



UNIVERSITÀ DI PARMA

Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina Veterinaria

LINEE GUIDA SULL'USO PRUDENTE DEGLI ANTIBIOTICI NEGLI ANIMALI

GUIDELINES FOR THE PRUDENT USE OF ANTIMICROBIALS IN ANIMALS

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa *Clotilde Silvia Cabassi*

Laureanda:

Bianca Marcazzan

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

SOMMARIO

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	3
ANTIBIOTICO-RESISTENZA	5
MECCANISMI DI ACQUISIZIONE DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA	6
PERCHÈ L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA È UN PROBLEMA?	7
L'UTILIZZO DEGLI ANTIBIOTICI IN MEDICINA VETERINARIA DAGLI ANNI '90 AD OGGI	8
ESVAC	10
Ricetta elettronica e Registro elettronico dei trattamenti	14
L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA NELL'UNIONE EUROPEA	15
<i>E. coli</i>	16
<i>K. pneumoniae</i>	19
<i>P. aeruginosa</i>	20
<i>Acinetobacter spp.</i>	21
<i>S. aureus</i>	22
<i>E. faecium</i>	23
STIME FUTURE	24
CRITICITÀ RICONTRATE	25
Allevamento intensivo e pet	25
Vie di somministrazione	26
Medicina umana	27
Agricoltura	30
L'IMPORTANZA DELLA SALVAGUARDIA DEGLI ANTIBIOTICI EFFICACI	31
Critically Important Antimicrobials (CIA)	33
La classificazione dell'European Medicines Agency	35
SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEL SETTORE VETERINARIO IN ITALIA E FARMACOVIGILANZA	38
LA BASE LEGISLATIVA	41
PNCAR 2017-2020	46
Risultati al 2020	49
SePNCAR 2022-2025 (STRATEGIA E PIANO NAZIONALE PER IL CONTRASTO ALL'ANTIBIOTICO RESISTENZA)	50
LE MISURE ADOTTATE PER ARGINARE IL FENOMENO DELL'AMR	52
RIDUZIONE DELL'USO DEGLI ANTIMICROBICI	52
Prevenzione delle malattie	52

L'importanza della vaccinazione	52
Misure di igiene	54
Animali da reddito (con particolare attenzione al bovino)	54
Animali da compagnia	55
Diagnosi come requisito per l'uso razionale	56
Diagnosi in allevamento	57
STESURA DI LINEE GUIDA.....	58
COMUNICAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE SUL PROBLEMA	60
RICERCA DI NUOVI ANTIBIOTICI E STRATEGIE ALTERNATIVE	63
Nuovi antibiotici	63
Soluzioni alternative.....	63
CONCLUSIONI	65
BIBLIOGRAFIA	68

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a natural phenomenon of adaptation determined by the selective pressure of evolution which is emphasized using the antimicrobial drug, as it happened in past years in veterinary medicine with its use for prophylaxis or as growth factors.

However, it is also necessary to consider in the consumption of antimicrobials in human medicine: in 2019 in Italy antimicrobials has been the category of drugs most used by the population. General medicine practitioners are responsible for an inappropriate use of antibiotics, such as for viral infections, and they usually choose antimicrobials whose use implies a higher risk of development of resistance.

Another critical point of the AMR issue concerns agriculture, where some Countries have authorized the preventive use of antibiotics in crops to guarantee the production.

By the opinion of the World Health Organization, antimicrobial resistance is one of the most relevant public health issues in Europe and in the World and has to be considered in a "One health" perspective. Antibiotics are extremely important for health care, both in humans and animals, and antimicrobial resistance can compromise the use and effectiveness of life-saving therapy, such as chemotherapy or organ transplantation.

The actual situation concerning with the antimicrobial resistance in Europe and the direct consequences of this phenomenon on the health and economic field is alarming, with the risk of the advent of a "post-antibiotic era", in which common infections and minor injuries can become fatal.

Considering this, it is easy to understand why it is essential to ensure that antibiotics that still prove effective continue to represent a therapeutic resource.

To control the phenomenon and avoid the terrible scenarios regarding with health and the economic field are required a series of appropriate measures. These actions, with a "One health" perspective, involve all citizens, human and veterinary medicine and agriculture. The most important actions are the "prudent use" of antibiotics, the measures aimed to monitoring the use of the antimicrobials and antibiotic resistance and raising public awareness on the issue of AMR.

Aim of this thesis work is to report the activities performed in veterinary field to control AMR, through a critical revision of the different guidelines.

Despite to the important progresses made in veterinary medicine that are witnessed by the

achievement of many pre-established purposes and a drastic drop in the consumption of antibiotics, especially in animals intended for breeding, it can be seen that these actions can still be profoundly improved, all together in veterinary, human and agriculture fields.

INTRODUZIONE

Con la scoperta, nel 1928, della penicillina da parte dello scozzese Alexander Fleming e la sua introduzione in medicina, grazie a Howard Walter Florey ed Ernst Boris Chain che ne consentirono l'estrazione e la purificazione, a partire dagli anni '40 del secolo scorso ebbe inizio un nuovo capitolo della medicina moderna.

L'avvento della penicillina è una tappa fondamentale non solo per il trattamento di numerose malattie infettive e infezioni nosocomiali nell'uomo e negli animali, essa, infatti, ha anche permesso di ridurre le complicazioni connesse a interventi chirurgici complessi (come, ad esempio, quelli che prevedono l'applicazione di impianti protesici), l'introduzione di pratiche terapeutiche come la chemioterapia e altre terapie immunodepressive e la cura dei neonati prematuri [1].

Fin da subito è stato chiaro che dietro questa nuova arma vi fosse un'incombente insidia, ovvero il fenomeno dell'antibiotico-resistenza (AMR). Lo stesso Fleming, in un'intervista in occasione del conferimento del Premio Nobel nel 1945, affermò: "chiunque giochi con la penicillina senza pensare alle conseguenze è moralmente responsabile del decesso di chi morirà per una infezione sostenuta da un microrganismo resistente alla penicillina".

Nella Tabella 1 possiamo osservare come, all'introduzione nell'uso clinico di un antimicrobico, segue l'insorgenza di fenomeni di resistenza e ciò dimostra la capacità dei batteri di rispondere alla pressione selettiva esercitata dal farmaco [2].

Farmaco	Scoperta o produzione	Introduzione nell'uso clinico	Dimostrazione resistenza
Benzilpenicillina	1940	1943	1940
Streptomicina	1944	1947	1947
Tetraciline	1948	1952	1956
Eritromicina	1952	1955	1956
Acido nalixidico	1960	1962	1966
Gentamicina	1963	1967	1970
Fluorochinoloni	1978	1982	1985

Tabella 1: Coincidenza tra l'anno di scoperta/produzione, introduzione nell'uso clinico e dimostrazione della resistenza di alcuni antibiotici (S. Carli, P. Ormas, G. Re e G. Soldani, *Farmacologia veterinaria*, Idelson-Gnocchi, 2009).

Lo scenario che si prospetta per il XXI secolo è quello dell'“era post-antibiotica” nella quale, se non vengono urgentemente adottate delle misure adeguate, infezioni comuni e lievi ferite, che sono state curabili per decenni, possono diventare mortali [3].

Da qui nasce lo scopo della tesi: focalizzando l'attenzione sulla medicina veterinaria, offrire una trattazione delle criticità nell'utilizzo delle molecole antibiotiche, dello stato dell'arte relativo alle resistenze e quali sono le previsioni future.

Vengono prese in esame le motivazioni che spiegano la necessità di adottare delle iniziative finalizzate al contenimento del fenomeno della resistenza agli antibiotici a livello nazionale, europeo e globale, e quali sono le indicazioni fornite a tal fine, sia dal punto di vista legislativo sia sul piano pratico.

Nella trattazione viene evidenziato come nelle politiche di lotta all'AMR si sia rafforzato il concetto di “One Health”; questa, così come descritta dalla CDC (Centers for Disease Control and Prevention), è una visione olistica che comprende e mette in relazione diverse discipline, a livello locale, regionale, nazionale e globale e nasce dalla consapevolezza dell'esistenza di un legame indissolubile tra la salute umana, la salute animale e la salute dell'ambiente. Tale concetto non è nuovo, ma negli ultimi tempi ha assunto particolare rilevanza per i risvolti derivanti dai cambiamenti riguardanti le interazioni tra persone, animali e ambiente e della globalizzazione, che con gli ingenti spostamenti di persone, animali, prodotti di origine animale e materiali ha come diretta conseguenza una più probabile e rapida diffusione delle malattie infettive. Negli ultimi anni stiamo assistendo a numerose circostanze che possono favorire il passaggio di agenti zoonotici dagli animali all'uomo (e viceversa), che può avvenire sia per contatto diretto (contatto con matrici biologiche) sia per contatto indiretto (promiscuità con gli ambienti in cui gli animali vivono, vettori di malattia, alimenti di origine animale o contaminazione dell'ambiente con agenti infettanti escreti dagli animali). In tal senso un esempio è rappresentato dall'aumento esponenziale della popolazione mondiale, che richiede una via via crescente deforestazione, antropizzazione di nuovi territori e ricorso ad allevamento e agricoltura intensivi per soddisfare i fabbisogni alimentari; un altro esempio è la crescente condivisione di spazi dettata dal maggior coinvolgimento degli animali in diverse sfere della nostra vita, da quella affettiva degli animali da compagnia, a quella alimentare con gli animali destinati alla produzione, fino ad arrivare all'ambito sportivo [4].

ANTIBIOTICO-RESISTENZA

La resistenza agli antibiotici è un fenomeno naturale biologico di adattamento di alcuni microrganismi, determinato dalla pressione selettiva dell'evoluzione. Tali microrganismi acquisiscono, grazie a mutazioni genetiche, la capacità di sopravvivere o di crescere in presenza di una concentrazione di un agente antibatterico che è generalmente sufficiente ad inibire o uccidere i microrganismi della stessa specie [5].

I meccanismi principali attraverso i quali si esplica la resistenza agli antibatterici sono [6]:

- La produzione di enzimi che inattivano il farmaco
- L'alterazione dei siti di legame dei farmaci o dei bersagli cellulari sui quali essi agiscono
- La diminuzione della concentrazione del farmaco nella cellula batterica mediante un aumento dei meccanismi di espulsione o una diminuzione dell'assorbimento nella cellula batterica
- Lo sviluppo di una via metabolica alternativa a quella inibita dal farmaco.

È necessario distinguere [7]:

- "Resistenza intrinseca": nel caso in cui i microrganismi risultino "naturalmente resistenti" agli antibiotici; ciò è dovuto solitamente alla presenza (o all'assenza) di specifici processi funzionali o caratteristiche strutturali
- "Resistenza acquisita": dovuta all'acquisizione di geni o meccanismi di resistenza presenti in altri microrganismi, o a mutazioni.

Una singola specie batterica può acquisire molteplici differenti meccanismi di resistenza, che le consentono di divenire resistente a diversi farmaci antimicrobici, condizionando in modo estremamente critico la scelta del trattamento farmacologico efficace [8].

I determinanti maggiori di tale fenomeno sono l'utilizzo di farmaci antimicrobici e la trasmissione di microrganismi resistenti agli antibiotici nella popolazione umana, negli animali, tra gli animali e l'uomo attraverso il contatto diretto uomo-animale o con gli alimenti di origine animale, e nell'ambiente a causa dei reflui dispersi nello stesso [8].

Il rischio di sviluppare antibiotico-resistenza aumenta se tali antimicrobici vengono utilizzati impropriamente, ad esempio in modo non mirato (con trattamenti collettivi o per microrganismi non sensibili), a dosi sotto-terapeutiche, ripetutamente o per periodi di tempo inadeguati [9].

Per questo motivo l'impiego dei farmaci antimicrobici in medicina umana e veterinaria ha esercitato, negli anni, una spinta selettiva sui microrganismi, favorendo la selezione di batteri resistenti [10].

In Italia, la filiera suina rappresenta uno dei punti critici per l'insorgenza delle resistenze, questo soprattutto a causa di una gestione degli antibiotici non sempre razionale, spesso volta a sopperire alle carenze gestionali e strutturali [11].

MECCANISMI DI ACQUISIZIONE DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

La resistenza agli antibatterici si sviluppa mediante il [6]:

- Passaggio di batteri tra individui
- Passaggio orizzontale di geni di resistenza tra batteri: tale fenomeno avviene attraverso tre meccanismi principali:
 - Coniugazione mediante plasmidi: questi ultimi sono dei piccoli filamenti circolari di DNA presenti nel citoplasma che possono essere trasferiti da una cellula batterica ad un'altra (siano esse facenti parte della stessa specie o di specie differenti)
 - Trasduzione: il materiale plasmidico o cromosomiale viene trasferito grazie all'intervento di batteriofagi
 - Trasformazione: in questo modo i batteri possono acquisire materiale genetico dall'ambiente ed incorporarlo nel proprio genoma

PERCHÈ L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA È UN PROBLEMA?

La WHO identifica la resistenza agli antibiotici come una delle problematiche più rilevanti a livello europeo [12] e mondiale [13]. L'AMR, infatti, non è solamente un problema economico e di sanità veterinaria (relativo alla riduzione dell'efficienza delle terapie antimicrobiche negli animali), ma riguarda anche la salute pubblica per effetto della trasmissione dagli animali all'uomo di batteri zoonosici resistenti agli antimicrobici e del trasferimento di tale resistenza dai batteri animali ai batteri umani attraverso il passaggio di geni di resistenza [9].

Nell'Unione Europea, nel 2009, ECDC, EMA ed EFSA hanno stimato che circa 25.000 pazienti muoiono ogni anno per infezioni causate da batteri multiresistenti e i costi sanitari sono stimati a circa 1,5 miliardi di euro all'anno [14].

A questi dati fanno seguito quelli del 2019 del Report epidemiologico annuale, redatto basandosi sui dati dell'EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network); in tale documento viene riportato che, in quell'anno, nei Paesi facenti parte della UE e dell'Area Economica Europea, si sono verificate:

- Più di 670.000 infezioni dovute a batteri dimostratisi essere resistenti agli antibiotici [15]
- Approssimativamente 33.000 decessi avvenuti come diretta conseguenza di tali infezioni [16]
- Un costo per la sanità che si attesta a 1,1 miliardi di euro [17].

Nello stesso studio viene ribadita la necessità di arginare la diffusione dell'antibiotico-resistenza mediante investimenti riguardanti la sanità pubblica e viene specificato che l'introduzione di linee guida per l'uso degli antibiotici, un miglioramento delle condizioni igieniche, la realizzazione di campagne pubblicitarie riguardanti la tematica e l'utilizzo di test diagnostici rapidi sono in grado di prevenire approssimativamente 27.000 decessi nell'area UE ed EEA [17].

L'UTILIZZO DEGLI ANTIBIOTICI IN MEDICINA VETERINARIA DAGLI ANNI '90 AD OGGI

Per fare un'analisi dell'impiego degli antibiotici in medicina veterinaria nel corso degli anni, è necessario specificare come fino ai primi anni 2000 essi venissero utilizzati con fini terapeutici per le infezioni batteriche, ma anche a scopo profilattico e come fattori di crescita (quest'ultimo aspetto vede, in Italia, un'attuazione del divieto a partire dal 2006).

Nel 1996 si stima che in ambito veterinario, a livello mondiale, venissero utilizzate 27.000 tonnellate di antibiotici, di cui il 25% in Europa (non sono compresi i dati riguardanti l'impiego di antimicrobici nei pet, ma solamente degli animali da reddito); nello specifico in UE si aveva un 50% di antibiotici utilizzati a scopo terapeutico (66% tetracicline, 12% macrolidi, 9% penicilline), un 25% come fattore di crescita e un 25% come additivi per la prevenzione delle coccidiosi nel pollo [18]. Nella Tabella 2 si possono osservare i dati del 1997 relativi alla vendita degli antibiotici nei diversi Stati ed il loro impiego.

Country	Sales of Growth Promoters (% EU market)		Sales of Therapeutics (% EU market)	
Austria	23	(1)	8	(<1)
Belgium + Lux.	110	(7)	125	(4)
Denmark	75	(5)	60 ²⁾	(2)
Finland	<1 ¹⁾	(<1)	12 ³⁾	(<1)
France	339	(21)	492	(14)
Germany	255	(16)	488	(14)
Greece	15	(1)	110	(3)
Ireland	34	(2)	22	(<1)
Italy	100	(6)	389	(11)
Netherlands	226	(14)	300	(9)
Portugal	24	(2)	44	(1)
Spain	198	(12)	616	(18)
Sweden	<1 ⁴⁾	(<1)	20	(<1)
UK	191	(12)	788	(23)
EU	1590	(100)	3474	(100)

¹⁾ Data received by the Finnish Authorities:

Growth promoters: 0 tonnes respectively 4 tonnes including Olaquinox/carbadox

²⁾ Data received by Danish Authorities: Therapeutics: 54 tonnes

³⁾ Data received by Finnish Authorities: Therapeutics: 17 tonnes

⁴⁾ Data received by Swedish Authorities: Growth Promoters: 0 tonnes

Tabella 2: Dati di vendita del 1997 degli antibiotici utilizzati come promotori di crescita, esclusi i coccidiostatici, e a scopo terapeutico negli Stati membri dell'Unione Europea (M. Boatman, Survey of Antimicrobial Usage in Animal, FEDESA, 1998).

Il 7 marzo 2022 l'ECDC ha pubblicato il documento "Antimicrobial Resistance in the EU/EEA – A One Health response". In esso viene riportato che, al 2018, il consumo di antibiotici per kg di biomassa stimata in medicina umana è maggiore di quello relativo agli animali destinati alla produzione di alimenti, con un'inversione di tendenza rispetto al 2014 (Figura 1); tale trend suggerisce che le misure introdotte per ridurre l'utilizzo di antibiotici negli animali da reddito sono efficaci [19].

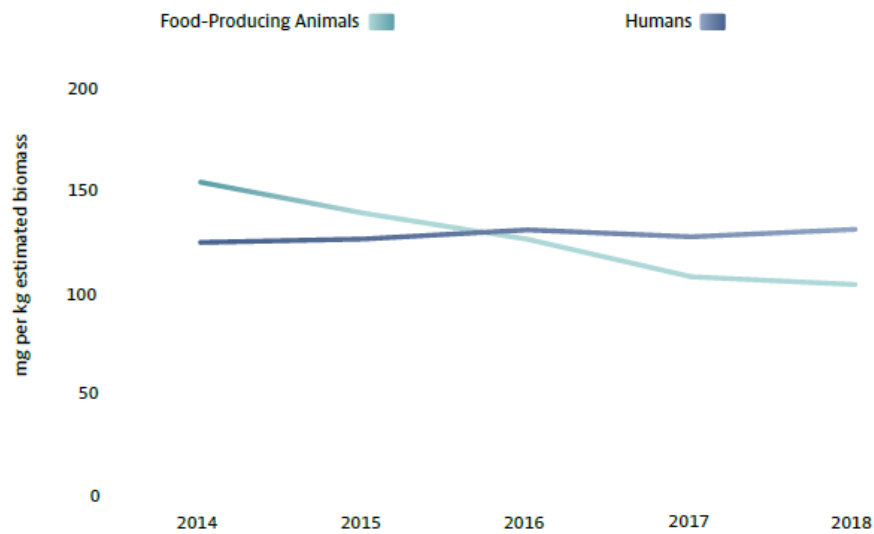


Figura 1: Consumo di antibiotici in medicina umana e negli animali destinati alla produzione di alimenti nei Paesi UE ed EEA nel periodo tra il 2014 e il 2018 (OECD, ECDC, EFSA e EMA, Antimicrobial Resistance in the EU/EEA - A One Health Response, 2022)

ESVAC

Negli ultimi anni sono stati implementati gli strumenti per il monitoraggio dei dati relativi al consumo degli antibiotici nei vari Paesi, poiché si ritiene che la loro analisi sia fondamentale per valutare l'andamento del fenomeno dell'AMR e della sensibilità riguardante questo tema [1].

A partire da aprile 2010, a seguito del mandato della Commissione europea di sviluppare un approccio armonizzato per la raccolta e la rendicontazione dei dati sull'uso di agenti antimicrobici negli animali negli Stati membri, l'Agenzia Europea per i Medicinali ha avviato il progetto ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), a cui l'Italia partecipa dal 2010.

Tale progetto ha come obiettivo la raccolta di informazioni "minime" dai vari Stati Membri circa le vendite dei farmaci antibiotici negli animali zootecnici, inclusi gli equini (tutte le formulazioni farmaceutiche fatta eccezione per le compresse) e gli animali da compagnia (comprese), che sono poi utilizzati come stima dell'uso di antimicrobici; poiché molti farmaci sono autorizzati per l'impiego in più specie, non è possibile stabilire quanto la singola molecola sia effettivamente utilizzata nelle singole specie [20].

