

Antimicrobico resistenza: la patologia del millennio affrontata a mani nude e con l'arsenale quasi vuoto.

Un progetto formativo innovativo.

Premessa

L'antimicrobico--resistenza (AMR) è un fenomeno che rende i batteri resistenti all'attività di uno più farmaci antimicrobici, per un loro eccessivo ed indiscriminato impiego, e risulta trasmissibile alla progenie batterica. Infatti, i microrganismi possono sviluppare resistenza omologa o eterologa a uno o più farmaci antimicrobici per mutazioni spontanee o per l'acquisizione di un plasmide durante i meccanismi di trasferimento genico. Il problema dell'antibiotico-resistenza si è ulteriormente aggravato per l'auto-prescrizione di antibiotici da parte di individui, senza prescrizione medica, e l'uso sistematico in zootecnia di antibiotici come promotori di crescita.

In passato, l'AMR è stata sottovalutata ma negli ultimi decenni ha suscitato un notevole interesse, sia in campo veterinario che umano, per le gravi ripercussioni sulla salute degli animali e dell'uomo e sulla sanità pubblica in genere.

In Europa, gli organismi impegnati nella lotta contro l'AMR (Dg Sanco, Ema, Ecdc), nel delineare il quadro generale della situazione, hanno evidenziato come il problema si sia diffuso su scala mondiale, anche se diversamente percepito e gestito nei vari Paesi, e che servono sempre più nuove conoscenze e strategie per limitare i danni a livello globale.

E' indubbio, comunque, che per combattere questo fenomeno è necessario attuare una drastica riduzione del consumo degli antimicrobici ed avere piena conoscenza delle corrette pratiche di utilizzo di questi farmaci.

A tal uopo, in alcuni Paesi dell'UE (in particolare nei Paesi Bassi) la medicina veterinaria ha dato un notevole contributo, tramite le risorse umane ed economiche di privati, in particolare veterinari libero professionisti e associazioni allevatori, elaborando delle proposte al governo per raggiungere, in un quinquennio, la riduzione del 50% dell'uso degli antimicrobici in zootecnia.

Un altro aspetto relativo al fenomeno dell'AMR su cui porre l'attenzione è il coinvolgimento ambientale, in quanto i microrganismi resistenti si diffondono anche nell'acqua potabile e di irrigazione e, pertanto, possono interessare anche gli animali selvatici (volpi, cinghiali, scoiattoli, lepri, ecc.).

Per prevenire e/o ridurre l'incidenza della resistenza batterica indispensabili risultano gli studi epidemiologici sull'impiego di chemio-antibiotici in presenza di malattie infettive di natura batterica negli animali di interesse zootecnico (bovini, suini, avicoli e conigli) ma anche negli animali da compagnia. La conoscenza dell'epidemiologia delle più comuni infezioni presenti negli animali e degli antibiotici maggiormente impiegati è importante per capire meglio quali sono i farmaci più incriminati e, allo stesso tempo, come gli animali possono svolgere un ruolo selettivo di ceppi batterici multi-resistenti trasmissibili all'uomo.

La medicina veterinaria degli animali da reddito svolge un ruolo pregnante anche per il controllo di diverse zoonosi per i patogeni, che hanno il duplice effetto di trasmettere sia l'AMR che la malattia infettiva, come *Klebsiella* Mrsa (meticillino-antibiotico-resistente), microrganismi Esbls (extended spectrum Beta-lactamases), *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter* e da ultimo *Clostridium difficile*, molto complessi e difficili da trattare. Per alcuni di questi ceppi microbici sono chiamati in causa principalmente gli allevamenti di suini, broiler e tacchini, anche negli animali asintomatici e di tutte le età. La resistenza batterica agli antibiotici è uno dei possibili fattori responsabili dell'insuccesso

terapeutico contro le malattie infettive e dei relativi sintomi clinici e, inoltre, l'infezione concomitante di altri patogeni (virus, altri batteri o parassiti), può aumentare la gravità della malattia e il conseguente incremento del consumo di antimicrobici. Nella medicina degli animali d'affezione, è stato riscontrato che in Europa, vengono prescritti più farmaci Am per uso umano che veterinario, ciò potrebbe contribuire al fenomeno dell'AMR e per tanto è necessario attuare un inversione di tendenza anche in questo ambito.

