



ANTIBIOTICORESISTENZA

Una presa di coscienza che deve partire dal basso

ALLEVAMENTO DEGLI ANIMALI DA REDDITO

Il futuro guarda al passato

CASO CLINICO

Diagnosi, trattamento e *follow up* di un meningioma cervicale in un cane

DURANTE LA VISITA COMPORIMENTALE

L'importanza della valutazione del sonno

*...da oltre 20 anni, al primo posto
per affidabilità, qualità e
assistenza...*

STX HF
Apparecchio alta frequenza
con tubo ad anodo rotante
200, 400, 500 mA

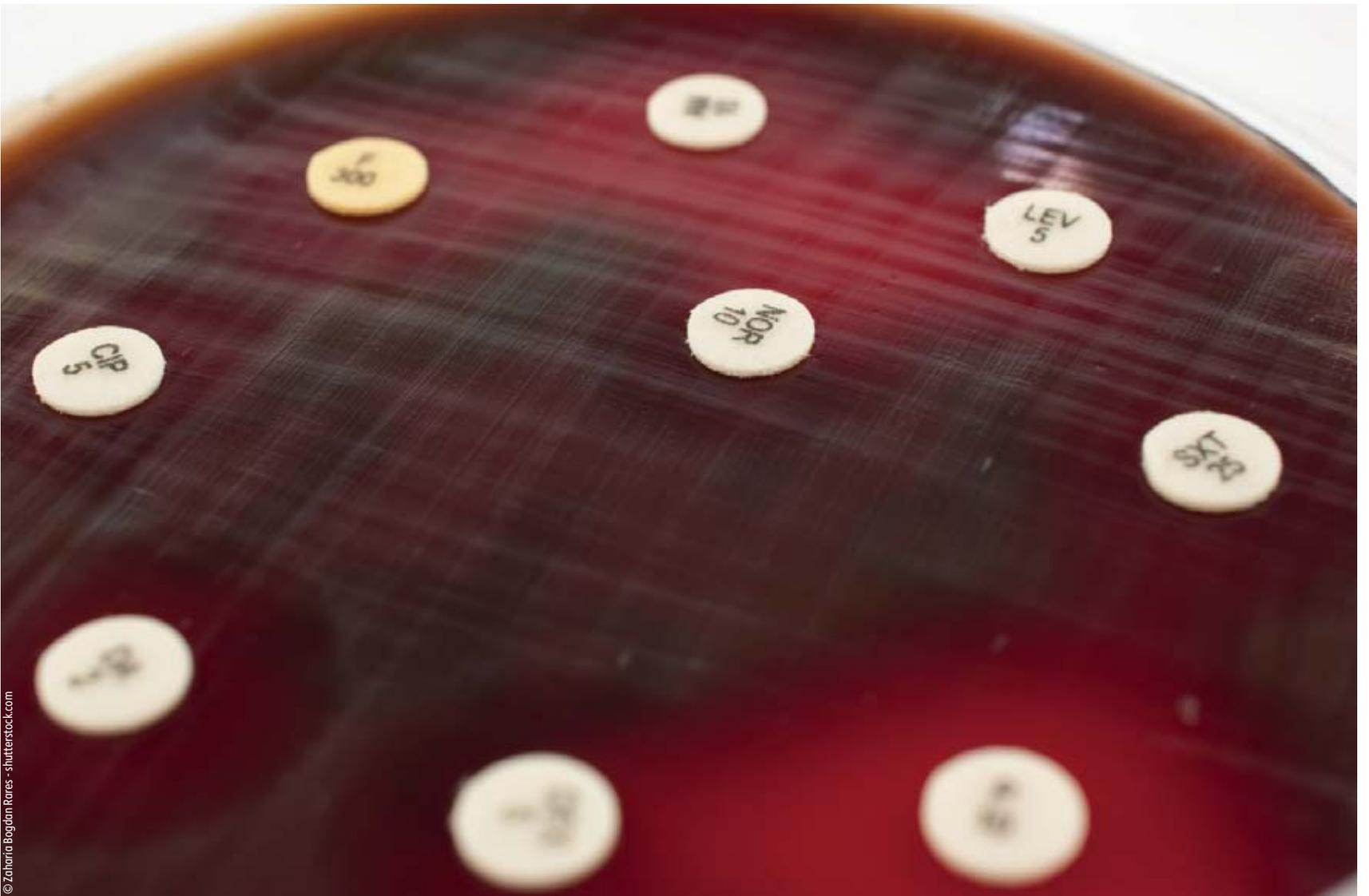


F.M.I.
VIALE MARCONI 6, MONZA (MB)
TEL: 039 2121557
FMI.RADIOLOGIA@TIN.IT
WWW.FMIRADIOLOGIA.IT



Antibioticoresistenza (Prima parte)

ALLARME ANTIBIOTICI: una presa di coscienza che deve partire dal basso



© Zaharia Bogdan Rares - shutterstock.com

La città di Parma ha di recente ospitato una giornata interdisciplinare di studio sull'antibioticoresistenza*, organizzata dall'ordine dei Medici veterinari di Parma e dal Comune di Parma con il sostegno di MSD Animal Health - Farmaceutici Gellini,

che attraverso il contributo del dott. Giuseppe Mazzeo, *product manager* di Farmaceutici Gellini, si dimostra sempre in prima linea quando si tratta di sostenere il tema "One Health".

Si tratta della prima iniziativa locale a carattere scientifico interdisciplinare, con l'intento di sfruttare,

come ha spiegato Alberto Brizzi, presidente dell'Ordine dei medici veterinari di Parma, quelle condizioni di sinergia legate alla compresenza sul territorio di Facoltà e Dipartimenti di Veterinaria, Farmacia e Medicina, ma anche di organi e istituzioni quali ospedali didattici, IzsLer, Ausl e dell'Efsa.



Carlo Calzetti, del reparto di malattie infettive ed epatologia dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Parma, ha esposto gli aspetti dell'antibioticoresistenza in clinica umana.