Per ottenere dati sulle vendite di agenti antimicrobici armonizzati e che consentano il confronto oggettivo tra Stati membri, è stato elaborato un protocollo contenente gli elementi da includere [20], ovvero:

- Le classi di antimicrobici, usando il codice della Chimica Anatomica Terapeutica (ATCvet codice)
- Tutte le formulazioni farmaceutiche, fatta eccezione per le preparazioni dermatologiche e quelle per gli organi di senso
- La specie animale.

Le vendite totali, in tonnellate di principio attivo, mostrano un trend in diminuzione, attestandosi a 739,9 per l'anno 2019 e a 696,7 per l'anno 2020, rispettivamente -39,5% e -43% rispetto al 2016, come mostrato nella Figura 2. Le vendite delle compresse rappresentano poco più dell'1% delle vendite totali e mostrano un decremento del 26,7% rispetto al 2016 [20].

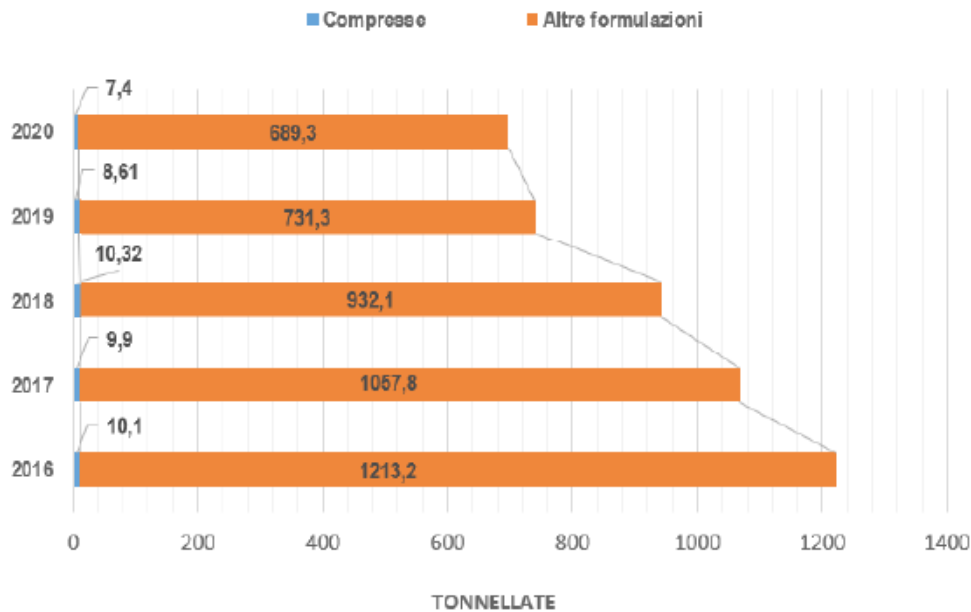


Figura 2: Vendite in tonnellate di principio attivo distinte per compresse (animali da compagnia) e per le altre forme farmaceutiche (animali produttori di alimenti) per il periodo 2016-2020 (Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche - Risultati del progetto ESVAC (2019-2020), 2021)

La tendenza alla decrescita, a livello nazionale, si riscontra in modo marcato in tutte le classi di antimicrobici. Osservando la Tabella 3 si evince che la riduzione più evidente riguarda la classe delle polimixine (95,4% confrontata con il dato del 2016). A seguire, i macrolidi (70,3%), gli altri chinoloni (67,6%), le cefalosporine di terza e quarta generazione (56,9%) e i fluorochinoloni (47,2%).

Le principali classi vendute rimangono le penicilline (> 30%), le tetracicline (> 26%) e i sulfamidici (> 14%) che, insieme, rappresentano oltre il 70% delle vendite totali. Nella Figura 3 si può osservare la distribuzione delle vendite (mg/PCU) delle diverse classi di antibiotici per il settore degli animali destinati alla produzione di alimenti, inclusi gli equini, per il periodo 2016-2020 [20].

Nel complesso, rispetto al 2016, le vendite delle classi di antibiotici che rientrano tra gli indicatori secondari del progetto ESVAC (ovvero la vendita delle cefalosporine di III e IV generazione espresse in mg/PCU, la vendita dei chinoloni specificando la % di fluorochinoloni in mg/PCU e la vendita delle polimixine, espresse in mg/PCU) riportano una riduzione pari all'85,8%, superando l'obiettivo prefissato nel PNCAR 2017-2020 [20].

Classi di antimicrobici	mg/PCU					Differenza		% sulle vendite totali (mg/PCU)	
	2016	2017	2018	2019	2020	2019-2020	2016-2020	2019	2020
Tetracicline	94,5	78,9	72,6	51,2	49,0	-4,3%	-48,1%	26,8	26,9
Amfenicoli	4,7	6,0	5,6	5,3	4,9	-6,3%	4,9%	2,8	2,7
Penicilline	71,5	70,2	68,6	58,9	61,1	3,6%	-14,6%	30,8	33,6
Cef. 1 e 2 generazione	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	5,2%	10,8%	0,1	0,1
Cef. 3 e 4 generazione	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2	-14,2%	-56,9%	0,1	0,1
Sulfamidici	36,2	33,9	31,9	28,6	26,7	-6,4%	-26,2%	14,9	14,7
Trimetoprim	4,4	4,1	3,5	2,9	2,6	-12,9%	-42,2%	1,5	1,4
Macrolidi	29,2	22,0	17,1	10,7	8,7	-19,3%	-70,3%	5,6	4,8
Lincosamidi	15,2	20,8	19,1	14,0	11,7	-16,4%	-23,1%	7,3	6,4
Amminoglicosidi	7,0	14,2	8,8	7,8	7,5	-3,4%	7,9%	4,1	4,1
Fluorochinoloni	2,3	3,0	2,3	1,8	1,2	-32,6%	-47,2%	1,0	0,7
Altri chinoloni	2,4	2,8	2,0	1,1	0,8	-25,7%	-67,6%	0,6	0,4
Polimixine	15,1	5,2	2,7	0,9	0,7	-24,1%	-95,4%	0,5	0,4
Pleuromutiline	8,7	9,2	7,1	5,4	5,0	-6,5%	-42,4%	2,8	2,8
Altri*	2,9	2,7	2,1	2,2	1,7	-23,4%	-43,5%	1,1	0,9
Totale	294,7	273,7	244,0	191,1	181,8	-4,8%	-38,3%	100,0	100,0

Tabella 3: Vendite in mg/PCU degli agenti antimicrobici in animali produttori di alimenti per il periodo 2016-2020 (Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche - Risultati del progetto ESVAC (2019-2020), 2021)

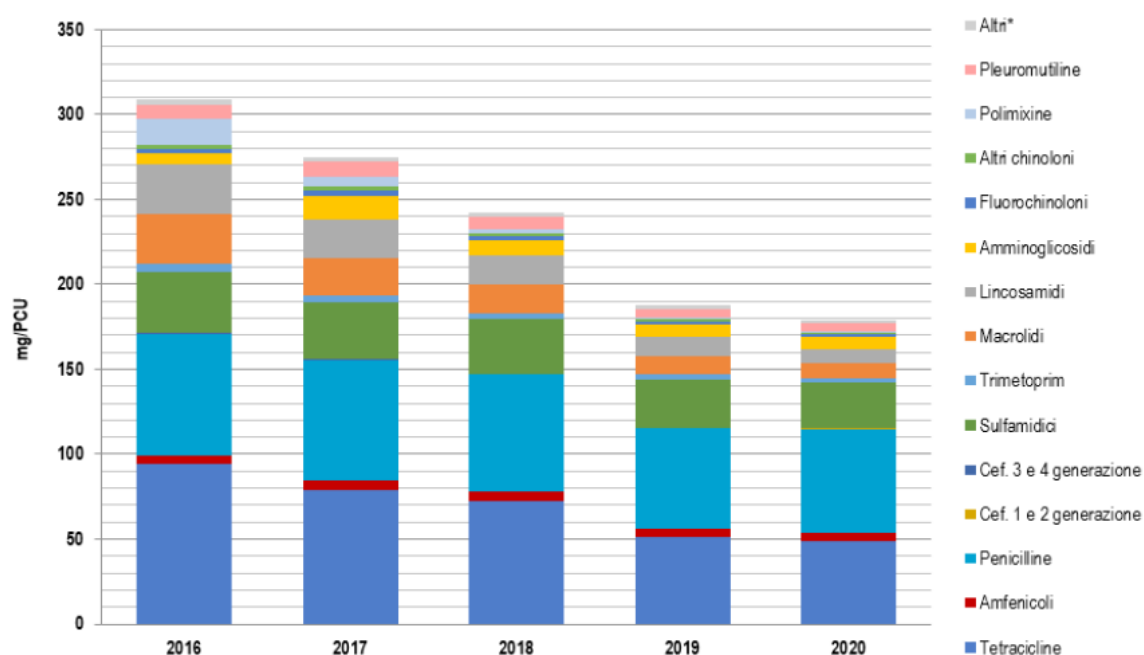


Figura 3: Distribuzione delle vendite (mg/PCU) delle diverse classi di antimicrobici per il settore degli animali da produzione di alimenti, inclusi gli equini, per il periodo 2016-2020 (Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche - Risultati del progetto ESVAC (2019-2020), 2021)

Per quanto riguarda la distribuzione percentuale delle vendite delle diverse forme farmaceutiche di antibiotici nelle specie produttrici di alimenti, inclusi gli equini, si può osservare come, sia nel 2019 sia nel 2020 vi sia una netta prevalenza delle forme farmaceutiche impiegate per il trattamento di gruppo, come soluzioni orali (ad esempio nell'acqua di abbeverata, siero di latte, broda, ecc.) e premiscele (mangimi medicati), rispetto alle preparazioni per somministrazione iniettiva (Figura 4) [20]. Nonostante ciò, si sono ottenuti risultati incoraggianti anche in questo campo, dove si registra una diminuzione delle vendite che si attesta su valori del 40% rispetto al 2016, soddisfacendo ampiamente l'obiettivo prefissato nel PNCAR 2017-2020, ovvero la riduzione maggiore del 30% del consumo di antibiotici nelle formulazioni farmaceutiche per via orale nel settore veterinario nel 2020 rispetto al 2016 [20].

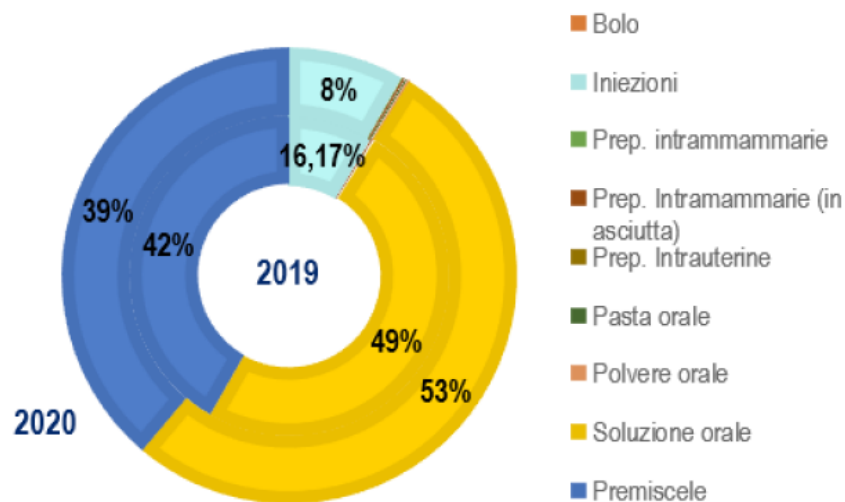


Figura 4: Distribuzione percentuale delle vendite (mg/PCU) delle diverse forme farmaceutiche degli antibiotici nelle specie produttrici di alimenti, inclusi gli equini, nel 2019 e 2020 (Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche - Risultati del progetto ESVAC (2019-2020), 2021)

Ricetta elettronica e Registro elettronico dei trattamenti

L'avvento della Ricetta elettronica e del Registro elettronico dei trattamenti è previsto dalla Legge Europea 167 del 20 novembre 2017, che ha introdotto la completa digitalizzazione della gestione della prescrizione e movimentazione del farmaco veterinario, ed è proseguito poi con l'emanazione del Reg. (UE) 2019/6 dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari.

Con la loro introduzione si punta a migliorare ulteriormente la raccolta dei dati relativi al consumo di antibiotici in medicina veterinaria in modo da poter avere ulteriori strumenti di valutazione e gestione della pressione selettiva da essi esercitato e del fenomeno dell'antibiotico-resistenza stesso, poiché [11]:

- L'acquisizione di informazioni quantitative sulle prescrizioni degli antibiotici consente di conoscere in tempo reale i consumi di antimicrobici relativamente agli animali da compagnia, ai singoli allevamenti e alle diverse linee produttive (ad esempio nelle vacche da latte e suini all'ingrasso) rendendo possibile la programmazione di strategie di Sanità Animale e di Sanità Pubblica Veterinaria a livello locale, regionale e nazionale;
- L'adozione di indici condivisi ed univoci a livello europeo (ad esempio la "dose definita giornaliera") come unità di misura del consumo di farmaco antibiotico e come indicatore di esposizione delle popolazioni batteriche di una determinata produzione animale, permetterà di valutare i consumi di ciascun principio attivo, mettendoli a confronto tra le diverse specie animali e l'uomo, standardizzando la comunicazione dei dati senza che questi vengano influenzati dalle differenze nel dosaggio.

Con il Decreto del Ministero della Salute dell'8 febbraio 2019 sono state stabilite nel dettaglio, a livello nazionale, "le informazioni e le modalità per l'acquisizione di tali informazioni che i produttori, i depositari, i grossisti e i titolari delle autorizzazioni alla vendita diretta, nonché i titolari degli stabilimenti che producono mangimi, le farmacie, le parafarmacie, e i titolari dell'autorizzazione al commercio di mangimi medicati e di prodotti intermedi, i medici veterinari, attraverso la prescrizione del medicinale veterinario, del mangime medicato e del prodotto intermedio, inseriscono nel sistema informativo di tracciabilità dei medicinali veterinari e dei mangimi medicati" [21].

L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA NELL'UNIONE EUROPEA

Nel 2022 è stato pubblicato il report “Antimicrobial resistance surveillance in Europe” relativo ai dati del 2020, redatto dall’European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e WHO Regional Office for Europe. In tale documento viene analizzata la resistenza agli antibiotici riscontrata nella WHO European Region ed EU/EEA countries.

La fonte dei dati riportati nel suddetto documento è il database EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), gestito dalla stessa ECDC, con lo scopo di raccogliere e analizzare i dati derivanti da indagini diagnostiche di routine relative alla sensibilità agli antibiotici, raccolti sulla base delle iniziative riguardanti la sorveglianza dell’antibiotico-resistenza delle singole nazioni aderenti.

Si può osservare un gradiente crescente di antibiotico-resistenza che va da nord a sud e da ovest a est, con valori di resistenza agli antibiotici più critici nei Paesi che si collocano a sud-est dell’area geografica considerata, come l’Italia. Tale fenomeno è particolarmente evidente per la resistenza di *E. coli* ai fluorochinoloni, di *K. pneumoniae* alle cefalosporine di terza generazione e ai carbapenemi e di *Acinetobacter spp.* ai carbapenemi [8].

Nello specifico si rimanda alle Figure 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

E. coli

Fluorochinoloni (ciprofloxacina/levofloxacina/ofloxacina)

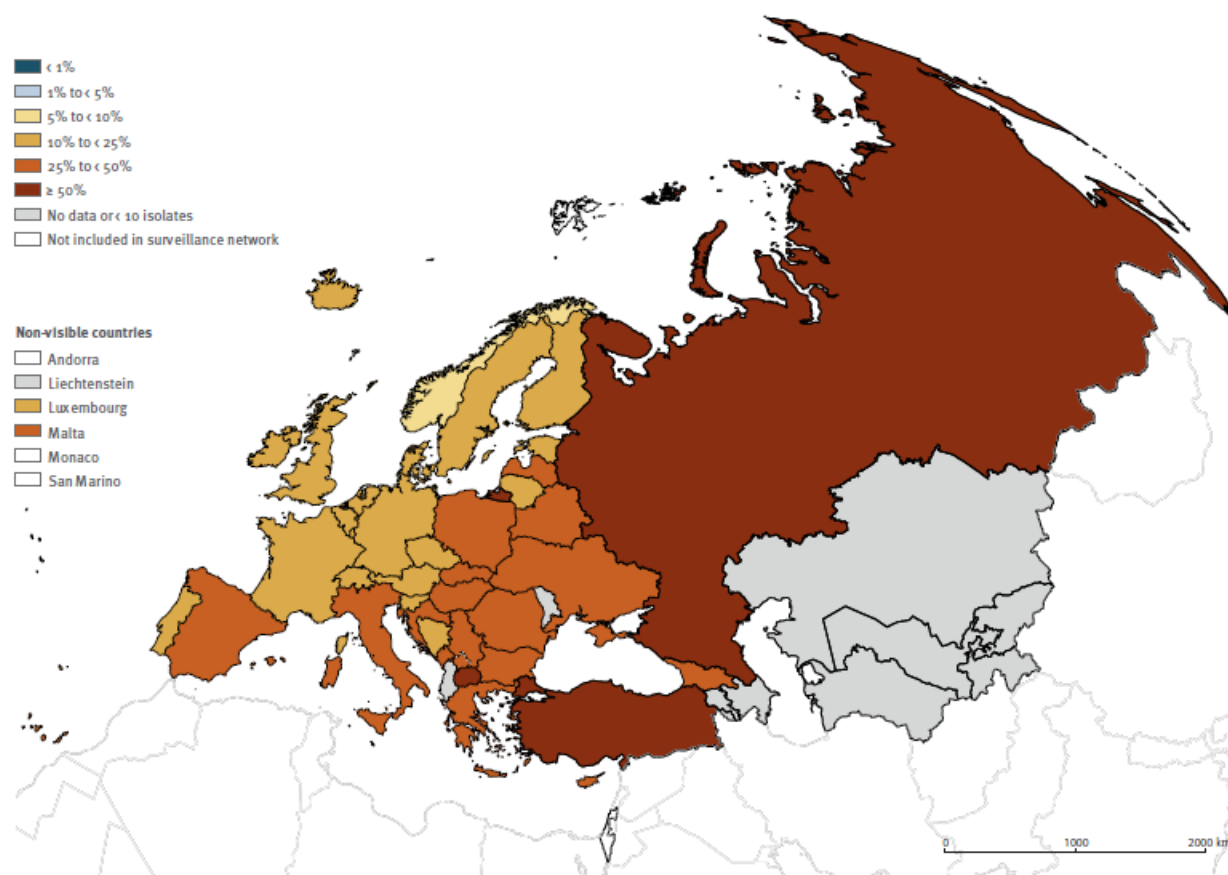


Figura 5: Percentuali di isolati di *E. coli* resistenti ai fluorochinoloni (ciprofloxacina/levofloxacina/ofloxacina) riscontrate nella WHO nel 2020.

Fonte: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ed European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Produzione delle mappe: WHO.

Cefalosporine di terza generazione (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime)

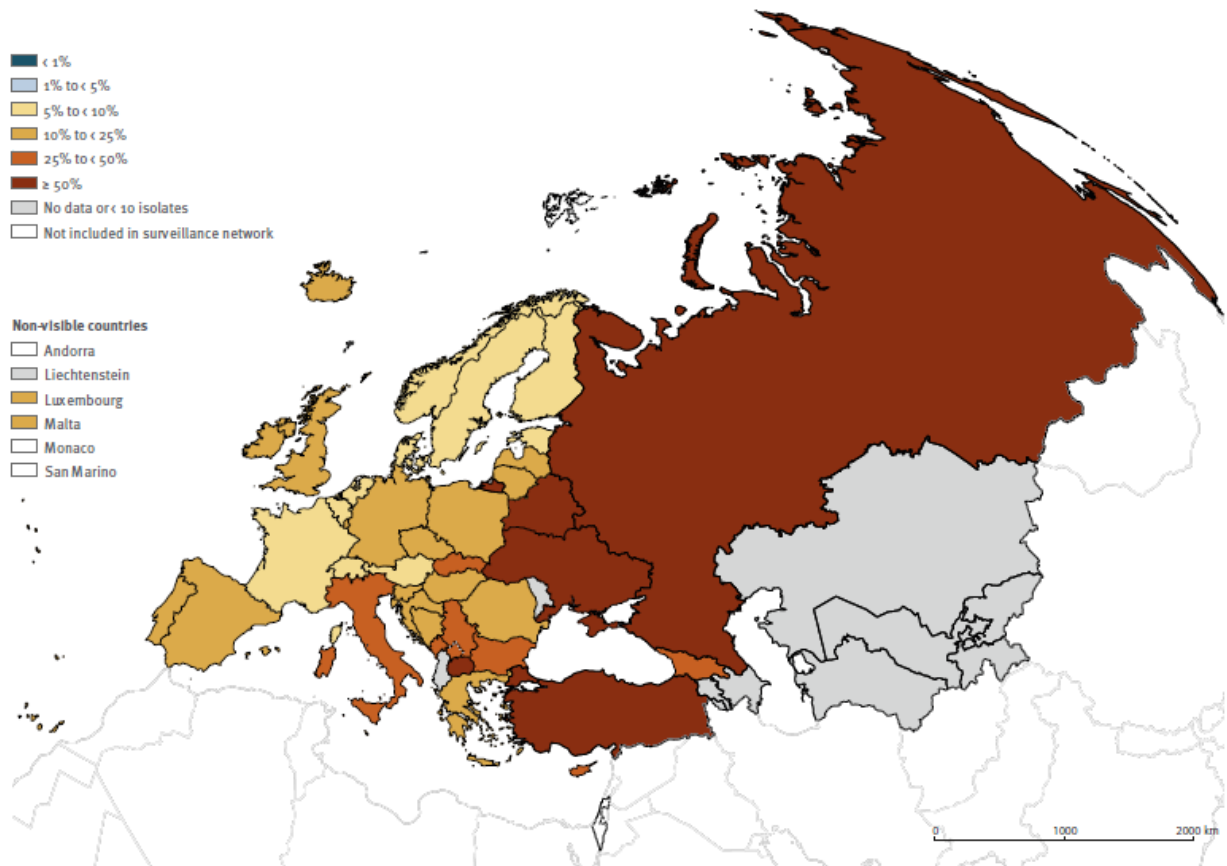


Figura 6: Percentuali di isolati di *E. coli* resistenti alle cefalosporine di terza generazione (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) riscontrate nella WHO nel 2020.