Il dato positivo nell'UE, secondo il rapporto Esvac 2014, comunque, è il calo complessivo del 15% di AM nella popolazione animale.

Da questa sintetica e sommaria disamina emerge la certezza che la lotta all'AMR sia soprattutto legata alla prevenzione e all'uso corretto degli antimicrobici negli animali e nell'uomo e come risulti necessaria anche una maggiore conoscenza del fenomeno, attraverso indagini epidemiologiche sulle malattie infettive di natura batterica, sull'impiego degli antibiotici maggiormente prescritti ai fini terapeutici o profilattici e/o a scopo auxinico e i controlli sanitari negli allevamenti insistenti nel territorio nazionale. Non meno importanti possono risultare: l'avvio di campagne di informazione della popolazione, interventi per una migliore qualificazione universitaria del personale sanitario, incentivi alla ricerca per limitare l'AMR e/o favorire la scoperta di nuovi farmaci alternativi, ecc. Sicuramente il medico veterinario ha un ruolo chiave, non solo per quanto attiene l'uso degli Antimicrobici, ma in particolare per il controllo della diffusione dell'AMR zoonotiche ed alimentari. A tal fine, è importante che nel nostro Paese vengano avviati progetti di informazione e formazione territoriali per l'aggiornamento professionale dei medici veterinari, corsi di formazione per il personale addetto al management degli allevamenti e gli allevatori in genere, politiche premianti i comportamenti virtuosi delle aziende zootecniche che limitano l'impiego di antibiotici negli animali da reddito (in particolare suini e pollame), ecc.

Scopo del progetto

L'obiettivo del presente progetto è quello di proporre un grande progetto formativo significativo che possa coinvolgere il maggior numero di soggetti possibili (medici veterinari, addetti al management degli allevamenti, allevatori, alimentaristi e consumatori), utilizzando differenti strumenti d'apprendimento per fare conoscere il grave fenomeno dell'AMR in tutte le sue sfaccettature e a vari livelli di complessità. Attraverso la condivisione di conoscenze, informazioni e dati preliminari, già esistenti e disponibili, verranno forniti elementi informativi essenziali ai medici veterinari e ai vari operatori delle aziende zootecniche per renderli consapevoli e capaci di compiere un'autovalutazione e un automonitoraggio dell'AMR nelle produzioni animali e in sanità pubblica in genere e, al tempo stesso, un'autocorrezione di tutte quelle pratiche scorrette che possono contribuire ad incrementare tale problematica.

Le finalità del progetto in maniera schematica sono quelle di:

- fare conoscere i dati epidemiologici disponibili riscontrati in Italia e nei Paesi della CE sulla diffusione delle malattie infettive più comunemente diagnosticate negli allevamenti zootecnici e negli animali d'affezione;
- sensibilizzare gli operatori sanitari del settore veterinario sui rischi per la sanità pubblica legati al dilagante fenomeno dell'AMR in Italia, in Europa e a livello globale, attenzionando gli antibiotici maggiormente impiegati in medicina veterinaria;

- evidenziare la correlazione tra le buone pratiche di gestione degli allevamenti e la lotta all'AMR e come l'uso scorretto degli antimicrobici possa creare anche problemi complessi di natura ambientale e di biosicurezza in genere;

- rendere operativo un programma di formazione rivolto a medici veterinari, addetti al *management* degli allevamenti, agli allevatori e ai consumatori per renderli consapevoli ed orientarli ad un corretto utilizzo dei farmaci antimicrobici negli animali da reddito e di affezione. A tale proposito è importante fornire le seguenti indicazioni specifiche:

per medici veterinari:

- migliorare la prevenzione ed il controllo delle infezioni
- migliorare l'appropriatezza prescrittiva (quanto serve)
- prescrivere antibiotici solo quando è veramente necessario (quanto serve)

per gli addetti al management:

- utilizzare gli antibiotici solo se prescritti da un medico veterinario
- effettuare la terapia completa e non interromperla come spesso succede
- evitare la somministrazione di più antibiotici in periodi ravvicinati
- prestare attenzione a come somministrare la terapia prescritta

per le istituzioni e l'industria del farmaco

- adottare misure per promuovere l'innovazione e la ricerca
- regolamentare la cooperazione e la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti interessati.

Dati preliminari

Il 1° Rapporto Globale sull'AMR, pubblicato il 30 aprile del 2014, ha voluto evidenziare come, oggi, la resistenza antimicrobica rappresenti una minaccia reale per la salute pubblica e l'utilizzo inappropriato degli antibiotici abbia portato a un vasto e rapido sviluppo di ceppi batterici resistenti a questa classe di farmaci in ogni regione del mondo. Ciò rende particolarmente difficile il trattamento di una gamma sempre più ampia di infezioni abbastanza comuni e facili da contrarre. Infatti, vengono registrate continuamente alte percentuali di resistenza agli antibiotici in batteri piuttosto comuni (responsabili di infezioni del tratto urinario, polmonite, infezioni del sangue, ecc.). Anche il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (Ecdc) e l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (Efsa) hanno lanciato l'allarme, forte e chiaro, anche se non nuovo, sul grave rischio per la salute umana e animale legato alla diffusione dell'AMR. In particolare, hanno indicato, come principali minacce per la salute pubblica, 9 coppie "batteri-antibiotico resistenti", evidenziati negli allevamenti degli Stati UE e, tra queste, le più preoccupanti sono *Staphylococcus aureus* e meticillina, *Escherichia coli* e cefalosporine, *Klebsiella pneumoniae* e carbapenemi, *Campylobacter* e ciprofloxacina e quella delle *Salmonelle* nei confronti di varie molecole, comunemente impiegate negli allevamenti.

«Ogni anno nell'Ue – la Commissione Europea per la Salute e la sicurezza alimentare – denunciano che le infezioni causate dalla resistenza batterica provocano circa 37 mila morti. Ma la minaccia non è confinata all'Europa. Si tratta di un problema globale che richiede soluzioni globali». La stessa Commissione Europea ha rilevato che ci sono significative differenze regionali. I più alti livelli di batteri resistenti si osservano in Europa orientale e meridionale. «Nel Nord Europa, ad esempio - Marta Hugas, capo dell'Unità dell'Efsa, sostiene - c'è una minore resistenza nei batteri

del pollame, in particolare nei Paesi a basso impiego di antimicrobici negli animali». Entrando nel particolare, per quanto riguarda il *Campylobacter*, che causa campilobatteriosi, la malattia di origine alimentare più comunemente riportata nella UE, registra resistenza ad antimicrobici ampiamente utilizzati come la ciprofloxacina, con livelli estremamente elevati sia nei polli (69,8%) che nell'uomo (60,2%). Molto alta risulta anche la resistenza all'acido nalidixico e alle tetracicline nei polli. La salmonellosi è la seconda malattia di origine alimentare più comunemente riportata: resistenza ad antibiotici ampiamente utilizzati sono rilevati in batteri che colpiscono l'uomo (tetracicline 30%, sulfamidici 28,2%, ampicillina 28,2%) e il pollame. Alcuni tipi di *Salmonella*, in particolare *Salmonella kentucky* e *Salmonella infantis*, sono di particolare preoccupazione in quanto mostrano elevata resistenza alla ciprofloxacina e ad altri antibatterici.