Tale iniziativa si basa sul concetto di *One health*: la Medicina non va più divisa in compartimenti stagni, ma è necessaria una stretta collaborazione fra i vari esperti del settore, per passare dall'allarme a una consapevolezza responsabile.

I relatori si sono proposti di fornire una panoramica della situazione attuale e futura, ma non solo: fra responsabilità e autodenuncia, hanno suggerito delle soluzioni innovative, e l'idea di fondo, il "*take home message*" era chiaramente una spinta ad affrontare il problema con serenità e autocritica, passando attraverso l'educazione di tutte le categorie implicate (dall'uomo di scienza al cittadino, per un approccio responsabile ed efficace).

UNA MINACCIA GLOBALE "MAN-MADE"

La situazione attuale è grave, non lo nega Carlo Calzetti, del reparto di malattie infettive ed epatologia dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Parma, che ha esposto gli aspetti dell'antibioticoresistenza in clinica umana e ha riportato un dato importante: l'Oms stima 10 milioni di morti a breve termine imputabili all'antibioticoresistenza (o Amr, *antimicrobial resistance*). Nel 2050 ci ammalaremo, e moriremo, di quelle malattie che oggi sono perfettamente curabili. Non solo: si stima anche un calo del Pil a livello mondiale. Come siamo arrivati con i piedi al muro? Gli esperti hanno espresso un parere quasi unanime: si tratta di un problema a causa multifattoriale, ma senza ombra di dubbio legato all'attività dell'uomo: una minaccia globale "*man-made*", come l'ha definita Maria Cristina Ossiprandi, docente di microbiologia del Dipartimento di Medicina veterinaria di Parma.