Fonte: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ed European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Produzione delle mappe: WHO.

Carbapenemi (imipenem/meropenem)

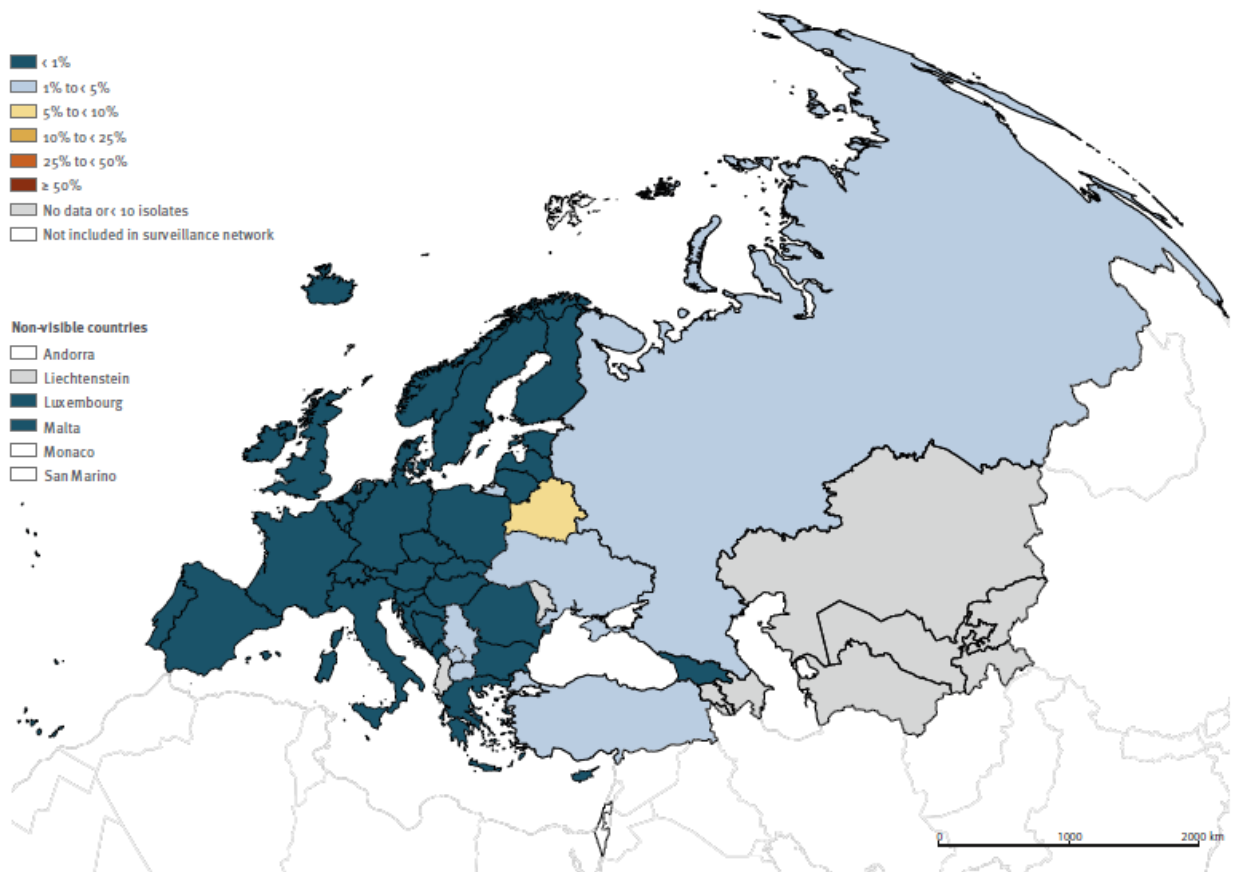


Figura 7: Percentuali di isolati di *E. coli* resistenti ai carbapenemi (imipenem/meropenem) riscontrate nella WHO nel 2020. Fonte: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ed European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Produzione delle mappe: WHO.

K. pneumoniae

Carbapenemi (imipenem/meropenem)

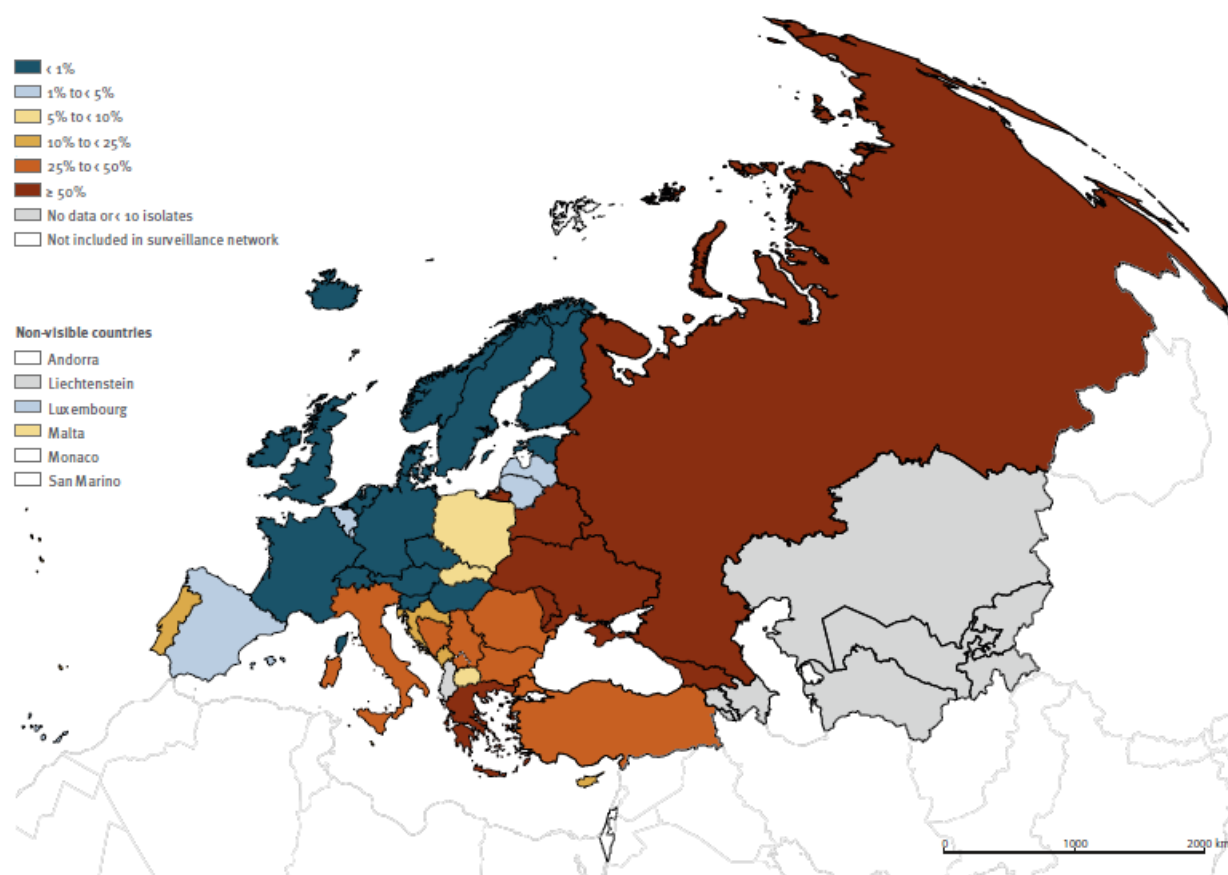


Figura 8: Percentuali di isolati di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (imipenem/meropenem) riscontrate nella WHO nel 2020.

Fonte: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ed European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Produzione delle mappe: WHO.

P. aeruginosa

Carbapenemi (imipenem/meropenem)

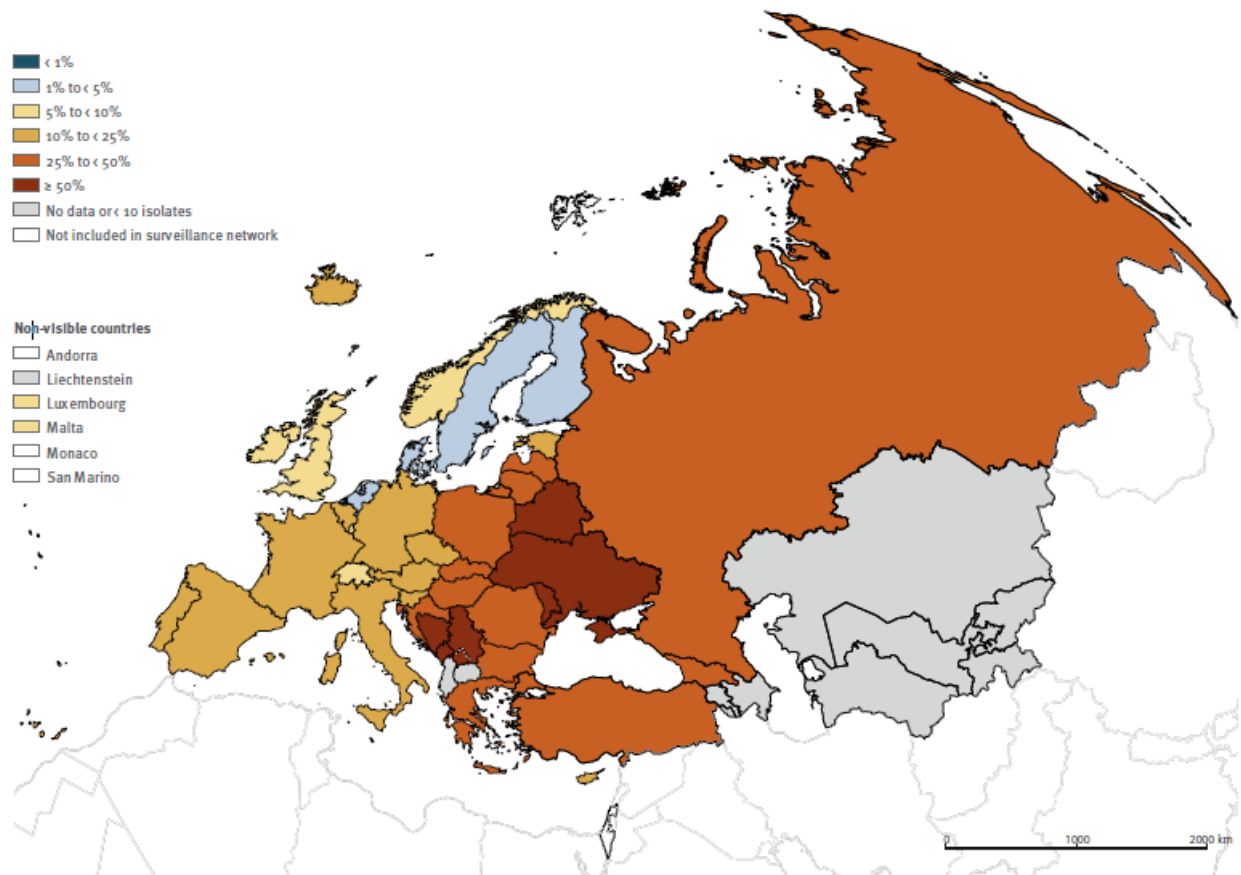


Figura 9: Percentuali di isolati di *P. aeruginosa* resistenti ai carbapenemi (imipenem/meropenem) riscontrate nella WHO nel 2020.

Fonte: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ed European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Produzione delle mappe: WHO.

Acinetobacter spp.

Carbapenemi (imipenem/meropenem)

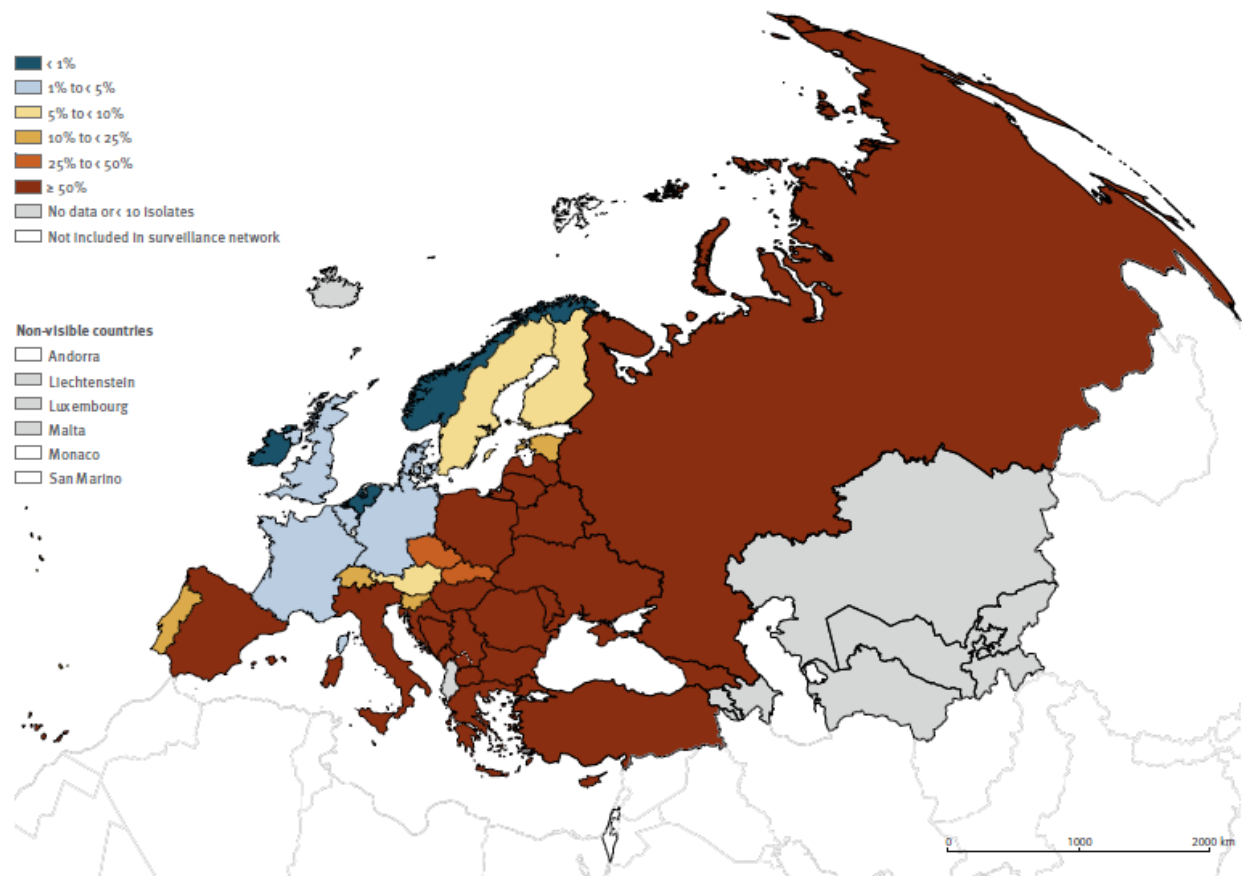


Figura 10: Percentuali di isolati di *Acinetobacter* spp. resistenti ai carbapenemi (imipenem/meropenem) riscontrate nella WHO nel 2020.

Fonte: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ed European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Produzione delle mappe: WHO.

S. aureus

Meticillina

Lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è uno dei principali responsabili di infezioni nosocomiali resistenti agli antimicrobici [1] e in uno studio di riferimento coordinato dall'EFSA nel 2008 è stato dimostrato che i suini ne rappresentano una riserva importante di un nuovo tipo di resistenza antimicrobica [22].

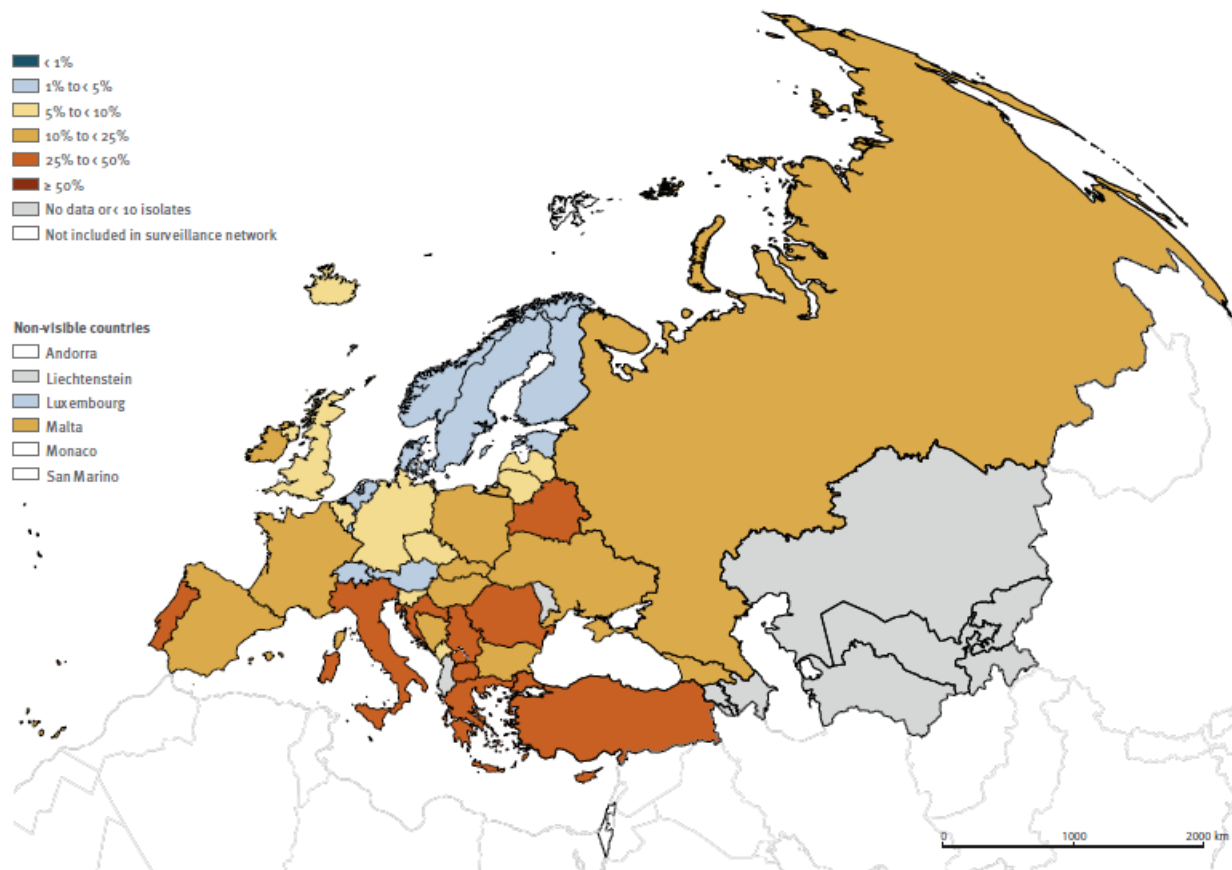


Figura 11: Percentuali di isolati di *S. aureus* resistenti alla meticillina riscontrate nella WHO nel 2020.

Fonte: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ed European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Produzione delle mappe: WHO.