L'Italia è il Paese europeo con la più alta percentuale di resistenza verso quasi tutti gli antibiotici e si distingue come il paese europeo con il più alto consumo di antibiotici negli allevamenti degli animali da reddito. Secondo i dati ministeriali molti dei ceppi di batteri individuati sui campioni esaminati come ad esempio *Escherichia coli*, *Campylobacter spp.* e *Salmonella spp.* responsabili di infezioni anche gravi – hanno sviluppato resistenza nei confronti degli antibiotici più comuni. Più precisamente il 90% dei ceppi di *Campylobacter jejuni* ha mostrato resistenza ai fluorochinoloni e il 5% ha mostrato resistenza a più antibiotici. Nel caso di *Salmonella spp.*, l'83% dei ceppi isolati ha mostrato resistenza ai fluorochinoloni, l'82% alle tetracicline (la classe di antimicrobici più venduta in Italia), più del 3% alle cefalosporine di 3° e 4° generazione, mentre il 78% mostra una resistenza multipla. Per *Escherichia coli* la resistenza ai fluorochinoloni è presente nel 67% dei campioni, quella alle cefalosporine di 3° e 4° generazione nel 6,47%. Inoltre l'80% circa ha mostrato una resistenza multipla. Infine, per i campioni di *Escherichia coli* produttori di ESBL o AmpC o carbapenemasi – enzimi che conferiscono resistenza a farmaci importanti per l'uomo – il 95% ha mostrato resistenza multipla. Questi risultati sulla diffusione dell'AMR rappresentano una situazione alquanto allarmante. Altrettanto allarmanti sono i dati presenti nel Piano nazionale per l'uso responsabile del farmaco veterinario e per la lotta all'antibiotico resistenza in avicoltura, elaborato dal Ministero della salute, insieme alla Società Italiana di Patologia Aviare e all'associazione UNA Italia. Il documento evidenzia che il consumo di antibiotici destinati agli allevamenti in Italia risulta decisamente superiore rispetto alla media europea (+136,8%). Secondo la Federazione Nazionale Ordine Veterinari Italiani (FNOVI) “i risultati rappresentano una situazione alquanto allarmante, soprattutto per alcuni antimicrobici quali tetracicline, sulfamidici, aminopenicilline e chinolonici”.

Materiali e Metodi

Il progetto che verrà attivato con la collaborazione del Centro di referenza nazionale per l'Antibiotico resistenza prevede l'utilizzazione di più strumenti formativi:

A) Corso e-learning: utilizzo di una piattaforma interattiva, che consentirà di svolgere momenti di autoformazione ma anche occasioni di scambio e di confronto tra pari. Il percorso formativo verrà articolato in due fasi:

- **formazione asincrona:** i contenuti verranno suddivisi in moduli didattici o *pillole formative* della durata massima di 15-20 minuti al mese, fruibili dal discente con flessibilità in termini di tempo. Ogni modulo sarà strutturato come una sorta di “*laboratorio virtuale*”, dove il discente apprende in maniera proattiva grazie a simulazioni di casi reali, che consentono di acquisire competenze in

maniera dinamica. Le unità didattiche si comporranno di una breve parte teorica e di una ben più sviluppata parte interattiva, che permetteranno non solo di formare discenti in maniera veloce ed efficace ma anche di aumentare notevolmente il loro *Know-how*. Questa metodologia verrà impiegata al fine di fornire le conoscenze di base e raggiungere il più vasto numero di soggetti interessati.

- **formazione sincrona**, come *web conference o virtual classroom*, che daranno spazio alle domande degli utenti, rendendoli parte attiva nel processo formativo, e all'approfondimento delle tecniche affrontate, anche grazie all'intervento di esperti in materia (professionisti del settore).

Potrà essere attivato anche un servizio di tutoring per fornire assistenza al discente in maniera rapida ed immediata.