L'antibioticoresistenza è un fenomeno naturale, una forma di lotta biologica, nota da quando Fleming ha scoperto la penicillina. Un ingranaggio quindi ineluttabile. Tuttavia, la velocità nella produzione di meccanismi di resistenza è strettamente legata alle modalità di utilizzo di questi preziosi agenti. Gli antibiotici sono armi di lotta biologica per le quali alcune specie producono antidoti: si tratta di meccanismi antichi, come ha spiegato Stefano Pongolini, dirigente veterinario della Sezione diagnostica IzsLer di Parma. "*L'era antibiotica è durata un secolo, un intervento breve con un impatto notevole sull'equilibrio esistente, che ha portato a un innalzamento dei livelli del veleno e dell'antidoto*", ha detto, "*la battaglia sarà sempre persa, a meno di mettere in campo meccanismi alternativi, in un'ottica ecologica*".

USO DEGLI ANTIBIOTICI: LA SITUAZIONE ITALIANA SPECCHIO DI QUELLA EUROPEA?

Nel corso della giornata è stato citato più volte il rapporto del Centro europeo per la prevenzione

e il controllo delle malattie (Ecdc, *European centre for disease prevention and control*), che in linea generale sottolinea la preoccupante presenza di resistenze nei batteri Gram-negativi.

- Continua, infatti, ad aumentare la resistenza in due specie di batteri sotto sorveglianza: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Queste due specie, responsabili di infezioni urinarie, sepsi e altre infezioni nosocomiali, mostrano un aumento nelle percentuali

di resistenza a cefalosporine di 3^a generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi, resistenze che sono spesso combinate tra loro (fenomeno di multiresistenza).

- Negli ultimi anni tra le resistenze si è aggiunta anche quella ai carbapenemi, ultima risorsa contro le infezioni da batteri multi-resistenti, in particolare per quello che riguarda *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* ed *E. coli*.

- I dati raccolti dalla sorveglianza dell'antibioticoresistenza dell'Istituto superiore di sanità indicano che in Italia la resistenza agli antibiotici, per le specie batteriche sotto sorveglianza, si mantiene tra le più elevate in Europa. L'Oms ha identificato 12 classi di patogeni prioritari - alcuni dei quali causano infezioni comuni come polmonite o infezioni del tratto urinario - che sono sempre più resistenti agli antibiotici. Questo è rilevante dal punto di vista del clinico, soprattutto nell'approccio a quei pazienti con infezioni ricorrenti, magari anziani, o che sono spesso ricoverati in ambiente ospedaliero: il ritmo di produzione di meccanismi

Un'iniziativa interdisciplinare sulla scia della *world antibiotic awareness week* e della giornata europea sulla resistenza agli antibiotici, per fornire una panoramica della situazione attuale e futura, proponendo soluzioni innovative.

di resistenza è incalzante per la presenza di una pressione selettiva importante, mentre nel frattempo la produzione di trattamenti innovativi - poco redditizi per le aziende farmaceutiche - rallenta di anno in anno, mettendo a rischio soprattutto queste categorie più sensibili.

Un altro aspetto importante è la necessità di un approccio mirato con la corretta posologia per eliminare le infezioni, pena la comparsa di quei ceppi intermedi che saranno in grado anch'essi

di causare malattia.

È essenziale quindi adottare una serie di misure per contenere il problema; fra queste il dott. Calzetti ha suggerito anche di porre l'accento su una campagna a favore dell'uso dei vaccini, al fine di informare correttamente il cittadino. Questo perché la situazione italiana non è delle migliori, mentre in altri Paesi europei si sono viste delle inversioni di tendenza: la nota positiva è che, adottando delle contromisure, la situazione potrebbe tornare sotto controllo.

Il problema, tuttavia, è più ampio di quanto si credesse in passato: sono emerse nuove caratteristiche di resistenza, più lente nella loro comparsa ma più pericolose, anche contro le vecchie molecole (come nel caso della colistina).

L'IMPATTO DELLA CLINICA VETERINARIA

In Medicina veterinaria, il problema è piuttosto contorto, in quanto si moltiplica attraverso le varie realtà e figure professionali. Simone Bertini, docente di tossicologia, e Fausto Quintavalla, docente di terapia medica, del Dipartimento di Medicina veterinaria di Parma, hanno descritto i principali aspetti dell'uso clinico degli antibiotici.

