i Paesi devono seguire per la progettazione di programmi per la sorveglianza integrata sulla resistenza antimicrobica, compreso l'uso di metodi e test di sensibilità antimicrobica standardizzati e validati con criteri interpretativi armonizzati [198].

L'Assemblea Mondiale della Sanità ha adottato nel maggio 2014, una risoluzione che ha istituito una Task Force OMS sulla resistenza antimicrobica e rinnovato la collaborazione con FAO e OIE per sviluppare un piano d'azione globale, sotto la guida dell'OMS. Anche la Commissione sta sostenendo e collaborando attivamente con l'OMS in questo mandato. Nel 2011, il *Codex Alimentarius* con la collaborazione di esperti della Commissione, dell'EFSA e dell'EMA ha adottato un documento guida sulla valutazione del rischio di

AR e sulle misure da adottare in medicina umana e veterinaria [199]. Le linee guida forniscono indicazioni su base scientifica circa i processi e le metodologie da adottare per l'analisi del rischio e la sua applicazione su AR di origine alimentare correlata all'uso degli agenti antimicrobici in campo non umano.

AR e OIE

L'OIE (Ufficio internazionale delle epizootie, organizzazione intergovernativa responsabile della salute degli animali in tutto il mondo), ha pubblicato un documento nel 2003, contenente le norme internazionali in materia di AR in campo veterinario [200]. In una sezione intitolata "Codice sanitario per gli animali terrestri 2010" (capitolo 6.10, la valutazione dei rischi per la resistenza antimicrobica derivanti dall'utilizzo di antimicrobici negli animali), viene richiamato un uso prudente degli antimicrobici in Medicina veterinaria e vengono descritti alcuni obblighi che ogni operatore afferente in qualche modo alla gestione del farmaco veterinario è tenuto a rispettare. L'OIE fornisce assistenza ai Paesi che non sono ancora in grado di applicare le norme di regolamentazione e che non hanno le infrastrutture o le risorse umane e finanziarie necessarie.

Nell'assemblea generale dell'OIE svoltasi a marzo 2013, è stata sostenuta all'unanimità, la necessità di una cooperazione internazionale, al fine di garantire i controlli sulla produzione, la commercializzazione, la distribuzione e l'uso di antibiotici. Le norme OIE su AR sono state ulteriormente sviluppate con la partecipazione di esperti della Commissione, dell'EMA e dell'EFSA in due gruppi costituiti *ad hoc* su AR anche al fine di istituire una banca dati globale sull'uso di agenti antimicrobici negli animali.

La *task force* transatlantica sull'AR (TATFAR)

Dal 2009, l'Unione Europea e gli Stati Uniti hanno condiviso, in uno scambio reciproco, l'attuazione di un programma e di attività relative all'AR, come stabilito durante la presidenza svedese dell'Unione Europea, istituendo una *task force* transatlantica sulla resistenza agli antibiotici (TATFAR) [201] con l'obiettivo di migliorare la cooperazione in tre aree ritenute fondamentali: appropriato uso terapeutico di farmaci antimicrobici nel mondo medico e in quello veterinario; prevenzione delle infezioni resistenti agli antibiotici; strategie per migliorare la messa a punto di nuovi farmaci antimicrobici. I progressi e i risultati dell'attuazione delle raccomandazioni relative a queste tre aree sono riassunti in un rapporto pubblicato il 13 di maggio 2014 [202]. TATFAR sta attualmente lavorando sulla creazione di un gruppo di lavoro internazionale per comprendere l'associazione tra l'uso di farmaci antimicrobici negli animali e la trasmissione all'uomo e quali siano le misure di intervento efficaci per prevenire questa trasmissione, compreso lo sviluppo di alternative ai farmaci antimicrobici.

L'UE sta inoltre contribuendo attraverso l'attivazione di cooperazioni bilaterali con la Cina, la Federazione Russa e alcuni Paesi in via di sviluppo, che puntano a rafforzare i sistemi di sorveglianza, alla promozione a un uso prudente degli antimicrobici, e alla sensibilizzazione/comunicazione circa la prevenzione e il controllo delle infezioni.