E. faecium

Vancomicina

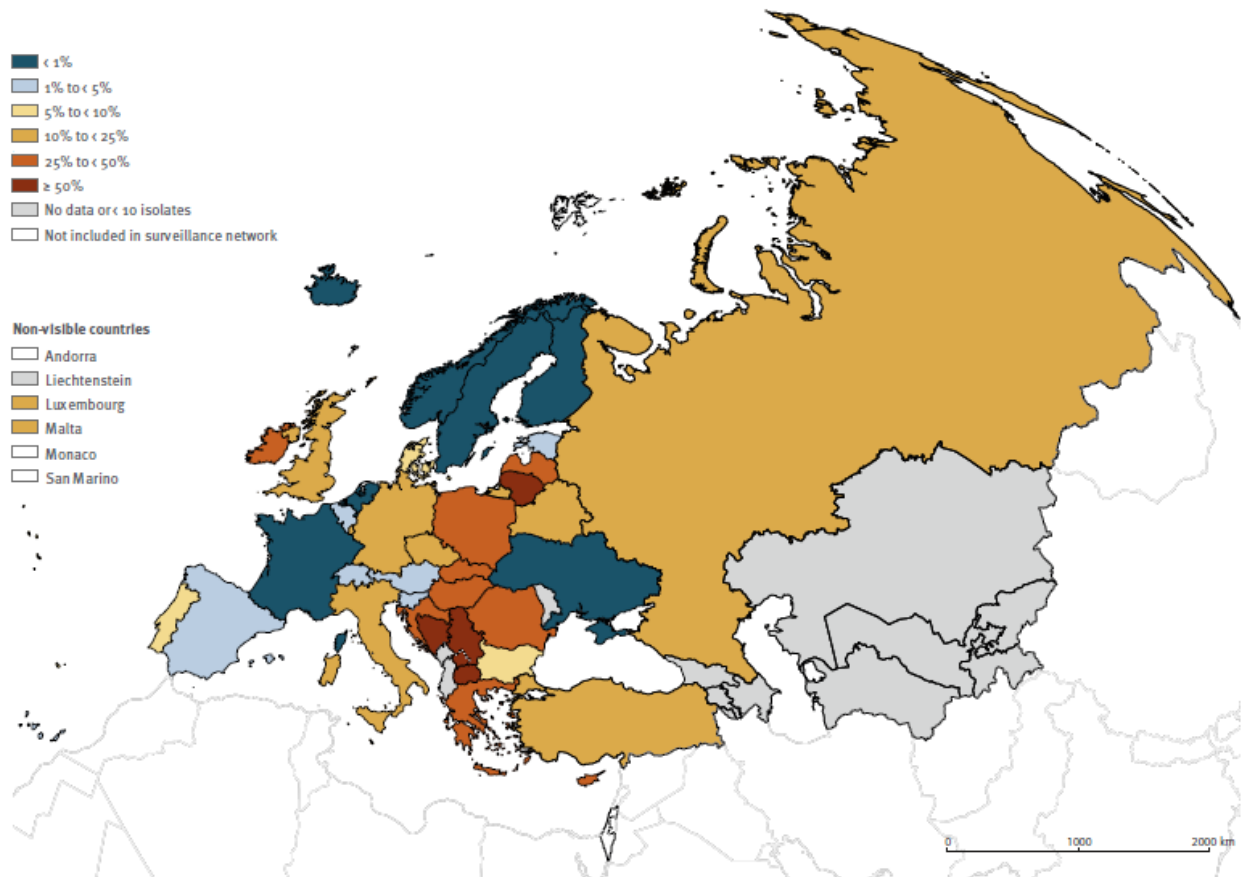


Figura 12: Percentuali di isolati di *E. faecium* resistenti alla vancomicina riscontrate nella WHO nel 2020.

Fonte: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ed European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Produzione delle mappe: WHO.

STIME FUTURE

Per quanto riguarda il futuro, vi sono degli studi che offrono delle stime sulle conseguenze dell'AMR nel caso in cui non vengano adottati dei provvedimenti atti ad arginare il fenomeno; in particolare:

- Dal punto di vista sanitario il numero di infezioni da batteri resistenti agli antibiotici sarebbe destinato a divenire una vera e propria “pandemia di resistenza agli antibiotici” [23], fino ad arrivare a determinare, a livello globale nel 2050, 10 milioni di decessi all'anno [24]
- Per valutare l'impatto economico si devono considerare due diversi aspetti [25]:
 - o Costi diretti: comprendenti le risorse usate per trattare le infezioni date da batteri resistenti agli antibiotici, ovvero costi di ospedalizzazione e farmaci di seconda linea
 - o Costi indiretti: derivati da morbilità, invalidità, morte prematura e conseguente calo della produttività

Per ciascuno di questi punti la Banca Mondiale ha ipotizzato due differenti scenari [26]:

- o “Low-AMR” (ad impatto economico ridotto):
 - Costi diretti: 330 miliardi di dollari all'anno entro il 2050 (una cifra 13 volte superiore rispetto a quella che sarebbe necessario investire per contenere l'AMR a livello globale)
 - Costi indiretti: 2000 miliardi entro il 2050
- o “High-AMR” (impatto economico elevato):
 - Costi diretti: 1200 miliardi di dollari all'anno entro il 2050
 - Costi indiretti: 6000 miliardi di dollari all'anno entro il 2050

CRITICITÀ RISCONTRATE

Allevamento intensivo e pet

Negli allevamenti di bovini e suini, così come nella realtà dei piccoli animali, ritroviamo delle pratiche comuni che rappresentano delle criticità nell'ottica della lotta all'AMR, in quanto risultano essere dei fattori predisponenti di patologie che richiedono l'utilizzo di antibiotici.

Nelle "Linee Guida Regione Emilia Romagna – Uso prudente degli antibiotici" relative alla specie bovina e suina e agli animali da compagnia vengono riportati alcuni esempi di tali problematiche e le relative soluzioni consigliate [27] [11] [28]:

- Inappropriatezza dell'utilizzo del farmaco antimicrobico:
 - Uso dell'antibiotico come fattore di crescita: ad oggi vietato in Italia come precedentemente descritto
 - Uso dell'antibiotico come profilassi e metafilassi per compensare la scarsa igiene o pratiche di allevamento inadeguate o nelle pratiche mutilatorie (ad esempio castrazione e caudotomia nell'allevamento suino): tale impiego deve essere limitato a situazioni eccezionali e supportato da referti analitici (esame batteriologico e antibiogramma); viene inoltre consigliata l'adozione della terapia selettiva alla messa in asciutta nella vacca da latte (resa poi obbligatoria dal 28 gennaio 2022 con l'entrata in vigore del Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio)
 - Scarso ricorso agli esami di laboratorio, si rende necessario porre l'attenzione sulla:
 - Necessità di giungere ad una diagnosi clinica e possibilmente eziologica con relativi test di sensibilità
 - Scelta conforme alle linee guida
 - Mancato rispetto della posologia indicata nel foglietto illustrativo
 - Utilizzo frequente e non giustificato di alcune classi d'antibiotico considerate d'importanza Critica per l'uomo (CIAs)

- Errata conservazione del farmaco o del mangime medicato
- Utilizzo peri-operatorio del farmaco antibiotico nei pets: secondo uno studio condotto nel 2012 in UK, se si considerano procedure chirurgiche classificate come “pulite” (facendo fede ai criteri NRC), a seconda della specifica chirurgia, tra il 25% e il 32% dei medici veterinari utilizza sempre la terapia antibiotica e, di questi, il 50% sceglie antimicrobici long-acting [29]
- Elevata densità di popolazione in allevamento, rimescolamento di animali appartenenti a gruppi diversi per formare nuovi gruppi, introduzione di animali da diversi fornitori senza un’adeguata quarantena
- Elevato stress con predisposizione a patologie infettive, scarsa igiene e scorretta areazione degli ambienti
- Inadeguata formazione degli operatori
- Inadeguato isolamento degli animali infetti
- Nell’ambito degli animali da compagnia uno degli aspetti critici in tema di antibiotico-resistenza è il rischio di trasmissione interspecie, favorito dalla crescente condivisione di abitudini e ambienti tra pets e proprietari.

Vie di somministrazione

La somministrazione di farmaci antibiotici per via orale (nel mangime secco o liquido o nell’acqua di abbeverata) presenta notevoli svantaggi nell’ottica del contenimento dell’antibiotico-resistenza, ovvero [11]:

- Non si ha la certezza che l’intera popolazione venga raggiunta dal corretto dosaggio di farmaco antibiotico, in quanto i dosaggi sono stimati sulla media di ingestione di alimento del gruppo da trattare, trascurando quindi le variazioni individuali nell’assunzione
- Vengono trattati anche gli animali sani
- Vi è dispersione di antibiotico nell’ambiente e persistenza dei principi attivi nelle linee di distribuzione e/o nelle tubature a causa del biofilm.

Nonostante queste problematiche, ad oggi, soprattutto nell'allevamento intensivo suino, la somministrazione di farmaco antibiotico per via orale è la più utilizzata, poiché permette di avere ridotti costi di manodopera e una notevole praticità di somministrazione [11].

Si può concludere dunque che, al fine di contenere l'AMR, la via di somministrazione preferenziale nelle specie zootecniche è quella parenterale [11].

Medicina umana

Negli ultimi anni, come si vedrà in seguito, vi sono state una serie di iniziative volte a focalizzare l'attenzione sulla responsabilità della medicina veterinaria nel fenomeno dell'AMR; tuttavia, non ci si può esimere dal considerare ciò che accade nella medicina umana, che pur rendendosi conto della gravità della questione e riconoscendone le drammatiche conseguenze da essa derivanti, ha registrato dei risultati estremamente modesti se confrontati con quelli ottenuti in ambito veterinario. Infatti, così come visibile nella Figura 1 (Pagina 9) [19] ed in netto contrasto con quanto auspicato nel PNCAR 2017-2020, i dati relativi al consumo degli antibiotici in umana mostrano un aumento dal 2014 al 2018, trend che si conferma se si osserva il consumo ospedaliero di antibiotici nel triennio 2016-2019, con una flessione della curva limitata ai fluorochinoloni e chinoloni come conseguenza della comunicazione dell'EMA del 16 novembre 2018, ove si invita a ridurre l'impiego di tali molecole (Figura 13) [30].

Per comprendere la responsabilità dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri nello scenario dell'antibiotico-resistenza si può osservare come in Italia, nel 2019, gli antimicrobici siano stati la categoria di farmaci maggiormente utilizzata dalla popolazione, con 4 cittadini su 10 che, nel corso dell'anno, ne hanno ricevuto almeno una prescrizione; al fine di valutare l'eventuale utilizzo improprio del farmaco, come ad esempio nel caso di influenza, raffreddore, laringotracheite, faringite, tonsillite, cistite non complicata e bronchite acuta, si sono analizzati i dati del consumo degli antibiotici e delle segnalazioni delle sindromi influenzali ricevute sulla rete Influnet, verificando una correlazione tra i picchi di incidenza di queste ultime e l'aumento del consumo di molecole antibiotiche, così come si può vedere nella Figura 14.

L'utilizzo improprio degli antibiotici in medicina umana va sottolineato anche alla luce dell'inadeguata scelta della tipologia di antibiotico; a tal proposito si può osservare che a livello

nazionale oltre il 50% delle prescrizioni registrate non ha prediletto gli antibiotici che dovrebbero essere la prima scelta nel trattamento di molte infezioni, a scapito degli antibiotici il cui utilizzo comporta un maggior rischio di insorgenza di resistenze e che sono da considerarsi una seconda scelta o comunque da preferirsi limitatamente a casi specifici [30]. Una conferma di questi dati la si ritrova anche in un'analisi condotta nel 2022 da OECD, ECDC, EFSA ed EMA dove viene riportato che a livello europeo, nel 2020, il consumo in medicina umana di antibiotici ad ampio spettro è stato 3,5 volte superiore rispetto al consumo degli antibiotici a spettro ristretto, che dovrebbero essere invece la terapia di prima scelta [19].

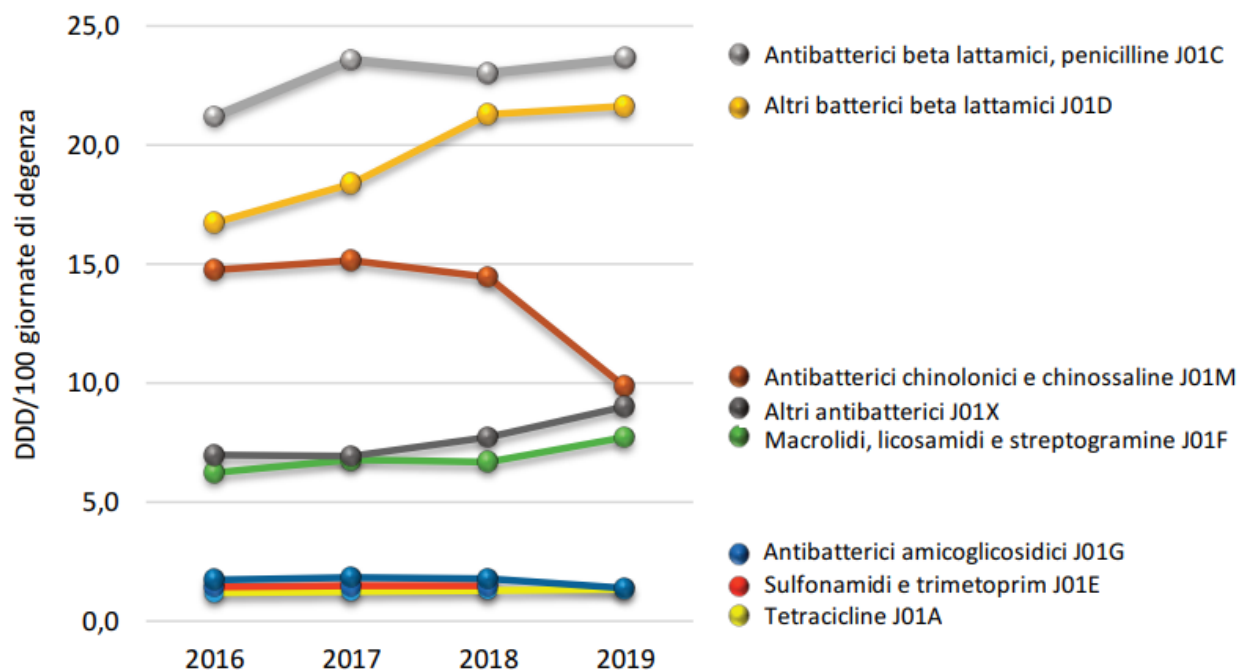


Figura 13: Andamento del consumo (DDD/100 giornate di degenza) per gruppo di antibiotici sistemici nel periodo 2016-2019 (assistenza ospedaliera); (Agenzia Italiana del Farmaco, Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019, Roma, 2020).

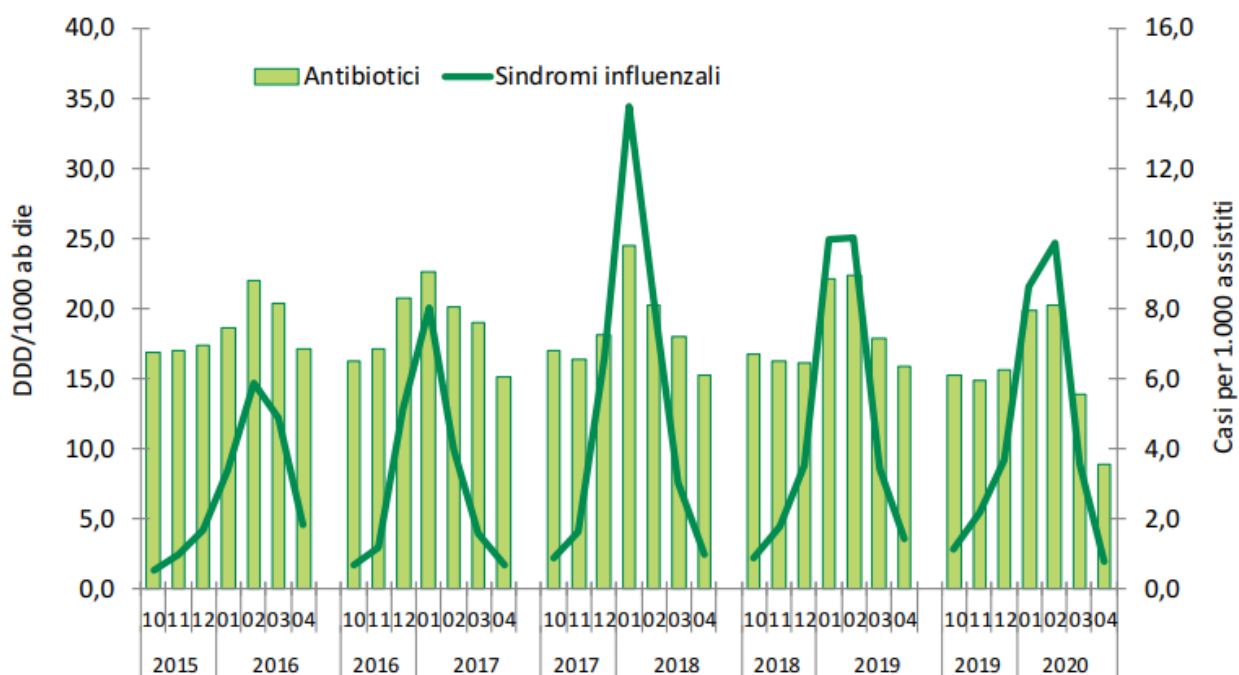


Figura 14: Correlazione tra consumo (DDD/1000 ab die) di antibiotici sistemici (J01) in assistenza convenzionata e incidenza di sindromi influenzali (casi per 1000 assistiti) nel periodo 2015-2019; (Agenzia Italiana del Farmaco, Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019, Roma, 2020).

Agricoltura

Per avere una visione completa ed esauriente della tematica della resistenza antimicrobica bisogna considerare anche ciò che concerne l'agricoltura. Le piante, così come l'uomo e gli animali, possono essere soggette a malattie determinate da agenti come virus, funghi, parassiti e batteri; con l'aumento della popolazione mondiale e delle necessità alimentari l'agricoltura assume una posizione cruciale, in quanto diviene responsabile di soddisfare tale fabbisogno sia in maniera diretta sia indirettamente attraverso la fornitura di mangime per gli animali destinati alla produzione di alimenti. A partire da questi elementi si può comprendere l'estrema importanza per l'economia globale di proteggere e migliorare le produzioni agricole con opportuni trattamenti [31].

Per fronteggiare l'insidia delle malattie di tipo batterico, grandi produttori come USA, Israele, Nuova Zelanda, Canada, Messico, Giappone e, molto probabilmente la Cina, hanno autorizzato l'utilizzo preventivo di antibiotici nelle coltivazioni, mentre l'UE, riconoscendone il potenziale ruolo nella pressione selettiva dei microrganismi resistenti agli antibiotici, ne vieta l'impiego [31]. Quest'ultima precisazione, tuttavia, non ci consente di escludere fenomeni generalizzati alla luce della globalizzazione che determina l'interconnessione tra i diversi Paesi.

A questa insidia si somma quanto emerso da uno studio condotto nel 2015, secondo il quale l'esposizione simultanea dei batteri presenti nell'ambiente a diserbanti e antibiotici che arrivano a contaminare l'ambiente a partire dalla zootecnia, dall'acquacoltura, da distretti industriali farmaceutici o scarichi fognari urbani e ospedalieri, può accelerare lo sviluppo della resistenza fino a 100.000 volte [32], mettendo a repentaglio, attraverso l'assunzione di frutta e verdura, la salute dei consumatori.

L'IMPORTANZA DELLA SALVAGUARDIA DEGLI ANTIBIOTICI EFFICACI

Gli antibiotici sono di cruciale importanza per le cure sanitarie, sia nell'uomo sia negli animali, e la resistenza agli antibiotici può compromettere il ricorso e l'efficacia di interventi salvavita come la chemioterapia e altre terapie immunosoppressive, il trapianto d'organi e l'impianto di materiali protesici [10]. Dunque, se si vuole continuare a poter confidare su questo "arsenale terapeutico" e scongiurare l'eventualità di un'"era post-antibiotica" nella quale infezioni comuni e ferite lievi, che sono state curabili per decenni, possono diventare mortali [3], urge prodigarsi affinché le molecole che si dimostrano efficaci mantengano questa loro peculiarità.

A tal fine è fondamentale la cooperazione fra le autorità sanitarie pubbliche, alimentari, veterinarie e ambientali, l'industria, i veterinari, gli allevatori e le altre parti, ricordando in ogni caso che la responsabilità principale per l'uso prudente degli antimicrobici ricade su coloro che prescrivono e somministrano tali sostanze [9].