La popolazione dei piccoli animali è in aumento: si crea una situazione, sempre più diffusa, di condivisione degli spazi e degli ambienti, condizione ideale per condividere, inevitabilmente, anche i batteri e le loro forme di resistenza.

Allargando il discorso anche all'ambiente zootecnico, il passaggio di meccanismi di resistenza e batteri resistenti dall'animale all'uomo è possibile, soprattutto se:

- manca una corretta gestione dell'uso di antibiotici: eccessivo o inappropriato;
 - è presente scarsa igiene;
 - vi è uno scarso controllo (prevenzione) delle infezioni batteriche;
- e questo sia attraverso il contatto diretto uomo-animale (animale-allevatore, ma ora anche animale-padrone), sia per l'ambiente condiviso, sia



Maria Cristina Ossiprandi, docente di microbiologia del Dipartimento di Medicina veterinaria di Parma, ha definito l'antibioticoresistenza una minaccia globale "*man-made*".



Per Stefano Pongolini, dirigente veterinario della Sezione diagnostica IzsLer di Parma, la battaglia contro l'antibioticoresistenza sarà sempre persa, a meno di mettere in campo meccanismi alternativi, in un'ottica ecologica.

attraverso la manipolazione di alimenti di origine animale contaminati con agenti antibioticoresistenti.

Il dott. Quintavalla ha inquadrato, dati alla mano, alcune mancanze dei veterinari clinici: uno studio in particolare¹ riguardante l'attività di un ospedale didattico veterinario italiano riportava che gli antibiotici ad ampio spettro erano i più frequentemente prescritti, ma che la prescrizione di antibiotici con il supporto diagnostico di emocoltura e antibiogramma era inferiore al 5%.

Il canale della farmacovigilanza, ha sottolineato il dott. Bertini, in Medicina veterinaria e in particolar modo in Italia, è quasi inutilizzato: questo è un campanello d'allarme, in quanto vengono a mancare dei presupposti al corretto utilizzo dei farmaci per assenza di un *feedback* essenziale. La prospettiva della ricetta informatizzata (e quindi tracciabile) potrebbe porre rimedio, almeno parzialmente, al controllo dell'uso degli antibiotici e influire quindi sull'esito della lotta all'antibioticoresistenza.

In cane e gatto il problema della resistenza è diventato particolarmente critico in seguito alla comparsa di stafilococchi resistenti alla meticillina, una problematica nota da anni in Medicina umana; sono però emerse anche delle forme legate strettamente al mondo veterinario, in particolare per quanto riguarda l'otite cronica da *S. schleiferi*.

Infine, le limitazioni - le nuove categorie di antibiotici "critici" - e le linee guida (Fecava, *Federation of companion animal veterinary associations*) attuali dovrebbero fornire dei punti fermi e un solido appoggio all'uso clinico degli antibiotici, ma non possono guidare in maniera ottimale il singolo utilizzatore: è noto, ad esempio, l'utilizzo di farmaci di categoria critica attraverso un *bypass* di quelli che sono i protocolli di prescrizione del farmaco veterinario; è altrettanto noto che, sebbene non sia la regola, accade spesso di trovare delle condizioni igieniche non ottimali



Il prof. Simone Bertini, docente di tossicologia (a sinistra), e il prof. Fausto Quintavalla, docente di terapia medica, del Dipartimento di Medicina veterinaria di Parma, hanno descritto i principali aspetti dell'uso clinico degli antibiotici.

nell'ambiente ospedaliero, ricadendo nella cosiddetta *malpractice*.

LA SCIENZA OMICA: SOLUZIONE TERAPEUTICA INNOVATIVA O ANCHE UTILE STRUMENTO INDICATORE IN FILIERA?