Raccomandazioni

L'AR è un problema globale che deve essere affrontato con soluzioni adatte a livello regionale, nazionale e internazionale, seguendo un approccio olistico e promuovendo la

cooperazione globale. Per rallentare il decorso della AR sono necessari sforzi ampi e altamente coordinati a più livelli della società.

Una delle sfide più importanti è quella di bilanciare gli interessi e le esigenze dei diversi portatori di interesse in competizione. Pertanto le proposte di soluzioni e le raccomandazioni devono essere mirate ai seguenti soggetti: responsabili politici e autorità sanitarie; sistemi sanitari e veterinari; consumatori; industria.

I responsabili politici e le autorità sanitarie

Come già ricordato, il fenomeno della resistenza agli antibiotici ha un forte impatto economico, sanitario e sociale sulle persone e sulle popolazioni animali. In campo umano, l'AR incide sfavorevolmente sul tasso di morbilità e aumenta i fallimenti dei trattamenti delle infezioni umane, prolungando la degenza dei soggetti colpiti con conseguente impatto negativo sui costi sanitari. Nel settore veterinario l'uso irresponsabile degli antimicrobici negli animali crea una fonte intermittente di agenti patogeni AR che possono diffondersi nell'ambiente e raggiungere l'uomo. Seguendo il principio "one health", i decisori politici e le autorità sanitarie dovrebbero coordinare gli sforzi effettuati in campo umano e veterinario attraverso un approccio olistico. Essi devono riconoscere la necessità di:

- investire in misure preventive in campo umano e animale per limitare la necessità di utilizzare antimicrobici, attraverso l'attivazione di norme di biosicurezza e piani di vaccinazione; produrre dati necessari per valutare l'impatto economico e sulla salute conseguente all'AR;
- garantire che a livello globale i rischi vengano individuati rapidamente attraverso una diagnosi rapida che accelera l'identificazione e il trattamento degli agenti patogeni resistenti (la proposta di regolamento della Commissione sulla salute degli animali crea una base giuridica per la sorveglianza adeguata e la diagnosi precoce negli animali dei patogeni individuati nella lista come potenzialmente AR);
- sviluppare un sistema di raccolta di dati derivanti dai controlli ufficiali effettuati dai veterinari pubblici;
- migliorare la comparabilità dei dati sulla resistenza e l'uso degli antimicrobici, sia in Medicina umana sia veterinaria, per rafforzare le decisioni per la gestione del rischio e valutare correttamente le misure adottate. In particolare, i piani di sorveglianza attuati dai vari Paesi dovrebbero utilizzare test standardizzati e validati di sensibilità agli antibiotici e criteri interpretativi armonizzati così da facilitare il confronto con l'incidenza dei casi di AR tra gli Stati membri dell'UE.

Sistemi sanitari e veterinari

Gli interventi nei due settori, veterinario e umano, devono essere indirizzati a:

- livellare le differenze sostanziali, tra i Paesi, riguardanti le politiche di prescrizione e il comportamento corrispondente sia per i veterinari sia per i medici;
- regolamentare l'uso per quelle molecole che potrebbero essere influenzate dalla disponibilità di mercato e prezzo;
- raccogliere dati precisi sul volume di vendita degli antimicrobici che rappresenta un passo importante per monitorare il rischio di AMR lungo la catena alimentare e sostenere le politiche relative (la proposta della Commissione sui medicinali veterinari prevede l'obbligo della raccolta di dati sull'uso degli antimicrobici veterinari);
- attuare un efficace sistema di tracciabilità del farmaco e creare una banca dati comune

- che contiene i dati di consumo aggregati secondo classe terapeutica, specie bersaglio, dose, durata del trattamento;
- attuare azioni repressive efficaci;
 - incoraggiare l'attività di farmaco-vigilanza da parte dei medici, veterinari e farmacisti;
 - promuovere una cultura della prevenzione e scoraggiare l'auto-prescrizione sia in campo veterinario sia umano (in particolare in caso di influenza e infezioni virali per le quali gli antibiotici sono inutili);
 - limitare l'uso veterinario dei CIA (cefalosporine di 3^a e 4^a generazione, fluorochinoloni), importanti per la salute umana, a situazioni che rispondono negativamente ad altri antibiotici e solo a seguito del test di sensibilità secondo il principio di base che preveda un uso responsabile: «*utilizzare l'antibiotico quando necessario e come richiesto*».