Nel corso degli anni vi sono state molteplici iniziative da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'Unione Europea volte ad arginare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e di queste se ne può ripercorrere brevemente la storia [33]:

- Nel 1998, l'Assemblea Mondiale della Sanità (AMS) ha adottato una risoluzione in cui l'AMR viene riconosciuta come una grave minaccia per la salute pubblica globale e invita formalmente gli Stati Membri a prendere le opportune contromisure nei confronti della resistenza agli antibiotici
- Sempre nel 1998, si tenne una Conferenza dell'Unione Europea, "The Microbica Threat", che giunse ad una serie di conclusioni e raccomandazioni che vennero successivamente pubblicate ("The Copenhagen Recommendations"). In questa occasione venne evidenziato come l'industria farmaceutica avesse ridotto gli investimenti per la ricerca e la registrazione di nuove classi di antibiotici, spesso in conseguenza del fatto che si tratta di un ambito scarsamente remunerativo a causa dei tempi di trattamento limitati, soprattutto se confrontati con quelli relativi alle patologie croniche. Nella Figura 15 si può osservare come la scoperta di nuove molecole antibiotiche sia stata florida tra gli anni '30 e '70 del Novecento, dopodiché essa subisce una brusca frenata [14]

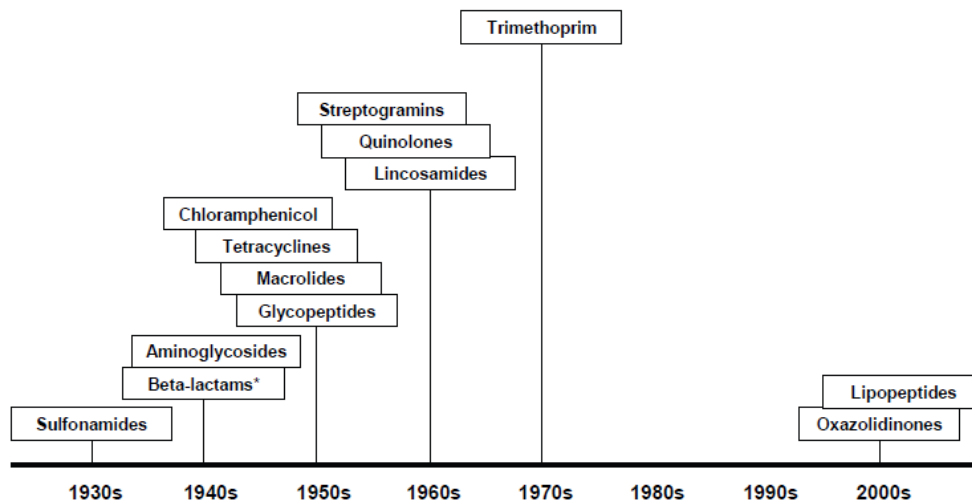


Figura 145: Scoperta di nuove classi di antimicrobici; (ECDC/EMA Joint technical report - The bacterial challenge: time to react (A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents) 2009)

- Nel 2012 si tenne una nuova conferenza dell'Unione Europea ("Combating Antimicrobial Resistance – Time for Joint Action"). In questa occasione, data la stretta interconnessione tra lo stato di salute o di malattia degli animali e lo stato di salute degli esseri umani, l'attenzione venne posta sulla necessità di adottare un approccio olistico comprensivo sia della medicina umana che veterinaria, in linea con l'iniziativa "One Health". Durante tale conferenza venne redatto il documento "Conclusioni del Consiglio del 22 giugno 2012 sull'impatto della resistenza agli antimicrobici nel settore della salute umana e nel settore veterinario – Una prospettiva di 'One Health'" che, sotto forma di invito, richiama gli Stati Membri ad uno sforzo comune, dato che l'AMR può propagarsi da Paese a Paese con lo spostamento di persone, animali, alimenti, mangimi o altri possibili veicoli di resistenza antimicrobica.

Critically Important Antimicrobials (CIA)

Al giorno d'oggi, molte delle classi di antibiotici impiegate nella terapia umana possiedono un principio attivo analogo registrato per uso veterinario; l'utilizzo non corretto di tali molecole in medicina veterinaria ha favorito lo sviluppo delle resistenze agli antibiotici in batteri di origine animale, inclusi i patogeni zoonosici (come ad esempio *Salmonella* e *Campylobacter*) e opportunisti (come *E. coli* ed *Enterococcus spp.*) [33].

Per garantire un utilizzo prudente dei diversi farmaci antibiotici in medicina umana e in medicina veterinaria e preservare il più a lungo possibile l'efficacia di determinati antimicrobici per il trattamento delle infezioni nell'uomo, sono stati individuati gli "antibiotici di importanza critica per la salute umana", ovvero i CIA (Critically Important Antimicrobials). Durante la prima riunione degli esperti della World Health Organization su tale tematica, che si tenne a Canberra nel 2005, vennero individuati i due criteri fondamentali per suddividere gli antimicrobici in tre differenti categorie [34]:

- L'antibiotico considerato rappresenta l'unica o una delle terapie limitate disponibili, per trattare gravi malattie umane
- L'antibiotico è usato per trattare:
 - o Malattie causate da organismi che possono essere trasmessi all'uomo da fonti non-umane
 - o Malattie umane causate da organismi che possono acquisire geni di resistenza da fonti non-umane.

Le tre differenti categorie di antimicrobici individuate sono:

- "Antimicrobici importanti": classi di antibiotici utilizzati in medicina umana che non soddisfano nessuno dei due criteri precedentemente citati
- "Antimicrobici molto importanti": classi di antibiotici utilizzati in medicina umana che soddisfano solamente uno dei due criteri
- "Antimicrobici di importanza critica per l'uomo" (CIAs): classi di antibiotici utilizzati in medicina umana che soddisfano entrambi i criteri.

La lista dei CIAs, dopo il 2005, è stata aggiornata nel 2007, 2011, 2013 e 2016 e viene riportata nella Tabella 4.

Antimicrobial class	Example of drug(s)
CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS	
Aminoglycosides	gentamicin
Ansamycins	rifampicin
Carbapenems and other penems	meropenem
Cephalosporins (3 rd , 4 th and 5 th generation)	ceftriaxone, cefepime, ceftaroline
Glycopeptides	vancomycin
Glycylcyclines	tigecycline
Lipopeptides	daptomycin
Macrolides and ketolides	erythromycin, telithromycin
Monobactams	aztreonam
Oxazolidinones	linezolid
Penicillins (natural, aminopenicillins, and antipseudomonal)	ampicillin
Phosphonic acid derivatives	fosfomicin
Polymyxins	colistin
Quinolones	ciprofloxacin
Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases	isoniazid
HIGHLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS	
Amidinopenicillins	mecillinam
Amphenicols	chloramphenicol
Cephalosporins (1 st and 2 nd generation) and cephamycins	cefazolin
Lincosamides	clindamycin
Penicillins (anti-staphylococcal)	oxacillin
Pseudomonic acids	mupirocin
Riminofenazines	clofazimine
Steroid antibacterials	fusidic acid
Streptogramins	quinupristin/dalfopristin
Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations	sulfamethoxazole, trimethoprim
Sulfones	dapsone
Tetracyclines	chlortetracycline
IMPORTANT ANTIMICROBIALS	
Aminocyclitols	spectinomycin
Cyclic polypeptides	bacitracin
Nitrofurantoin	nitrofurantoin
Nitroimidazoles	metronidazole
Pleuromutilins	retapamulin

Tabella 4: Lista e classificazione degli antibiotici di importanza critica per la salute umana (World Health Organization, *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine; Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobials resistance due to non-human use, 5th Revision 2016*).

Le principali classi di antibiotici, registrate per uso veterinario, d'importanza critica per l'uomo (CIAs) sono: gli aminoglicosidi, i macrolidi, i fluorochinoloni, le cefalosporine di III e IV generazione e le polimixine [11].

Il ricorso all'utilizzo dei CIAs da parte del medico veterinario deve essere limitato a [9]:

- Situazioni in cui non sono disponibili antimicrobici efficaci diversi da questi, sulla base di test di sensibilità antimicrobica e di pertinenti dati epidemiologici
- Situazioni in cui l'uso di tale antimicrobico è ritenuto necessario per evitare la sofferenza degli animali malati.

Nonostante i CIAs registrati per uso veterinario non dovrebbero mai essere utilizzati a scopo profilattico o come antibiotici di prima scelta, nell'allevamento suino, chinoloni, macrolidi e, nel passato, la colistina risultano essere ampiamente utilizzati nei trattamenti di massa [11].

La classificazione dell'European Medicines Agency

A dicembre 2019, l'EMA (Agenzia Europea del Farmaco), ha emanato un nuovo documento ("Categorisation of antibiotics in the European Union") in cui gli antibiotici sono suddivisi, sulla base del possibile impiego in medicina veterinaria, in quattro categorie [35]:

- A (Avoid): include gli antibiotici autorizzati in UE in medicina umana, ma non in medicina veterinaria; possono essere utilizzati per la terapia individuale solamente nei pets in circostanze eccezionali (come ribadito anche nella "Comunicazione della Commissione – Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria", consultando la "cascata", normata dal Decreto Legislativo del 6 aprile 2006, n. 193)
- B (Restrict): comprende antibiotici da utilizzare solo quando gli antibiotici di categoria D e C risultano clinicamente non efficaci, previa positività al test di sensibilità. Tale categoria include i chinoloni (chinoloni e altri chinoloni), le cefalosporine di terza e quarta generazione e le polimixine.
- C (Caution): include gli antibiotici da usare solo quando gli antibiotici appartenenti alla categoria D risultano essere clinicamente inefficaci.

Tale categoria include i macrolidi.

- D (Prudence): include gli antibiotici da usare come prima scelta in quanto non possiedono impatti negativi nello sviluppo e diffusione dell'antibiotico-resistenza; vanno comunque evitati i trattamenti non necessari e per lunghi periodi e il trattamento di interi gruppi è da riservare alle sole situazioni in cui la terapia individuale è impraticabile.

Nella Tabella 5 è riportato l'elenco degli antibiotici suddivisi nelle diverse categorie.

CATEGORIA	CLASSE DI ANTIBIOTICO O SOTTOCLASSE
A (Avoid)	<ul style="list-style-type: none"> Amdinopenicillins Carbapenems Other cephalosporins and penems Glycopeptides Glycylcyclines Ketolides Lipopeptides Monobactams Oxazolidinones Penicillins: carboxypenicillins and ureidopenicillins, including combinations with beta-lactamase inhibitors Phosphonic acid derivates Pseudomonic acids Rifamycins (except rifaximin) Riminofenazines Streptogramins Sulfones Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases
B (Restrict)	<ul style="list-style-type: none"> Cephalosporins, III and IV generation, with the exception of combinations with β-lactamase inhibitors Polymyxins Quinolones: fluoroquinolones and other quinolones
C (Caution)	<ul style="list-style-type: none"> Aminoglycosides (except spectinomycin) Aminopenicillins, in combination with beta lactamase inhibitors Amphenicols Cephalosporins, 1st- and 2nd-generation, and cephamycins Macrolides Lincosamides Pleuromutilins Rifamycins: rifaximin only
D (Prudence)	<ul style="list-style-type: none"> Aminopenicillins, without beta-lactamase inhibitors Cyclic polypeptides Nitrofurans derivatives Nitroimidazoles Penicillins: Anti-staphylococcal penicillins (beta-lactamase-resistant penicillins) Penicillins: Natural, narrow-spectrum penicillins (beta-lactamase-sensitive penicillins) Aminoglycosides: spectinomycin only Steroid antibacterials Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations Tetracyclines

Tabella 5: Classificazione degli antibiotici nell'Unione Europea secondo EMA (EMA, Categorisation of antibiotics in the European Union - Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals, 2019).

SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEL SETTORE VETERINARIO IN ITALIA E FARMACOVIGILANZA

La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza sul territorio nazionale ed europeo è uno strumento fondamentale per valutare la resistenza alle diverse classi di antibiotici (in particolare per gli antimicrobici di importanza critica per l'uomo), individuare le fonti e l'eventuale comparsa di nuovi meccanismi di AMR, studiare la diffusione di tale fenomeno e seguirne l'andamento nel tempo [36].

In Italia la base normativa per la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza è costituita [37]:

- Fino al 2013: dalla Direttiva 99/2003, recepita con il Decreto Lgs. 191/2006
- Dal 2014: dalla Decisione 2013/652/UE con cui vengono implementate le metodiche analitiche da utilizzare e le tipologie di campioni e di agenti batterici da includere per favorire la standardizzazione e l'armonizzazione delle attività di monitoraggio dell'antibiotico-resistenza e di reporting nei batteri zoonotici e commensali.

L'armonizzazione e la standardizzazione del monitoraggio della resistenza antimicrobica nell'uomo, negli animali, nell'ambiente e nei batteri alimentari consentono di confrontare i risultati e ottenere informazioni utili per l'analisi dei rischi (sia in campo veterinario che umano), la stesura di raccomandazioni e disposizioni atte alla gestione dei rischi rilevati e la valutazione degli effetti delle azioni intraprese per contrastare il fenomeno [1].

La Decisione 2013/652/UE prevede che vengano prelevati, ad anni alterni [38]:

- Al macello, campioni rappresentativi di unità epidemiologiche (ovvero gli allevamenti) di:
 - o Polli da carne e tacchini (2014-2016-2018-2020)
 - o Suini all'ingrasso e bovini di età inferiore ai 12 mesi (2015-2017-2019)
- Nella fase di distribuzione al dettaglio:
 - o Carni fresche di pollo e tacchino (2016-2018-2020)
 - o Carni fresche di suino e bovino (2015-2017-2019)

I campioni vengono poi processati attraverso le fasi di:

1. Isolamento
2. Identificazione degli specifici agenti batterici:
 - Agenti zoonotici che possono infettare le persone direttamente o attraverso il consumo di alimenti e mettere a rischio il trattamento antimicrobico nell'uomo: nello specifico *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni* (per *Campylobacter coli*, le attività di monitoraggio sono su base volontaria), *Escherichia coli* indicatore commensale, *Escherichia coli* produttore di ESBL (extended-spectrum beta-lactamase), AmpC beta-lactamase e di carbapenemasi, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* (questi ultimi due sono indicatori commensali con monitoraggio su base volontaria)
 - Batteri indicatori commensali/opportunisti più rilevanti
3. Esecuzione dei relativi test di sensibilità nei confronti di specifici panel di antibiotici

La rete ufficiale di laboratori per il monitoraggio della resistenza antimicrobica comprende [9]:

- I laboratori nazionali ufficiali
- I laboratori di riferimento nazionali designati dagli Stati membri, responsabili dell'organizzazione di prove di competenza per il test di sensibilità fra i laboratori nazionali ufficiali
- Il laboratorio di riferimento dell'Unione Europea per la resistenza antimicrobica, il cui compito principale è quello di fornire consulenza e assistenza scientifica ai laboratori di riferimento nazionali, organizzare prove di competenza annuali per i test di sensibilità per i laboratori di riferimento nazionali e armonizzare l'attuazione dei metodi di verifica della sensibilità antimicrobica

Relativamente alla farmacovigilanza, nella "Comunicazione della Commissione: linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria (2015/C 299/04)" e all'Articolo 91 del Decreto Legislativo n. 193 del 6 aprile 2006 viene indicato come i medici veterinari debbano riferire senza indugio l'eventuale ridotta o mancata efficacia di un medicinale veterinario al Ministero della Salute e ai Centri regionali di farmacovigilanza, che provvedono a raccogliere

le schede di segnalazione classificate per prodotto, specie animale e tipo di informazione.

Nel 2012 sono state emanate dal Ministero della Salute le “Linee guida per la predisposizione, effettuazione e gestione dei controlli sulla distribuzione e l’impiego dei medicinali veterinari”, con l’obiettivo di ottenere, attraverso delle check-list, controlli ufficiali presso le strutture soggette a verifiche di farmacovigilanza che siano omogenei e coordinati.

La DGSAF (Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci veterinari), oltre a valutare l’appropriatezza, l’efficacia ed il rispetto delle frequenze in conformità ai dettami delle norme vigenti sulle attività di controllo, ha visto l’istituzione del “Gruppo di lavoro per il monitoraggio, la sorveglianza e il contenimento della resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonotici e commensali”, avente come finalità quella di supportare la Direzione stessa nella valutazione dell’andamento dell’AMR e nella programmazione di idonee politiche nazionali e internazionali [10].

LA BASE LEGISLATIVA

Il fine ultimo dei vari provvedimenti redatti a livello internazionale e nazionale è quello di assicurare che gli antibiotici rimangano uno strumento efficace per combattere le malattie nell'uomo e negli animali [39]. Ciascuna misura è stata adottata poiché, considerando lo stato dell'arte al momento dell'introduzione, le azioni fino ad allora attuate erano ritenute insufficienti ad arginare la problematica dell'antibiotico-resistenza.

Ciò che emerge dai vari documenti è in primo luogo la necessità di un riconoscimento della responsabilità nel prevenire lo sviluppo e la diffusione della resistenza antimicrobica da parte dei settori interessati, in particolare la medicina veterinaria e l'allevamento intensivo degli animali [39]. Nel corso degli anni si è posta particolare attenzione al mondo animale e viene ribadito che, relativamente agli animali detenuti e in quanto attori della corretta somministrazione del farmaco, anche gli operatori e i detentori di animali da compagnia, sono responsabili della sanità degli animali, dell'uso prudente e responsabile dei medicinali veterinari e della diffusione delle malattie [40].

Con il trascorrere dei decenni si è assistito ad una progressiva, seppur non sufficiente, sensibilizzazione riguardante i microrganismi divenuti resistenti agli antibiotici, fino ad equipararli, nella loro gestione, alle malattie trasmissibili. Questo adeguamento trova motivazione nel fatto che la resistenza dei microrganismi agli antimicrobici a cui erano precedentemente sensibili ostacola il trattamento delle malattie infettive nell'uomo e negli animali e può dunque rappresentare una grave minaccia per la salute umana e animale [40].

Uno dei cardini nella trattazione dell'argomento della resistenza agli antimicrobici è stata l'introduzione del concetto di "One Health", ovvero un approccio di tipo olistico che si è reso necessario alla luce degli stretti legami vigenti tra lo stato di salute o di malattia negli animali e lo stato di salute negli esseri umani. Tale concetto lo si ritrova, per la prima volta, nelle "Conclusioni del Consiglio del 22 giugno 2012 sull'impatto della resistenza agli antibiotici nel settore della salute umana e nel settore veterinario – Una prospettiva di tipo "One Health"", redatte a seguito della conferenza dell'Unione Europea "Combating Antimicrobial Resistance – Time for Joint Action".

Cinque anni dopo, sposando questo concetto, la Commissione Europea ha adottato un piano europeo di lotta contro l'antibiotico-resistenza ("European one health action plan against antimicrobial resistance") che, tra i numerosi obiettivi, promuove l'applicazione delle migliori pratiche nell'intera regione dell'UE al fine di ridurre il divario esistente tra gli Stati membri relativamente all'uso degli antibiotici e alla comparsa dell'antibiotico-resistenza e all'adozione di politiche nazionali efficaci volte ad arginare il fenomeno dell'AMR [41].

Consultando diversi documenti si scopre che uno degli elementi ritenuti fondamentali per valutare l'andamento della resistenza antimicrobica e ottenere informazioni sulle carenze terapeutiche al momento della scelta della molecola antibiotica [9] è la sorveglianza del farmaco veterinario; questa, secondo quanto previsto dal "Decreto Legislativo del 6 aprile 2006, n. 193" è attuata attraverso l'attività ispettiva dalle Autorità competenti locali con lo scopo di valutare la tracciabilità degli antibiotici (comprendendo l'intera filiera produttiva e distributiva) e l'uso corretto negli animali da reddito e da compagnia [42].

Relativamente alla sorveglianza viene ribadita la necessità di stabilire una base giuridica per il monitoraggio della resistenza antimicrobica negli agenti patogeni e di promuovere, in collaborazione con l'EMA, la sorveglianza europea del consumo di antimicrobici in medicina veterinaria (ESVAC) per ottenere dati armonizzati riguardanti l'impiego degli stessi nelle varie specie animali e nelle diverse categorie di produzione [1].

Ciò che è stato detto finora sarebbe vano senza uno dei pilastri della lotta all'AMR, vale a dire l'"utilizzo prudente del farmaco antimicrobico", che trova la sua applicazione sia in medicina umana sia in medicina veterinaria, con la necessità, per quanto riguarda quest'ultima, di implementare e rafforzare il quadro regolatorio relativo ai medicinali veterinari e ai mangimi medicati [1].

A tal proposito la Commissione europea ha stilato le "Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria (2015/C 299/04)", dove vengono trattati i principi di uso prudente degli antibiotici e vengono definite le misure che gli Stati membri devono considerare in sede di elaborazione e attuazione delle strategie nazionali per contrastare la resistenza antimicrobica in medicina veterinaria (e di riflesso anche in medicina umana).

I punti salienti di tale documento riguardano i criteri da seguire per salvaguardare la salute e il benessere animale nel momento in cui dovesse essere necessario usare gli antimicrobici; tra

questi vi è la necessità di giungere a una diagnosi basata su un esame clinico e, se possibile, su un test di sensibilità antimicrobica che, provando che l'infezione in atto è di tipo batterico, che le difese immunitarie dell'ospite non sono in grado di sopraffare da sole l'affezione e che la molecola selezionata è efficace nei confronti del microrganismo coinvolto, giustifichi la prescrizione e la somministrazione del farmaco [28] [43]. In quest'ottica, per facilitare la fruibilità dei test di sensibilità antimicrobica, ciascuno Stato membro deve poter contare su una rete di laboratori specializzati.