Sia in Medicina umana che in Medicina veterinaria risulta ferma la produzione di molecole antibiotiche innovative. La procedura è lunga e laboriosa; si rendono quindi necessarie delle alternative all'antibiotico. Le *scienze omiche* utilizzano tecnologie di analisi che consentono la produzione di informazioni (dati), in numero molto elevato e nello stesso intervallo di tem-

po, utili per la descrizione e l'interpretazione del sistema biologico studiato. La dott.ssa Ossiprandi ha riportato uno studio sperimentale² del microbioma e del resistoma del pollo, analizzando le differenze fra i broiler convenzionali e in allevamento *free-range*, nel quale si osservano percentuali diverse dei vari batteri che compongono il microbiota intestinale, che sottolineano quindi le ripercussioni dell'ambiente e della pressione selettiva (allevamento intensivo, terapie di massa) sulla salute degli animali.

Una problematica invece ancora alquanto sconosciuta è la possibilità di trasmissione di meccanismi di resistenza in alcune tipologie di alimento, in particolare i RTE (*ready to eat*), come formaggi e salumi stagionati. Il prof. Pier Sandro Concellini, docente di microbiologia degli alimenti presso la Facoltà di Scienze agrarie, alimentari e ambientali dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, ad esempio, ha riportato degli studi sul resistoma di alimenti RTE³, in particolare formaggi a base di latte crudo e salumi. Nonostante sia possibile la trasmissione di geni di resistenza fra ceppi contaminanti e ceppi usati come starter, non è ancora previsto un vero e proprio controllo del tema.

SOFT LAW E RESPONSABILITÀ DEL VETERINARIO, FRA OBEDIENZA E RIFLESSIONE

Eva Rigonat, dirigente veterinario dell'Asl Modena, Uoc Igiene degli allevamenti e delle produzioni zootecniche, ha iniziato la sua relazione rimarcando che le prime avvisaglie del problema antibioticoresistenza, risalenti al 1999 in Euro-

pa, sono state ignorate: "Che cosa non funziona in Medicina veterinaria? Che cosa non abbiamo fatto per prevenire questa situazione in tutti questi anni?". La risposta spazia dalla sostenibilità dell'allevamento intensivo all'adozione di protocolli terapeutici aggressivi - magari d'Oltreoceano - eccessivi o inappropriati, a un dato di fatto purtroppo difficile da accogliere, ma fondamentale: esiste una correlazione tra controllo della corruzione e fenomeno dell'antibioticoresistenza⁴, dovuto al maggior consumo in situazioni di alto livello di corruzione: il fattore culturale negativo comune è la disattenzione alle regole.

Quali strumenti, dunque, nell'immediato? Emergono le cosiddette *soft laws*, norme volontarie e quindi prive di efficacia vincolante diretta, ma utili, soprattutto per adattarsi a situazioni di cambiamento, in una dinamica di garanzie sulla filiera.

IN PROSPETTIVA

La diffusione rapida e chiara di formazione e informazione, sia specifica che rivolta al cittadino, è la chiave per il controllo di questo problema che non è solamente tecnico, ma anche culturale: esperienza e competenza devono tutelare la salute attraverso la collaborazione di tutte le figure professionali. È necessaria una partecipazione collettiva e attiva in questa lotta, dalla quale, altrimenti, usciremo perdenti. |

Caterina Cappellaro

* Parma, 2/12/2017: "Giornata interdisciplinare di studio sull'antibioticoresistenza", organizzata dall'Ordine dei veterinari di Parma e dal Comune di Parma, con il sostegno di MSD Animal Health - Farmaceutici Gellini. La seconda parte sarà pubblicata prossimamente.

PER SAPERNE DI PIÙ

1. Escher M, et al. Use of antimicrobials in companion animal practice: a retrospective study in a veterinary teaching hospital in Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011;66(4):920-927.
2. Mancabelli L, et al. Insights into the biodiversity of the gut microbiota of broiler chickens. *Environmental microbiology*, 2016;18(12):4727-4738.
3. Gazzola S, et al. Assessment of tetracycline and erythromycin resistance transfer during sausage fermentation by culture-dependent and-independent methods. *Food microbiology*, 2012;30(2):348-354.
4. Collignon P, et al. Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *PLoS One*, 2015;10(3):e0116746.