Tali corsi *e-learning* saranno proposti **in due livelli** di difficoltà .

a) *primo livello*: percorso rivolto agli addetti al management degli allevamenti e agli OSA con un livello di complessità correlata al ruolo e alle competenze professionali dei partecipanti.

b) *secondo livello*: percorso rivolto ai medici veterinari di complessità maggiore e con la fruizione di informazioni specifiche utili a far acquisire le competenze necessarie per far divenire i medici veterinari a loro volta dei futuri formatori nel loro settore.

B) Corso residenziale

A completamento del percorso, è prevista una formazione residenziale che consentirà di formare i medici veterinari relativamente alle migliori strategie e metodologie utili a diffondere quanto appreso, attivando così un meccanismo a cascata. In particolare, si prevede di rendere operativi dei corsi residenziali, svolti in opportune sedi, individuate rispettivamente nell'area geografica dell'Italia settentrionale, centrale e meridionale, al fine di favorire una maggiore partecipazione, coinvolgendo un elevato numero di soggetti presenti nel territorio nazionale.

C) Materiale Informativo

A completamento del corso, è prevista la pubblicazione di brochure per contribuire alla divulgazione delle informazioni raccolte alla collettività al fine di dare un contributo concreto alla lotta dell'antimicrobico resistenza.

Risultati attesi

Il presente progetto di formazione per medici veterinaria, che coinvolge anche addetti al management degli allevamenti, allevatori, ecc., finalizzato all'approfondimento delle conoscenze sul dilagante problema globale dell'AMR, potrà favorire il conseguimento dei seguenti risultati:

- 1) implementazione delle conoscenze sulle malattie infettive di natura batterica, in particolare di quelle che più comunemente si evidenziano negli animali da reddito (*bovini, suini, avicoli e conigli*) e da compagnia (*cani, gatti e cavalli*) e sugli antimicrobici maggiormente impiegati in veterinaria;
- 2) miglioramento delle competenze sul fenomeno dell'AMR da parte degli operatori del settore veterinario, attraverso la fruizione di dati aggiornati sulla situazione attuale in Italia e nei Paesi

della CE, con il coinvolgimento del centro di referenza nazionale per l'antibiotico resistenza e/o altri organi preposti.;

- 3) più facile riconoscimento di ceppi batterici resistenti e degli antibiotici responsabili, attraverso il riscontro della persistenza dei segni clinici, soprattutto in presenza di patologie enteriche e respiratorie, negli animali sottoposti a trattamenti antibatterici;
- 4) maggiore consapevolezza sulle problematiche dell'AMR per un corretto uso degli antimicrobici, basandosi su due principi fondamentali: *quanto serve* e *quando serve*, al fine di favorire la riduzione dell'aggiunta di antibiotici nei mangimi in assenza di patogeni e dei trattamenti antimicrobici in genere negli animali da reddito;
- 5) formazione moderna e aggiornata degli operatori sanitari (medici veterinari e OSA), capaci di veicolare informazioni utili, per gli addetti al *management* degli allevamenti zootecnici e gli allevatori ma anche per i proprietari di animali da compagnia, sul corretto e valido impiego degli antibiotici.

Conclusioni

Attualmente, in Italia, i dati epidemiologici sull'AMR nel settore veterinario, non sono facilmente accessibili e certamente lunghi sono i tempi di attesa per avere i risultati delle nuove indagini sul monitoraggio di tale fenomeno nei vari allevamenti degli animali da reddito e da compagnia.

Per limitare le gravi ripercussioni sulla sanità pubblica del dilagante fenomeno dell'AMR, può risultare significativa la pianificazione di corsi di formazione per medici veterinari e la realizzazione di una rete capillare di divulgazione delle informazioni utili per fare prendere coscienza, agli addetti del management degli allevamenti, allevatori e consumatori ma anche ai proprietari di animali da affezione, dei rischi legati all'uso indiscriminato e dannoso degli antimicrobici negli animali.