Quanto detto non può essere scisso dalla necessità di conoscere tutte le informazioni relative agli animali da trattare, alla causa, alla natura dell'infezione e alla gamma di farmaci disponibili per la cura, ricordando che la prima scelta deve ricadere, salvo eccezioni, su un antimicrobico a spettro ristretto.

Pare evidente come l'uso prudente degli antibiotici sia in netto contrasto con pratiche assai diffuse in passato quali l'utilizzo degli antimicrobici come fattori di crescita o la metafilassi e la profilassi antibiotica, azioni che secondo lo stesso documento non devono essere adottate in modo sistematico e non possono essere un'alternativa alle buone prassi di gestione degli animali [9] [43].

Come detto precedentemente, a partire dal 2005 è stato introdotto il concetto dei Critically Important Antimicrobials (CIA). Nel corso degli anni si sono susseguite numerose iniziative volte alla riduzione dell'utilizzo di tali molecole sia negli animali sia nell'uomo. Questa necessità trova la sua massima espressione nel "Decreto Legislativo n. 193 del 6 aprile 2006" che, con la cosiddetta "cascata", regola l'uso in deroga, per gli animali "non destinati alla produzione di alimenti" e per gli animali "destinati alla produzione di alimenti", degli antimicrobici autorizzati soltanto nei medicinali per uso umano; nello specifico, per gli animali "destinati alla produzione di alimenti", sarà necessario prescrivere un appropriato tempo di attesa per garantire che gli alimenti derivanti dai soggetti trattati non contengano residui nocivi per il consumatore.

Altra manifestazione dello stesso intento lo si ritrova nel Decreto del 25 luglio 2016, che fa seguito alla "Decisione di esecuzione della Commissione" del 14 luglio 2016; con questo documento viene revocata l'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i medicinali per uso veterinario contenenti colistina in associazione con altri agenti antimicrobici per la somministrazione orale.

Sempre in quest'ottica, negli scorsi anni, Paesi come l'Italia, considerati "high and moderate

consumers" [11], si sono dovuti impegnare a ridurre i consumi di tale antibiotico entro valori ritenuti "desiderabili"; nello specifico si è puntato a diminuire i consumi a 5 mg/PCU di colistina (livello target minimo) entro il 2020 [10], anche se le raccomandazioni dell'EMA prevedono di fissare a livello nazionale dei target più restrittivi, con un target di 1 mg/PCU [44].

Poiché lo sviluppo di resistenze è un processo fisiologico che viene amplificato dall'utilizzo degli antibiotici, una delle armi più potenti a nostra disposizione nella lotta all'AMR è la prevenzione e il controllo della propagazione delle infezioni microbiche nelle strutture medico-sanitarie e in allevamento, in modo da ridurre l'utilizzazione di antimicrobici [1]. Al fine di porre in evidenza l'importanza di questo aspetto, così come ribadito nella "Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio – Piano d'azione di lotta ai crescenti rischi di resistenza antimicrobica (AMR)" è richiesta l'elaborazione di una nuova legislazione.

Nella trattazione del problema dell'AMR non si può dimenticare che la diffusione della resistenza antimicrobica può avvenire anche attraverso gli scambi e i viaggi internazionali e, nell'era della globalizzazione, questo fa sì che nessun Paese possa considerarsi escluso. Considerando questo aspetto, viene facile comprendere come sia necessaria una collaborazione tra le autorità incaricate della gestione e della coordinazione della sanità, quali ECDC, EFSA, EMA, Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), Organizzazione mondiale per la salute animale (OIE), Codex Alimentarius e Task-force Transatlantica sulla Resistenza Antimicrobica (TATFAR) [45]. In questo contesto l'Unione Europea ricopre un ruolo estremamente importante; essa infatti, con le sue politiche in materia di antibiotico-resistenza, si è spesso rivelata pioniera a livello internazionale e si rende dunque auspicabile che, attraverso una maggior presenza nello scenario globale, venga sfruttata la sua influenza al fine di promuovere i suoi standard sull'AMR, le misure nel settore della produzione alimentare e le norme sul benessere animale, nonché iniziative volte a limitare la diffusione delle malattie infettive nei Paesi in via di sviluppo [41].

Parallelamente a tutte queste misure da adottare vi è il problema dello sviluppo di nuovi trattamenti antibatterici che, secondo quanto riportato dal nuovo rapporto annuale dell'OMS, è inadeguato per affrontare la crescente minaccia della resistenza agli antibiotici [46]. Osservando lo stato dell'arte appare necessario investire nella ricerca di nuovi antibiotici e strategie alternative per prevenire e controllare le malattie infettive (vaccinazioni, biosicurezza, miglioramento genetico per aumentare la resistenza) negli animali [39] e nell'uomo,

garantendone l'autorizzazione all'immissione in commercio con procedure accelerate [1].

La ricerca non si limita alle sole molecole antimicrobiche, bensì si indaga anche sul ruolo degli animali, degli alimenti di origine animale e dei batteri presenti nella zootecnia [39], nonché sull'importanza della diffusione ambientale di stipiti resistenti a causa dei reflui industriali, zootecnici e agricoli [41] nel trasferimento dell'AMR agli esseri umani e i potenziali pericoli che ne derivano.

PNCAR 2017-2020

Alla luce delle considerazioni di carattere prettamente internazionale precedentemente riportate e in risposta alla richiesta agli Stati membri da parte del Parlamento europeo di redigere dei piani d'azione pluriennali contro la resistenza antimicrobica che riguardino tutti gli animali contemplati dalla strategia sul benessere animale (compresi quelli da compagnia) [39], un gruppo di lavoro multidisciplinare nazionale ha elaborato il PNCAR 2017-2020 (Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza).

L'intenzione del piano è quello di fornire un riferimento coordinato e sostenibile per arginare, con un approccio "One health", il fenomeno dell'AMR a livello nazionale, regionale e locale con lo scopo di ridurre la frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici e delle infezioni associate all'assistenza sanitaria ospedaliera e comunitaria. Nel documento non vengono trattati i dettagli riguardanti le specifiche attività e le responsabilità operative, ma viene fatto rimando a successivi piani operativi e documenti tecnici.

Nella stesura del piano sono stati individuati degli obiettivi a medio termine (2017-2018) e a lungo termine (2017-2020) per ciascuno degli ambiti trattati (ovvero la sorveglianza, la prevenzione e il controllo dell'AMR in ambito umano e veterinario, delle infezioni correlate all'assistenza, dei consumi degli antibiotici nel settore umano e veterinario, il Piano Nazionale Residui, le misure per la prevenzione delle malattie infettive e delle zoonosi, l'uso corretto degli antibiotici in ambito umano e veterinario, la comunicazione e l'informazione, la formazione e la ricerca e l'innovazione) e degli indicatori per poter monitorare i progressi (riportati in Tabella 6).

Consumo di antibiotici (nel 2020 rispetto al 2016)	Riduzione >10% del consumo di antibiotici sistemici in ambito territoriale
	Riduzione >5% del consumo di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero
	Riduzione >10% del consumo territoriale di fluorochinoloni
	Riduzione >30% del consumo di antibiotici (ATCvet group ESVAC) nel settore veterinario
	Riduzione >30% del consumo di antibiotici (ATCvet group ESVAC protocol) nelle formulazioni farmaceutiche per via orale (premiscelate, polveri e soluzioni orali) nel settore veterinario
	Riduzione >10% del consumo dei Critically Important Antimicrobials (ATCvet group ESVAC protocol) nel settore veterinario
	Riduzione a livelli di 5 mg/PCU del consumo della colistina (ATCvet group ESVAC protocol) nel settore veterinario
Resistenze antimicrobiche negli isolati di sangue (nel 2020 rispetto al 2016)	Riduzione >10% della prevalenza di MRSA (<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente)
	Riduzione >10% della prevalenza di CPE (enterobatteri produttori di carbapenemasi)
Altri indicatori rilevanti (nel 2020)	100% delle Regioni e Province autonome italiane dispongono di una sorveglianza dell'antibiotico-resistenza
	100% delle Regioni e Province autonome italiane dispongono di una sorveglianza esaustiva del consumo di soluzione idroalcolica negli ospedali del proprio territorio

Tabella 6: Indicatori sintetici nel settore della sorveglianza del consumo di antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza e della percentuale di microrganismi multiresistenti in ambito umano e veterinario (PNCAR 2017-2020, 2017).

Tra le novità introdotte dal PNCAR 2017-2020 vi è l'attenzione particolare dedicata all'attività di sorveglianza, che si articola in differenti ambiti. Tra questi ritroviamo la sorveglianza attiva delle infezioni correlate all'assistenza in sanità pubblica, che si è dimostrata di cruciale importanza per mantenere un alto livello di attenzione e definire le dimensioni e le caratteristiche del problema [47].

Relativamente ai consumi degli antibiotici nel settore veterinario, al fine di raggiungere gli obiettivi prefissati, il presente piano suggerisce lo sviluppo di strumenti dedicati alla classificazione degli allevamenti sulla base del rischio di sviluppo, mantenimento e diffusione di batteri antibiotico-resistenti e l'adozione di un sistema integrato umano-veterinario di monitoraggio degli antibiotici e delle resistenze.

A tal proposito non si può non citare l'innovatività del sistema integrato "ClassyFarm", introdotto su iniziativa della Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci veterinari e dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Lombardia ed Emilia-Romagna, con la collaborazione dell'Università degli studi di Parma; si tratta di uno strumento a disposizione dei medici veterinari ufficiali, medici veterinari aziendali e allevatori teso alla categorizzazione degli allevamenti sulla base del rischio tramite la raccolta di dati relativi alla biosicurezza, il benessere animale, i parametri sanitari e produttivi, l'alimentazione animale, il consumo di farmaci antibiotici e le lesioni rilevate al macello. L'obiettivo del progetto è quello di monitorare, analizzare e indirizzare gli interventi necessari per elevare la sicurezza e la qualità dei prodotti della filiera agroalimentare, conformarsi alla normativa europea relativa alla sanità animale nonché rafforzare la prevenzione delle malattie animali e la lotta all'AMR [48].

Facendo sempre riferimento alla sorveglianza, è stato inserito nel PNCAR il Piano Nazionale Residui (PNR); esso mira a vigilare sul rispetto dei tempi di sospensione degli antibiotici, sulla corretta registrazione e l'eventuale uso illecito o improprio dei trattamenti nel settore zootecnico, attraverso l'analisi di campioni prelevati nella fase di produzione primaria degli alimenti di origine animale (in allevamento e negli stabilimenti di prima trasformazione, ad esempio i macelli). Il PNR è attivo a partire dal 1998 e viene aggiornato annualmente dalla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione, tenendo in considerazione anche le evidenze dell'AMR in medicina umana. Stando a quanto riportato nella relazione contenente i risultati dell'anno 2021, così come si può osservare nella Figura 16, tra il 2010 e il 2021 si assiste ad una graduale diminuzione del numero di non conformità concernenti gli antibiotici; nel 2021, su un totale di 30.263 campioni totali analizzati, 8.774 campioni (circa il 29%) sono stati analizzati per la ricerca di almeno una sostanza antibiotica e, tra questi, solo lo 0,2% dei campioni è risultato non conforme, valore in linea con i risultati degli ultimi negli anni [49].

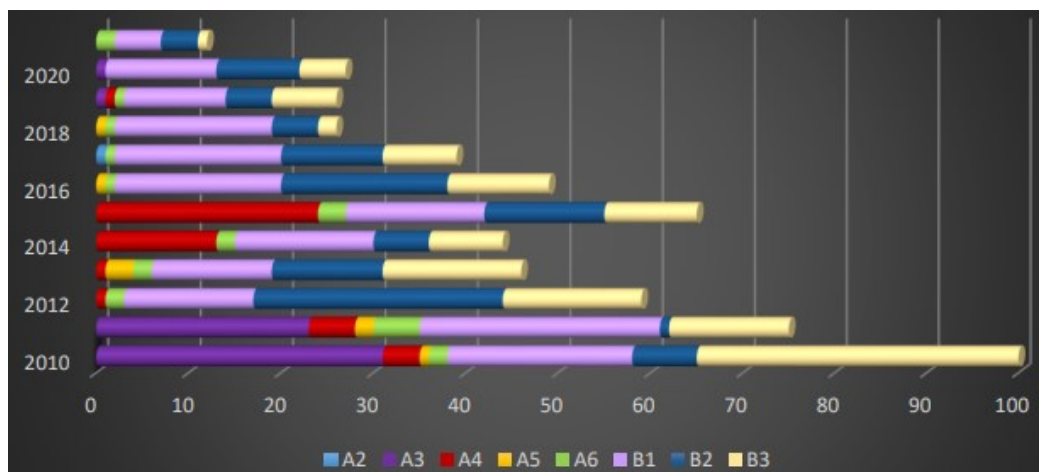


Figura 156: Confronto delle non conformità rilevate dal PNR, in relazione ai gruppi di sostanze, negli anni 2010-2021; particolare riferimento agli antimicrobici (gruppo B1) (Piano Nazionale per la ricerca dei Residui (PNR) - Relazione contenente i risultati dell'anno 2021, 2022)

Risultati al 2020

Facendo riferimento ai dati ESVAC relativi ai target fissati dal PNCAR 2017-2020, si possono osservare i risultati raggiunti nel 2020, che per tutte le voci richiamate nella Tabella 7 riportano esiti decisamente migliori degli obiettivi minimi prefissati.

Target fissati al 2020 nel PNCAR 2017-2020	Target raggiunti nell'anno 2020
Riduzione > 30% del consumo di antibiotici totali	Riduzione del consumo di agenti antibiotici totali negli animali produttori di alimenti del 38,3%
Riduzione > 30% del consumo di antibiotici somministrati per via orale	Riduzione del consumo di agenti antibiotici da somministrare per via orale del 40%
Riduzione > 10% del consumo di antimicrobici di importanza critica (CIA)	Riduzione del consumo dei CIA del 85,8%
Riduzione del consumo di colistina a un livello di 5 mg/PCU	Consumo di colistina a livelli di 0,70 mg/PCU

Tabella 7: Target fissati nel PNCAR 2017-2020 e risultati raggiunti nel 2020 (Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche - Risultati del progetto ESVAC (2019-2020), 2021).

Nonostante questo, alcuni indicatori non sono stati ancora stati soddisfatti e le azioni da intraprendere, a vari livelli, sono ancora moltissime [50].

SePNCAR 2022-2025 (STRATEGIA E PIANO NAZIONALE PER IL CONTRASTO ALL'ANTIBIOTICO RESISTENZA)

Attualmente è in corso di finalizzazione il SePNCAR 2022-2025 (Strategia e Piano Nazionale per il Contrasto all'Antibiotico Resistenza).

Questo nuovo piano, alla luce dei risultati ottenuti dal precedente, si pone come fine ultimo quello di prevenire e controllare la selezione e la diffusione delle resistenze antimicrobiche; esso si baserà su tre pilastri (la sorveglianza e il monitoraggio dell'AMR, delle infezioni correlate all'assistenza e dell'uso degli antibiotici; la prevenzione delle infezioni zoonosiche e infezioni correlate all'assistenza in sanità pubblica; l'uso prudente degli antimicrobici in ambito umano e veterinario e il corretto smaltimento degli stessi) e quattro aree comuni (formazione; cooperazione nazionale e internazionale; ricerca, innovazione e bioetica; informazione, comunicazione e trasparenza) [50].

Alcuni obiettivi vengono ripresi dal PNCAR 2017-2020 e rafforzati; tra questi, ad esempio, ritroviamo i concetti di sorveglianza e di "One Health", la prevenzione delle infezioni e l'uso prudente degli antibiotici. Accanto a questi, vengono però introdotte delle innovazioni, in particolare sono previste la nomina di una Cabina di regia per individuare le responsabilità di ciascuna istituzione, il monitoraggio ambientale degli antibiotici e della resistenza antimicrobica e una maggior attenzione agli aspetti etici, nonché alla trasparenza e alla comunicazione in modo da favorire la sensibilizzazione e la partecipazione dei cittadini.

La questione dell'antibiotico-resistenza nel settore ambientale è ancora agli albori, infatti, è attualmente difficile aver un'idea chiara sull'ampiezza del problema e del rischio, in quanto in molti Stati membri non vi è ancora un monitoraggio attivo in questa direzione. Il problema, ancora una volta, nasce dall'uso massivo degli antimicrobici, che determina il rilascio nell'ambiente di batteri resistenti, geni di resistenza e sostanze che non sono metabolizzate dall'organismo e che sono eliminate per via urinaria e fecale e che possono giungere nell'ambiente a partire dalla zootecnia e acquacoltura intensiva, dai distretti industriali farmaceutici o dagli scarichi fognari urbani e ospedalieri [51].

Nel presente piano vengono proposte le azioni necessarie per arginare il problema: in modo preliminare è opportuno individuare quali antibiotici, batteri resistenti e geni di resistenza è necessario monitorare, focalizzando l'attenzione sull'analisi degli scarichi più significativi, come

ad esempio quelli delle industrie farmaceutiche produttrici di antibiotici, ospedali e allevamenti e, successivamente, si deve istituire una rete nazionale che consenta di migliorare la sorveglianza e redigere dei rapporti annuali [50].

LE MISURE ADOTTATE PER ARGINARE IL FENOMENO DELL'AMR

RIDUZIONE DELL'USO DEGLI ANTIMICROBICI

Prevenzione delle malattie

Un valido strumento per attenuare la pressione selettiva esercitata sugli agenti patogeni animali e gli agenti zoonotici e la resistenza antimicrobica derivante è la riduzione della necessità di ricorrere all'uso di antimicrobici mediante la prevenzione delle infezioni e delle malattie che li richiedono come terapia [1].

L'importanza della vaccinazione

I vaccini sono fondamentali per ridurre la propagazione delle infezioni e in quest'ottica assume estrema importanza l'adozione di programmi vaccinali aziendali mirati e il loro adeguamento in funzione del monitoraggio della situazione sanitaria aziendale, attraverso la diagnostica di laboratorio e la sorveglianza al macello [52].

Ad onore del vero, la maggior parte dei vaccini di cui disponiamo sono relativi a malattie virali (ad esempio, nel bovino, la rinotracheite infettiva, l'infezione da virus della diarrea virale/malattia delle mucose, l'infezione da virus respiratorio sinciziale e l'infezione da parainfluenza-3), mentre per le malattie batteriche, considerando la stessa specie, le possibilità si limitano a *Mannheimia haemolytica* e *Clostridi* [53]. Seppur la possibilità di vaccinare per le malattie virali sembri di parziale importanza nell'ottica del contenimento dell'AMR, bisogna considerare che molti di questi patogeni virali svolgono un'azione di apri-porta per le infezioni batteriche.

Per verificare la possibilità di impiego dei vaccini in alternativa all'uso degli antimicrobici a fini preventivi è stato condotto uno studio i cui risultati sono riportati nell'"Allegato III – Profilassi immunitaria per ridurre l'impiego degli antibiotici" delle "Linee guida per l'uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell'antimicrobico-resistenza e proposte alternative".

Nel condurre la ricerca sono stati estratti dall'elenco delle specialità medicinali veterinarie contenenti antibiotici quei farmaci che riportano, tra le indicazioni per l'utilizzazione nel RCP

(Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto), le diciture: “prevenzione”, “preventivo”, “profilassi”, “profilattico”, “metafilassi”, “metafilattico”, “controllo”.

Per ciascuno di questi antimicrobici, valutando le indicazioni e le modalità d’uso attualmente riportate nel RCP e la disponibilità di presidi immunizzanti immessi in commercio o disponibili come vaccini stabulogeni, è stato possibile definire l’effettiva possibilità di ricorso all’alternativa vaccinale assegnando un punteggio (da 1 a 3), così come riportato nella Tabella 8.