Consumatori

I dati rivelati da un'indagine di Eurobarometro sul processo decisionale dei consumatori riguardo il consumo di antibiotici negli Stati membri, indicano la necessità di coinvolgere la società civile (associazioni, scuole, ecc.) in programmi educativi e campagne informative sulla AR e sul relativo rischio per la salute pubblica, per aumentare la consapevolezza dei consumatori sull'uso responsabile degli antibiotici e sull'attuale minaccia che l'AR rappresenta per la salute umana, per la salute degli animali e per l'ambiente, sottolineando che gli antimicrobici sono una risorsa preziosa non immediatamente rinnovabile.

Industria

L'industria farmaceutica è cruciale nella battaglia contro l'AR per il suo ruolo nel campo della ricerca e nell'acquisizione di dati sulla produzione e vendita degli antimicrobici, necessari per la progettazione di un sistema di lotta globale ed efficace. Una delle sfide più importanti che a breve dovrà essere affrontata sarà quella di bilanciare gli interessi e le esigenze dell'industria, conciliandoli con la necessità di garantire l'efficacia terapeutica degli antimicrobici, che per loro natura sono utilizzati per trattamenti di brevi periodi, sia in umana sia in veterinaria, a fronte di tempi per la ricerca lunghi e onerosi. Dovrebbe essere esplorata la possibilità di incrementare il partenariato pubblico-privato con la collaborazione tra esperti dell'industria e del mondo accademico per lo sviluppo di nuovi antibiotici. Il legislatore dovrà aggiornare il sistema attuale di autorizzazione all'immissione in commercio e vendita. Dovrebbero essere esplorati nuovi modelli economici che offrano incentivi consistenti riducendo gli ostacoli finanziari per lo sviluppo di nuovi farmaci.

Conclusioni

La resistenza agli antibiotici è stata riconosciuta come un problema di salute globale e considerata dalle principali organizzazioni sanitarie come la maggiore sfida da affrontare nel 21° secolo per garantire salute. Certo è che l'uso inappropriato e non terapeutico di antimicrobici negli animali è considerato uno dei *driver* per lo sviluppo della resistenza in ambito umano. L'AR deve essere affrontata su più fronti, con il coinvolgimento dei diversi soggetti interessati. L'Unione Europea ha già preso coscienza delle conseguenze per la salute pubblica e per l'ambiente e ha sviluppato un piano d'azione che prevede una strategia globale. Tuttavia uno dei principali fattori critici che influenzano la corretta

stima della grandezza, dell'estensione del problema e della corretta gestione, sia nelle persone che negli animali in tutto il mondo, è legato alla scarsità di dati sui tipi di antibiotici usati, sulla quantità, sulle specie animali interessate e sulle modalità di utilizzo [203]. Attualmente l'Europa è uno dei pochi Paesi con i migliori dati disponibili utili per l'elaborazione di interventi normativi e di azioni concrete da compiere nei diversi settori. Un altro problema è legato alla necessità di ulteriori ricerche per capire la dinamica e affrontare le conseguenze della circolazione incessante di batteri resistenti e dei loro geni della resistenza nell'ambiente e lungo le diverse fasi della catena di trasmissione, dal campo alla tavola. Accanto alla storica attenzione concentrata su una piccola minoranza di specie batteriche resistenti che effettivamente causano malattie negli esseri umani, esiste una vasta popolazione di batteri ambientali e commensali innocui che costituiscono un serbatoio e una sorgente intermittente di geni della resistenza che sono in grado di propagarsi negli animali e direttamente o indirettamente "farsi strada" negli agenti patogeni umani attraverso il cibo, l'acqua, il fango e il letame utilizzato come fertilizzante [204]. Sulla base di queste evidenze abbiamo bisogno di migliori approcci e "One Health" appare essere la strategia vincente per combattere e ridurre il fenomeno dell'AR, ma solo se sarà coerentemente, vigorosamente ed efficacemente attuata dagli operatori sanitari impegnati nella Medicina umana e veterinaria.