Nello specifico si ha:

- Punteggio 3: alternativa possibile
- Punteggio 2: alternativa possibile subordinata a limitazioni di indicazioni e specie di destinazione
- Punteggio 1: alternativa possibile subordinata alla revisione del RCP

Punteggio	Principio/Specie animale
3	Florfenicolo/Bovini
	Tulatromicina/Suini
	Tildipirosina/Suini
	Amoxicillina/Suini (suinetti svezzati), Polli (broilers)
	Doxiciclina/ Suini (suinetti svezzati), Polli (broilers), (Vitelli in minor misura)
	Sulfametoxazolo/Suini, Polli (broiler)
	Trimetropim/ Suini, Polli (broiler)
2-3	Tilosina+Sulfametazina/Suini
	Tilosina/Suini, Polli
	Tiamulina/Suini, Polli, Tacchini, Conigli
	Tiamulina+Clortetraciclina/Suini
	Tilmicosina/Bovini, Suini, Conigli
	Colistina solfato/Vitelli da latte, Annutoli, Agnelli, Capretti, Suini, Volatili, Conigli
	Lincomicina/Suini, Polli
Spectinomina/Suini, Polli	
1-2	Ampicillina/Bovini, Ovini, Suini
	Spiramicina/Bovine in asciutta*
1	Cloxacillina/Bovine in asciutta
	Ceftazidima/Bovine in asciutta
	Ampicillina+Cloxacillina/Bovine in asciutta*
	Rifaximina/Bovine e Bufale in asciutta*, Ovi-Capri, Suini, Conigli
	Cefazolina/ Bovine, Pecore, Capre in asciutta*
	Nafcillina sodica/ Bovine e Pecore in asciutta*

*Recente disponibilità di medicinali veterinari biologici per la prevenzione delle mastiti

Tabella 8: Punteggio relativo all’effettiva possibilità di ricorso all’alternativa vaccinale (Sezione per la Farmacosorveglianza sui Medicinali Veterinari del Ministero Della Salute, Linee guida per l’uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell’antimicrobico-resistenza e proposte alternative, 2018).

Misure di igiene

Animali da reddito (con particolare attenzione al bovino)

Così come riportato nelle “Linee guida Regione Emilia-Romagna - Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte” e riprendendo quanto detto nella “Comunicazione della Commissione - Linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria (2015/C 299/04)”, l'allevatore, per ridurre il rischio di introduzione e di diffusione di patologie infettive in allevamento, sotto la guida del veterinario aziendale, deve adottare un Piano di Gestione Sanitaria (PGS), che preveda sia la biosicurezza esterna, sia la biosicurezza interna.

Le misure di biosicurezza esterna, come ad esempio l'attenzione agli infestanti, agli animali estranei (sia domestici sia selvatici), nonché agli strumenti chirurgici, attrezzature, automezzi, indumenti e calzature contaminati e il ricorso alla rimonta interna o all'introduzione di animali provenienti da allevamenti con uno stato sanitario noto, sono fondamentali per scongiurare l'introduzione dall'esterno di patogeni non presenti in allevamento.

Le misure di biosicurezza interna invece, puntano a limitare la diffusione tra gli animali di patogeni già presenti nella realtà che andiamo a considerare; tra queste, un ruolo fondamentale ce l'hanno la riduzione dello stress e della pressione infettante, per il quale sono di estrema importanza evitare il sovraffollamento e la formazione del personale sul corretto rapporto con gli animali, sulle misure di igiene degli ambienti e dell'attrezzatura, il riconoscimento precoce delle patologie, nonché sulla resistenza antimicrobica e le relative implicazioni [40]. Sempre in quest'ottica, al fine di proteggere i vitelli neonati dalle infezioni già circolanti in azienda, è basilare eseguire una corretta colostratura, che prevede l'impiego di colostro di buona qualità, ovvero ottenuto mediante la vaccinazione della madre durante il periodo di asciutta e la raccolta e somministrazione dello stesso entro poche ore dal parto e con le modalità corrette; in via precauzionale è inoltre da evitare la somministrazione in vitellaia di latte di scarto proveniente da vacche trattate con antimicrobici [9].

Oltre a ciò, poiché tra le principali cause di utilizzo di antibiotici nell'allevamento bovino vi sono le mastiti e le patologie podali, il loro controllo e prevenzione permette di contenere il ricorso al trattamento farmacologico; in quest'ottica è necessario ribadire l'importanza dell'adozione di un'adeguata prassi di mungitura, il lavaggio e disinfezione dell'impianto dopo ogni utilizzo, la

manutenzione periodica dell'impianto, nonché la corretta gestione dell'igiene della stabulazione [27].

Animali da compagnia

Nelle strutture sanitarie per i piccoli animali la pressione selettiva esercitata dall'antibiotico associata, talvolta, a carenze igieniche, può favorire la selezione e la diffusione di batteri resistenti. Per scongiurare, o quanto meno limitare, questa evenienza è opportuno, come suggerito nelle "Linee guida Regione Emilia Romagna - Uso prudente degli antibiotici negli animali da compagnia", adottare delle adeguate misure.

Al fine di poter scegliere in maniera consapevole le corrette precauzioni da attuare è necessario distinguere, all'interno della struttura, aree a basso, medio e alto rischio e prevedere la presenza di un locale di isolamento per il ricovero di pazienti affetti da malattie infettive; inoltre, poiché le mani rappresentano il principale veicolo di trasmissione dei microrganismi, è di cruciale importanza formare il personale relativamente alla corretta igiene delle stesse e all'uso dei dispositivi di protezione individuali (DPI).

Così come nelle realtà di allevamento, è fondamentale che le procedure di detersione e disinfezione siano effettuate con la giusta frequenza, con le corrette modalità operative e con il rispetto delle indicazioni riportate sui prodotti utilizzati e, al fine di ridurre l'insorgenza delle resistenze, è estremamente importante prevedere la rotazione dei composti utilizzati.

In ambito chirurgico è opportuno adottare dei principi generali di prevenzione dell'infezione del sito chirurgico; tra questi si possono distinguere misure preoperatorie, come ad esempio l'adeguata preparazione del paziente mediante scrub e la corretta preparazione del chirurgo, e misure intraoperatorie, quali la presenza di opportuni sistemi di ventilazione in sala operatoria, un'adeguata pulizia e disinfezione dell'ambiente e la sterilizzazione degli strumenti chirurgici, l'utilizzo di indumenti e teli chirurgici in grado di ridurre al minimo il rischio di trasmissione di infezioni, il rispetto dell'asepsi, delle corrette tecniche chirurgiche e delle modalità di medicazione della ferita [54]. Sempre al fine del contenimento dell'utilizzo degli antibiotici assume particolare rilevanza il corretto e prudente uso peri-operatorio mediante la valutazione della necessità di ricorrere alla profilassi antibiotica e dell'estensione della profilassi nel periodo post-operatorio; a tal fine bisogna valutare le possibili condizioni di immunosoppressione del

paziente, l'eventuale applicazione di sistemi di drenaggio, il grado di contaminazione della ferita, il potenziale rischio di fuoriuscita di materiale dagli organi cavi o la presenza di impianti protesici [29] [54].

Diagnosi come requisito per l'uso razionale

Al fine di migliorare l'efficacia della terapia antibiotica, evitare inutili spese all'allevatore, limitare la diffusione delle infezioni e, come ribadito molteplici volte, ridurre il consumo di antibiotici limitandone l'uso alle malattie batteriche, è fondamentale poter avere una diagnosi clinica e possibilmente eziologica [27] [1]. In quest'ottica il medico veterinario clinico svolge un ruolo fondamentale in quanto è incaricato dello svolgimento della visita clinica, decide quando e come eseguire il campionamento della matrice da analizzare, stabilisce quali sono le modalità più adeguate alla conservazione e al trasporto del campione, quali esami di laboratorio richiedere e, infine, deve interpretare i risultati e selezionare l'antibiotico [28].

Gli esami di laboratorio a cui si può ricorrere in caso di sospetta malattia batterica sono [28]:

- Esame colturale: preferibilmente da eseguire ogni qualvolta, sulla base del quadro clinico, citologico o istopatologico si ha il sospetto di una malattia batterica
- Valutazione della sensibilità agli antibiotici attraverso metodi qualitativi (diffusione in agar con metodo Kirby-Bauer) o metodi quantitativi (valutazione della minima concentrazione inibente con diluizione in agar o microdiluizione in brodo) al fine di classificare i microrganismi in sensibili, intermedi o resistenti nei confronti del farmaco testato.

Diagnosi in allevamento

Così come riportato nell' "European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)" e nella "Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo e al Consiglio - Piano d'azione di lotta ai crescenti rischi di resistenza antimicrobica (AMR)" gli strumenti diagnostici atti a individuare rapidamente e in loco i microrganismi responsabili dell'infezione e a determinarne la sensibilità agli antimicrobici rivestono un ruolo essenziale nella lotta alle infezioni microbiche e all'AMR.

Tra gli strumenti utili a tal fine si possono citare i kit on site e il sistema di On Farm Culture. Quest'ultimo è uno strumento diagnostico a disposizione dell'allevatore per la gestione della mastite clinica; gli studi riportano che la sua applicazione è in grado di ridurre del 50% l'utilizzo di antimicrobici per il trattamento di tale affezione [55]. Un esempio di tale sistema è offerto dal progetto attivato dalla sezione di Piacenza dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna per fare diagnosi sulle mastiti cliniche; esso prevede l'allestimento di un laboratorio aziendale e l'utilizzo della coltura su terreni selettivi e differenziali pronti all'uso per i principali agenti patogeni (Stafilococchi, Streptococchi, Enterobacteriaceae) [56].

STESURA DI LINEE GUIDA

Così come viene riportato nella “Comunicazione della Commissione - Linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria (2015/C 299/04)” e nel “Piano Nazionale di Contrasto dell’Antimicrobico-Resistenza 2017-2020”, al fine di limitare lo sviluppo e la diffusione dell’AMR, è utile la stesura di linee guida che aiutino il medico e il medico veterinario nell’attività clinica, nell’iter-diagnostico e nella scelta della molecola più adeguata con il fine ultimo, ancora una volta, di ridurre l’impiego di antimicrobici.

Queste linee guida non sono vincolanti per gli Stati membri, difatti lasciano impregiudicate le disposizioni contenute nella normativa nazionale e comunitaria; esse devono essere utilizzate di concerto ai documenti orientativi forniti dalle autorità nazionali o dalle organizzazioni delle parti interessate, e ad altre norme e linee guida internazionali sviluppate dall’Organizzazione mondiale per la salute animale, l’Organizzazione Mondiale della Sanità e la Commissione del Codex Alimentarius [9].

Tra le linee guida più rilevanti si possono annoverare:

- “Comunicazione della Commissione - Linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria (2015/C 299/04)”, già trattate in precedenza (Pagina 42)
- “Linee guida sul corretto uso degli antibiotici nella clinica del cane e del gatto” del 2017: si tratta di un lavoro nato dalla collaborazione multidisciplinare di clinici veterinari e microbiologi che, ispirandosi alle conoscenze della medicina umana e alla letteratura scientifica, hanno individuato dei principi utili alla gestione prudente degli antimicrobici e al trattamento delle infezioni batteriche nei pets
- “Linee guida per l'uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell'antimicrobico-resistenza e proposte alternative”, redatte dalla Sezione per la Farmacosorveglianza sui Medicinali Veterinari del Ministero Della Salute: l’obiettivo di questo documento è quello di fornire una guida pratica sull’uso prudente degli antimicrobici in ambito zootecnico alle Autorità competenti, ai veterinari aziendali e agli operatori del settore
- “Linee guida della Regione Emilia-Romagna”:

- “Uso prudente degli antibiotici negli animali da compagnia” del 2018
- “Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino” del 2018
- “Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte” del 2018, con revisione del 2022

Queste linee guida, revisionate e approvate dal Centro di Referenza Nazionale per l'Antibiotico-resistenza (CRAB), ha visto la collaborazione dei tecnici degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, delle Aziende Usl regionali, dell'Università di Bologna e dei Veterinari Liberi Professionisti [57] e si pongono l'obiettivo di diventare un punto di riferimento a livello nazionale per la gestione dell'uso degli antibiotici nelle diverse specie in esse trattate.

COMUNICAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE SUL PROBLEMA

Negli ultimi anni sono state condotte numerose indagini sulla conoscenza e sulla percezione della gravità del fenomeno dell'AMR nella popolazione.

Uno studio commissionato dall'OMS nel 2015 [58], intervistando 9.772 persone provenienti da 12 differenti Paesi, ha permesso di evidenziare una preoccupante disinformazione; in particolare:

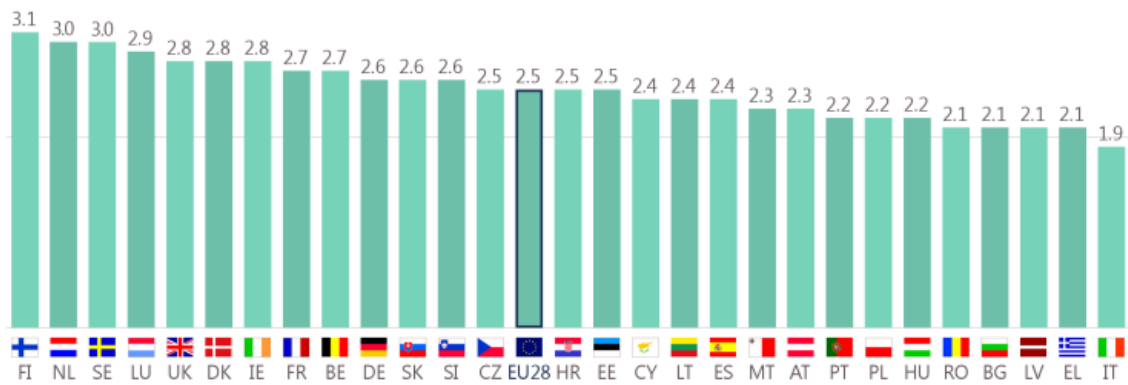
- Il 64% degli intervistati afferma di essere consapevole che l'antibiotico-resistenza è un problema sanitario e sociale, ma di non sapere come affrontarlo
- Il 64% ritiene che gli antimicrobici possano essere utilizzati come terapia nella cura del raffreddore e dell'influenza
- Il 32% dei partecipanti ritiene corretto interrompere l'assunzione degli antibiotici al miglioramento dei sintomi e non completare il ciclo di trattamento prescritto dal medico
- Per il 73% degli intervistati, gli allevatori dovrebbero somministrare meno antimicrobici agli animali destinati alla produzione di alimenti

Da un sondaggio di Eurobarometer [59], emerge che gli italiani sono:

- Agli ultimi posti per le conoscenze sull'antibiotico-resistenza (Figura 17)
- Ultimi, con il 58% di risposte corrette degli intervistati, contro un 75% di tutte le altre Nazioni, in termini di consapevolezza sulle conseguenze dell'abuso di antibiotici

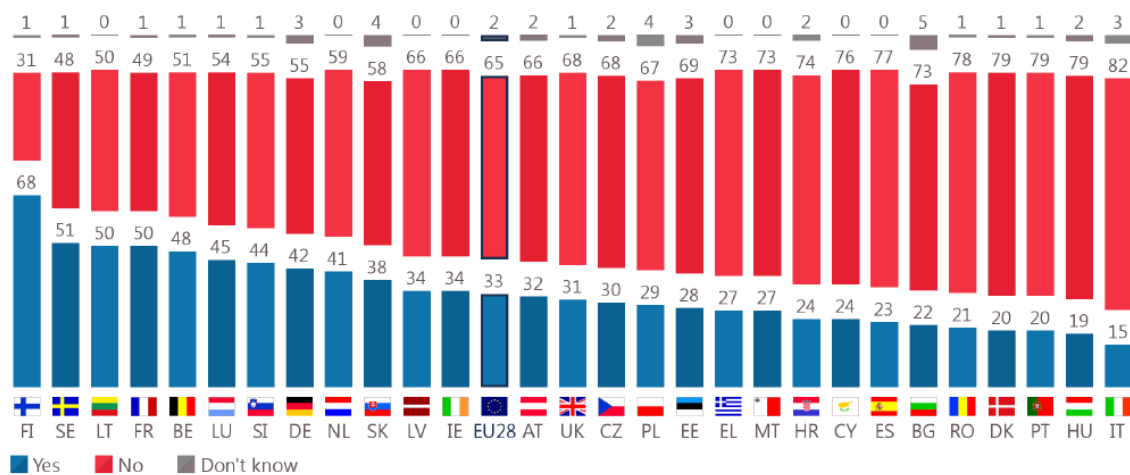
Per quanto riguarda invece la formazione e le informazioni ricevute sull'argomento negli ultimi 12 mesi, il 33% dei cittadini europei ha risposto in modo affermativo; i risultati peggiori, ancora una volta, si sono ottenuti in Italia, con una risposta positiva solamente nel 15% dei casi (Figura 18).

Questi dati offrono un interessante spunto per comprendere quale sia la posizione dell'opinione pubblica; essa, infatti, seppur generalmente informata in maniera non adeguata, individua una grave responsabilità a carico della medicina veterinaria, e in particolare nell'utilizzo del farmaco nell'allevamento intensivo.



Total base (N=27,969)

Figura 17: Media totale di risposte corrette al questionario somministrato durante il sondaggio (Special Eurobarometer 445, Report - Antimicrobial Resistance, requested by the European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication, 2016).



Total base (N=27,969)

Figura 18: Risposte alla domanda del questionario "ricordi se negli ultimi 12 mesi hai ricevuto informazioni riguardanti l'assunzione non necessaria di antibiotici, ad esempio in caso di raffreddore e influenza?" (Special Eurobarometer 445, Report - Antimicrobial Resistance, requested by the European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication, 2016).

Poiché è possibile ridurre lo sviluppo e la diffusione dell'AMR solo se tutte le parti coinvolte sono conscie della necessità dell'uso consapevole degli antibiotici [1], si rende necessario programmare delle campagne di sensibilizzazione. Queste ultime devono coinvolgere medici, medici veterinari e allevatori (così come richiesto anche dal Decreto Legislativo 24 luglio 2007, n. 143), proprietari di animali da compagnia e l'intera comunità, compresi genitori, insegnanti, popolazione scolastica e consumatori [10], e si dovrà, valutando l'evoluzione delle scelte e dei comportamenti che ci si auspica divenire via via più responsabili, analizzarne l'impatto con il fine ultimo di migliorarne l'efficacia [1].

A tal fine la WHO ha organizzato, a partire dal 2015, la campagna "Antibiotics: Handle With Care"

con la quale, nel contesto della “Settimana mondiale della consapevolezza sugli antimicrobici”, viene istituita la “Giornata europea sull’uso consapevole degli antibiotici” e vengono ribadite le azioni che ciascuno di noi può compiere per contribuire a limitare l’AMR.

L’impegno che viene richiesto è corale e per questo viene fatto appello alla collettività, che deve impegnarsi a utilizzare gli antibiotici solamente quando prescritti dal medico, completando il ciclo terapeutico e prevenendo le infezioni lavando regolarmente le mani ed evitando contatti stretti con persone malate. Lo stesso invito viene rivolto ai medici, ai medici veterinari e agli operatori della sanità, ma anche alla politica, che deve prevedere piani nazionali per il controllo dell’AMR e, non da ultimi, ai settori dell’agricoltura e dell’allevamento [60].

RICERCA DI NUOVI ANTIBIOTICI E STRATEGIE ALTERNATIVE

Nuovi antibiotici

Negli ultimi tempi, complice il mancato interesse delle case farmaceutiche a causa delle limitate possibilità di profitto, lo sviluppo e l'immissione sul mercato di nuove molecole antibiotiche sono insufficienti per fronteggiare l'incombente minaccia dell'AMR.

Le difficoltà presenti in questo campo di ricerca appaiono lampanti se si considera che:

- Per far progredire un antimicrobico dalla fase preclinica a quella clinica sono richiesti in media 10-15 anni
- Attualmente si stima che, in media, degli antibiotici in fase di sviluppo preclinico, solo 1 su 15 e 1 su 30, rispettivamente per gli antimicrobici appartenenti alle classi già esistenti e per i candidati delle nuove classi, raggiungerà i pazienti.

Quanto precedentemente detto si traduce in una approvazione di nuove molecole estremamente irrisoria, con soli 12 antibiotici dal 2017 ad oggi, 10 dei quali appartengono a classi esistenti con meccanismi consolidati di resistenza antimicrobica (AMR) con la preoccupante prospettiva che, mediamente, la resistenza alla maggior parte dei nuovi agenti viene segnalata dopo 2-3 anni dall'ingresso in mercato [61] [46].

Da questi dati allarmanti, come già precedentemente detto, appare evidente come sia di cruciale importanza investire nella ricerca in questa direzione.

Soluzioni alternative

Poiché il tempo stringe e il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è un processo fisiologico dettato dalla spinta evolutiva, negli ultimi anni hanno fatto capolino progetti di ricerca che si concentrano su strategie alternative agli antibiotici, che possono essere utilizzate in modo complementare e sinergico o come alternative alle terapie consolidate [46].

Tra le soluzioni alternative (Figura 19) se ne possono citare alcune più facilmente attuabili, come ad esempio il miglioramento della risposta immunitaria del paziente o il ricorso a sostanze

naturali dotate di attività battericida, altre invece che appaiono, anche all'occhio più esperto, futuribili ed attualmente ancora utopiche; tra queste vi si trovano gli anticorpi monoclonali, la modulazione del microbioma e la terapia fagica (con la quale si determina l'apoptosi del patogeno sfruttando virus modificati che sono in grado di integrarsi al DNA batterico) [62] [46].

Relativamente alle sostanze naturali, in letteratura sono presenti numerosi studi relativi alle attività antimicrobiche degli oli essenziali. In particolare uno studio è riuscito a dimostrare l'attività antimicrobica degli oli essenziali di Timo e Origano e dei loro principi attivi (timololo e carvacrolo) nei confronti di ceppi resistenti di *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus suis*, la riduzione della formazione di biofilm, della motilità e dell'invasione cellulare di *Listeria monocytogenes* da parte dell'olio essenziale di *Cannabis sativa* [63], così come la possibilità di inibire la formazione di biofilm e dissolvere le strutture già consolidate mediante l'impiego degli oli essenziali di *Eucalyptus smithii* e *Juniperus communis* [64].

Per quanto riguarda invece la manipolazione del microbioma umano si punta a sfruttare la funzione protettiva della microflora; quest'ultima si esplica attraverso un effetto fisico di barriera che mediante competizione recettoriale ostacola e impedisce l'adesione e la penetrazione di germi patogeni e di sostanze nocive, la competizione nell'utilizzo di substrati, la produzione di sostanze antimicrobiche (come le batteriocine), l'abbassamento del pH luminale grazie alla produzione di acidi grassi a corta catena e l'immunomodulazione con l'aumento della risposta anticorpale specifica e la regolazione della produzione di citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie a livello intestinale [65].

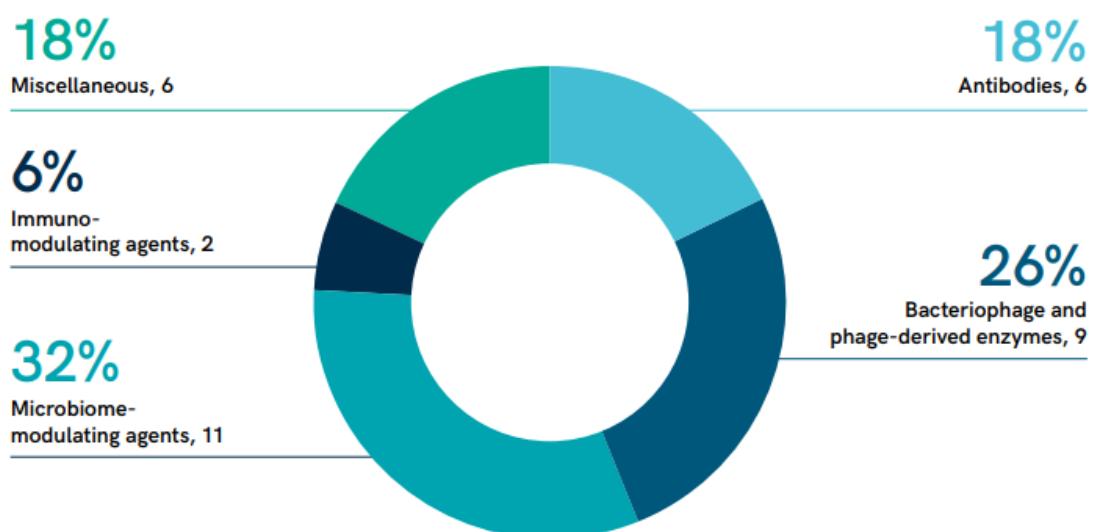


Figura 19: Soluzioni alternative all'utilizzo degli antimicrobici (World Health Organization, 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis, 2022)

CONCLUSIONI

Come si è visto la resistenza agli antibiotici è, così come affermato dalla World Health Organization, una delle questioni inerenti alla salute pubblica più rilevanti a livello europeo [12] e mondiale [13] e l'Italia, facendo fede al report dell'ECDC e della WHO sull'antibiotico-resistenza in Europa è tra i Paesi con i valori di AMR più critici [8]. Lo scenario non è di certo meno allarmante se si considerano le stime per il 2050 concernenti la perdita di vite umane determinate da infezioni da batteri resistenti agli antibiotici (pari a 10 milioni di decessi all'anno [24]) e i danni all'economia, complessivi dei costi diretti, fino a 1200 miliardi di dollari all'anno, e dei costi indiretti, che possono raggiungere i 6000 miliardi di dollari l'anno, con spese nettamente superiori a quelle che sarebbe necessario investire per il contenimento dell'AMR [26].

Poiché l'uso stesso di antimicrobici può comportare lo sviluppo di resistenza amplificando la pressione selettiva già intrinsecamente esistente e il rischio aumenta se tali farmaci sono utilizzati in maniera impropria [9], si può individuare nel massiccio utilizzo di farmaci antibiotici un elemento che ha enormemente contribuito allo sviluppo del fenomeno dell'AMR; in medicina veterinaria in particolare, l'impiego di molecole antimicrobiche con fini terapeutici, a scopo profilattico e, fino ai primi anni 2000, come fattori di crescita, ha favorito la comparsa di stipiti resistenti di origine animale, inclusi i patogeni zoonosici (come ad esempio *Salmonella* e *Campylobacter*) e opportunisti (come *E. coli* ed *Enterococcus spp.*) [33].

A tale aspetto fanno da corollario alcune pratiche comuni riscontrabili negli allevamenti di bovini e suini e nella realtà dei piccoli animali che rappresentano delle criticità nell'ottica della lotta all'AMR, in quanto risultano essere dei fattori predisponenti di patologie che richiedono l'utilizzo di antibiotici.

Come conseguenza di queste criticità e dello scenario preoccupante che si prospetta vi sono state una serie di iniziative che hanno mirato all'assunzione delle responsabilità da parte delle varie parti coinvolte, ovvero la medicina veterinaria e gli allevamenti intensivi, ma anche l'agricoltura e la medicina umana. Un aspetto estremamente interessante è comprendere come l'opinione pubblica sembri fortemente convinta che le implicazioni maggiori spettino alla medicina veterinaria; ciò che emerge da alcuni studi è che a fronte di una lampante disinformazione testimoniata da un 64% di intervistati che afferma di non sapere come affrontare il problema

dell'AMR e che gli antibiotici possano essere impiegati come terapia del raffreddore e dell'influenza, ben il 73% dei partecipanti sostiene che si dovrebbero somministrare meno antibiotici agli animali destinati alla produzione di alimenti [58].

Spiace dover puntualizzare che, contrariamente ai vasti (ma sempre perfettibili) progressi compiuti in campo veterinario, la medicina umana, in netto contrasto con quanto auspicato dal PNCAR 2017-2020, registra un aumento del consumo degli antibiotici dal 2014 al 2018 [19], trend che si conferma in salita nel triennio 2016-2019 [30]. Ma gli spunti di riflessione non si esauriscono qua, infatti, sempre in medicina umana, si riscontra un inadeguato uso degli antibiotici con ricorso agli stessi per patologie di natura virale, come l'influenza, e l'inappropriata scelta della tipologia di antibiotico con un largo impiego di molecole il cui utilizzo implica un maggior rischio di sviluppo di resistenza antibiotica [30].

Alla luce di ciò, e della quasi assente scoperta e registrazione di nuove classi di antibiotici per mancanza di investimenti e della scarsa appetibilità del campo di ricerca da parte delle aziende farmaceutiche a causa dei bassi profitti, è fondamentale accertarsi che gli antibiotici che ancora si dimostrano efficaci continuino a rappresentare una risorsa terapeutica a cui si può ricorrere, pena l'avvento dell'"era post-antibiotica", in cui non solo infezioni comuni e ferite lievi possono divenire letali [3], ma non si potrà nemmeno più ricorrere ad interventi salvavita come la chemioterapia, i trapianti e l'impianto di materiali protesici [10].

Negli anni sono state intraprese numerose iniziative a livello nazionale, europeo e globale finalizzate al contenimento del fenomeno dell'AMR.

Tra le misure introdotte, quelle volte alla sorveglianza dell'utilizzo dei farmaci antibiotici e della resistenza agli antimicrobici nell'uomo, negli animali e nell'ambiente si possono idealmente immaginare come le fondamenta di un progetto più articolato. Infatti, sapere in tempo reale quali sono i consumi degli antimicrobici nelle diverse realtà, permette di avere una visione generale del problema, di conoscere lo stato dell'arte e consente di programmare opportune strategie a livello locale, regionale e nazionale [11].

Inoltre, poiché il fenomeno della resistenza antibiotica è un processo fisiologico dettato dalla spinta evolutiva, il cardine della lotta all'AMR rimane la riduzione dell'impiego degli antibiotici, obiettivo raggiungibile attraverso l'adozione di una serie di accorgimenti che garantiscano la prevenzione delle infezioni sia in ambito umano sia in ambito veterinario associato all'uso

prudente, razionale e responsabile degli antimicrobici in caso di reale necessità.

Nel perseguire gli intenti sopracitati si rende necessario il rafforzamento del quadro regolatorio relativo ai medicinali veterinari e ai mangimi medicati, l'elaborazione di linee guida che siano d'aiuto nell'attività clinica, nell'iter diagnostico e nella scelta della molecola da utilizzare [1], la definizione di obiettivi a medio e lungo termine e l'individuazione di indicatori per poter monitorare i progressi [10].

Grazie all'osservazione di tali indicatori si può comprendere come le politiche adottate, via via più stringenti con il passare degli anni, diano i loro frutti, con le soddisfazioni maggiori che, dopo anni di demonizzazione, arrivano dalla medicina veterinaria, dove si registra il pieno raggiungimento di molti degli obiettivi previsti. A fronte di questi successi si osservano ancora dei risultati altamente perfetibili, sia nella medicina veterinaria ma soprattutto nel campo della medicina umana, con ampi margini di miglioramento relativamente ad un più corretto ricorso al farmaco antimicrobico e una più ponderata scelta della molecola.

Per concludere, occorre ribadire che per poter ambire ad arginare in maniera veramente efficace la problematica dell'AMR è necessario assumere il concetto di "One health" come un assioma, ricordando che, mai come in questa sfida, nessun uomo, nessuna professione e nessuno Stato può considerarsi un'isola.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Commissione europea, «Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo e al Consiglio - Piano d'azione di lotta ai crescenti rischi di resistenza antimicrobica (AMR)», Bruxelles, 2011.
- [2] S. Carli, P. Ormas, G. Re e G. Soldani, Farmacologia veterinaria, Idelson-Gnocchi, 2009.
- [3] K. Fukuda, «WHO's Global Report on Surveillance of Antimicrobial Resistance», World Health Organization, 2014.
- [4] CDC - Centers for Disease Control and Prevention, «One Health Basics» [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/onehealth/basics/index.html>.
- [5] Ministero della Salute, «Antibiotico-resistenza nel settore umano» [Online]. Available: <https://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>.
- [6] G. Poli, P. Dall'Ara, P. A. Martino e S. Rosati, Microbiologia e immunologia veterinaria, Edra S.p.A., 2017, Terza edizione.
- [7] Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana M. Aleandri - CRAB (Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza), «Resistenze intrinseche in batteri di interesse veterinario» [Online]. Available: <https://www.izslt.it/crab/resistenze-intrinseche-in-batteri-di-interesse-veterinario/>.
- [8] ECDC, WHO Regional Office for Europe, «Antimicrobial resistance surveillance in Europe», 2022.
- [9] Commissione europea, «Comunicazione della Commissione - Linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria (2015/C 299/04)», 2015.
- [10] «PNCAR 2017-2020», 2017.

- [11] G. Diegoli, G. Granito, A. Luppi, F. Masera, G. Merialdi, V. Miraglia, P. Mussini, P. Trevisi e G. Trambajolo, «Linee guida Regione Emilia Romagna - Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino», 2018.
- [12] WHO Regional Office for Europe, «European strategic action plan on antibiotic resistance», Copenhagen, 2011.
- [13] World Health Organization, «Global action plan on antimicrobial resistance», Geneva, 2015.
- [14] ECDC, EMEA, «ECDC/EMEA Joint technical report - The bacterial challenge: time to react - A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents», 2009.
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control, «Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019», ECDC, Stockholm, 2020.
- [16] A. Cassini, L. D. Hogberg, D. Plachouras, A. Quattrocchi, A. Hoxha, G. S. Simonsen e et al., «Attributable deaths and disability-adjusted lifeyears caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis», *The Lancet - Infectious Diseases*, 2019, 19(1):56-66.
- [17] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), «Antimicrobial Resistance. Tackling the Burden in the European Union», OECD Paris, 2019.
- [18] M. Boatman, «Survey of Antimicrobial Usage in Animal Health in the EU», FEDESA (European Federation of Animal Health), Brussels, 1998.
- [19] OECD, ECDC, EFSA e EMA, «Antimicrobial Resistance in the EU/EEA - A One Health Response», 2022.
- [20] Ministero della Salute, «Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche - Risultati del progetto ESVAC (2019-2020)», 2021.

- [21] Ministero della Salute, «Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2019 (Modalità applicative delle disposizioni in materia di tracciabilità dei medicinali veterinari e dei mangimi medicati)», Articolo 1 (Definizione e ambito di applicazione), 2019.
- [22] ECDC, EFSA ed EMEA, «Joint scientific report of ECDC, EFSA and EMEA on meticillin resistant *Staphylococcus aureus*», 2009.
- [23] R. Laxminarayan, «The overlooked pandemic of antimicrobial resistance», *The Lancet*, 2022, 399(10325):606-607.
- [24] J. O'Neill, «Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance», 2014.
- [25] C. Sbaffi, E. Olmastroni e E. Tragni, «Antibiotico-resistenza: cause, conseguenze, strategie di ricerca e politiche sanitarie per contrastarla», SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, 2021.
- [26] O. B. Jonas, A. Irwin, F. C. J. Berthe, F. Le Gall e P. V. Marquez, «The World Bank. Drug-resistant infections. A Threat to Our Economic Future», 2017.
- [27] N. Arrigoni, P. Bassi, E. Bursi, C. Casadio, A. Luppi, A. Padovani e G. Trambajolo, «Linee guida Regione Emilia-Romagna - Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte», 2022 (revisione).
- [28] A. Barbarossa, C. Casadio, G. Diegoli, M. C. Fontana, M. Giunti, V. Miraglia, J. Rambaldi, M. Rubini, G. Torresani, G. Trambajolo e A. Zaghini, «Linee guida Regione Emilia-Romagna - Uso prudente degli antibiotici negli animali da compagnia», 2018.
- [29] C. B. Knights, A. Mateus e S. J. Baines, «Current British veterinary attitudes to the use of perioperative antimicrobials in small animal surgery», *Veterinary Record*, 2012, 170(25):646.

- [30] Agenzia Italiana del Farmaco, «Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019», Roma, 2020.
- [31] «Piante curate con antibiotici, in pochi lo sanno!», Sicurezza Alimentare, 15 giugno 2016. [Online]. Available: <https://www.sicurezzalimentare.it/salute-e-sicurezza/piante-curate-con-antibiotici-in-pochi-lo-sanno/>.
- [32] B. Kurenbach, A. M. Hill, W. Godsoe, S. van Hamelsveld e J. A. Heinemann, «Agrichemicals and antibiotics in combination increase antibiotic resistance evolution», *PeerJ*, 2018, 6:e5801.
- [33] I. Z. S. d. L. e. d. T. M. A. - C. (. d. R. N. p. l'Antibioticoresistenza), «Antibiotico-resistenza» [Online]. Available: <https://www.izslt.it/crab/antibioticoresistenza/>.
- [34] World Health Organization, «Critically Important Antimicrobials for Human Medicine; Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobials resistance due to non-human use», 5th Revision 2016.
- [35] EMA, «Categorisation of antibiotics in the European Union - Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals», 2019.
- [36] S. Bellino, S. Iacchini, M. Monaco, M. Del Grosso, R. Camilli, G. Errico, F. P. D'Ancona, A. Pantosti, P. Pezzotti, F. Maraglino e S. Iannazzo, «AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza - Dati 2019», Istituto Superiore di Sanità, 2020.
- [37] Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana M. Aleandri - CRAB (Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza), «Il monitoraggio dell'antibiotico-resistenza nei batteri di origine animale» [Online]. Available: <https://www.izslt.it/crab/il-monitoraggio-dellantibioticoresistenza-nei-batteri-di-origine-animale/>.
- [38] Commissione Europea, «Decisione di esecuzione della Commissione del 12 novembre 2013 relativa al monitoraggio e alle relazioni riguardanti la resistenza agli antibiotici dei batteri zoonotici e commensali - 2013/652/UE», 2013.

- [39] Parlamento europeo, «Risoluzione del Parlamento europeo del 12 maggio 2011 sulla resistenza agli antibiotici», 2011.
- [40] Parlamento europeo e Consiglio dell'Unione Europea, «Regolamento (UE) 429/2016 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alle malattie animali trasmissibili», 2016.
- [41] Commissione Europea, «European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)», 2017.
- [42] «Decreto Legislativo 6 aprile 2006, n. 193 - Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari», 2006.
- [43] Parlamento Europeo, Consiglio dell'Unione Europea, «Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE», 2019.
- [44] EMA (European Medicine Agency), «Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health», 2016.
- [45] Consiglio europeo, «Conclusioni del Consiglio del 22 giugno 2012 sull'impatto della resistenza antimicrobica nel settore della salute umana e nel settore veterinario — una prospettiva di tipo "One Health" (2012/C 211/02)», 2012.
- [46] World Health Organization, «2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis», 2022.
- [47] M. Marchi, A. Pan, C. Gagliotti, F. Morsillo, M. Parenti, D. Resi e M. L. Moro, «The Italian national surgical site infection surveillance programme and its positive impact, 2009 to 2011», *Euro Surveill*, 2014, 19(21):20815.
- [48] Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna "Bruno Ubertini", Ministero della Salute, «Cos'è ClassyFarm» [Online]. Available: <https://www.classyfarm.it/>.

- [49] G. Mattalia, F. Roberti, M. de Martino e C. Ventre, «Piano Nazionale per la ricerca dei Residui (PNR) - Relazione contenente i risultati dell'anno 2021», 2022.
- [50] Michela Sabbatucci, PhD, EUPHEM alumna, «Il nuovo PNCAR 2022-2025», Firenze, 2022.
- [51] Ministero della Salute, «Antibiotico-resistenza nel settore ambientale» 15 novembre 2021. [Online]. Available: <https://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5435&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>.
- [52] Sezione per la Farmacosorveglianza sui Medicinali Veterinari del Ministero Della Salute, «Linee guida per l'uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell'antimicrobico-resistenza e proposte alternative», 2018.
- [53] Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ATS Montagna, «Vaccinazioni animali» [Online]. Available: <https://www.ats-montagna.it/servizi-2/enti-e-imprese/veterinaria/vaccinazioni-animali/>.
- [54] M. Baroni, S. Borio, A. Corbari, F. Fracassi, M. Giunti, F. Massari, M. Melosi, A. Pan, S. Piva, R. Rabozzi e A. Vezzoni, «Linee guida sul corretto uso degli antibiotici nella clinica del cane e del gatto - ANMVI e SCIVAC», Cremona, 2017.
- [55] A. Lago, S. M. Godden, R. Bey, P. L. Ruegg e K. Leslie, «The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: I. Effects on antibiotic use, milk withholding time, and short-term clinical and bacteriological outcomes», *J Dairy Sci*, 2011, 94(9):4441-56.
- [56] Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna - Sezione di Piacenza, «Manuale per la gestione della diagnostica rapida di mastite in allevamento», 2017.
- [57] anmviOggi - L'informazione Veterinaria Online, «Antibiotici in veterinaria: linee guida verso la Stato-Regioni», 8 giugno 2018. [Online]. Available: <https://www.anmvioggi.it/in-evidenza/66737-antibiotici-in-veterinaria-linee-guida-verso-la-stato-regioni.html>.

- [58] World Health Organization, «Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey», 2015.
- [59] «Special Eurobarometer 445, Report - Antimicrobial Resistance» requested by the European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication, Aprile 2016.
- [60] World Health Organization, «Antibiotics: Handle With Care - 2015 Campaign Toolkit», 2014.
- [61] quotidianosanità.it - Quotidiano online di informazione sanitaria, «Allarme Oms: “Ricerca quasi ferma, dal 2017 ad oggi approvati solo 12 antibiotici di cui 10 non innovativi”», 24 giugno 2022. [Online]. Available: https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=105804.
- [62] P. Viale, «Antibiotico-resistenza: nuove molecole in arrivo contro i superbug?», 22 giugno 2017. [Online]. Available: <https://ecolloquia.it/04-resistenza/antibiotico-resistenza-nuove-molecole-arrivo/>.
- [63] E. Marini, «Attività antimicrobica e anti-virulenza di oli essenziali e principi attivi vegetali nei confronti di patogeni antibiotico-resistenti», 2017.
- [64] A. Camporese, «In vitro activity of Eucalyptus smithii and Juniperus communis essential oils against bacterial biofilms and efficacy perspectives of complementary inhalation therapy in chronic and recurrent upper respiratory tract infections», *Le Infezioni in Medicina*, 2013, 21(2):117-24.
- [65] E. Ubaldi, «L'ecosistema intestinale ed i probiotici», *Rivista SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie*, 2007.