

# Antimicrobico resistenza - AMR

## aggiornamento sulla situazione in UE (2021)

### L'antimicrobico resistenza (AMR)

L'antimicrobico resistenza (AMR in breve) è una minaccia silenziosa che ogni anno uccide circa 700.000 persone in tutto il mondo a causa dell'aumento incontrollato di "superbatteri" resistenti agli antimicrobici, ad esempio antibiotici. L'AMR è la capacità di un dato batterio di resistere a un antimicrobico al quale era precedentemente sensibile. Anche se la resistenza si verifica naturalmente, l'uso improprio di antibiotici nell'uomo e negli animali può accelerare il processo.

1

Gli antibiotici uccidono i batteri oppure impediscono la proliferazione e la crescita degli stessi attraverso una serie di processi:

- Inibizione della sintesi della parete cellulare
- Inibizione della sintesi delle proteine
- Inibizione della produzione di acido nucleico
- Alterazione delle proprietà della membrana cellulare
- Ostacolo alla funzione dei metaboliti

I batteri possono sfuggire alle azioni di questi antibiotici creando nuovi meccanismi di resistenza attraverso mutazioni genetiche. I nuovi meccanismi di resistenza continuano ad emergere, si diffondono a livello globale e minacciano la capacità di trattare le comuni malattie infettive.

### Il caso Hausling

A questo scopo si è da poco svolto un importante dibattito in Europa volto a stabilire i criteri legislativi atti ad individuare le sostanze antimicrobiche da destinare esclusivamente alla cura dell'uomo e, per contro, da vietare in ambito veterinario.

Da un lato i criteri proposti dalla Commissione Europea lasciavano impregiudicato l'uso di antimicrobici essenziali per curare gli animali da infezioni potenzialmente letali, sposando la categorizzazione di AMEG

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_it.pdf)), il gruppo di lavoro dell'EMA.

Dall'altro, la Commissione ENVI (Salute e Ambiente) del Parlamento Europeo, aveva votato a favore di una mozione (cd. mozione Hausling) con l'intenzione di annullare la proposta della Commissione a favore dei criteri dell'OMS (<https://www.who.int/foodsafety/publications/WHO-CIA-list-6flyer-EN.pdf?ua=1>), più restrittivi per la comunità veterinaria europea, che avrebbero privato gli animali di terapie antibiotiche essenziali. Nello specifico, questo approccio aveva lo scopo di ampliare le classi di antibiotici di massima priorità critica (colistina, macrolidi, fluorochinoloni e cefalosporine di terza e quarta generazione).

La mozione è stata di fatto respinta dal Parlamento Europeo il 15 settembre 2021 e il 6 ottobre 2021 è stato pubblicato, sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea (GU) il Regolamento delegato (UE) 2021/1760 (che integra il Regolamento (UE) 2019/6) mediante la definizione di criteri per la designazione degli antimicrobici che devono essere riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo.

I criteri sono riportati in Tabella 1.

CRITERI	
<b>A. NOTEVOLE IMPORTANZA PER LA SALUTE UMANA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'unico/ultima risorsa (antibiotico o gruppo) per infezioni gravi e potenzialmente letali nell'uomo;</li> <li>- componente essenziale dei limitati trattamenti alternativi disponibili per infezioni gravi e potenzialmente letali nell'uomo;</li> <li>- autorizzato (antibiotico o gruppo) in infezioni gravi in pazienti con opzioni di trattamento limitate.</li> </ul>
<b>B. RISCHIO DI TRAMMISSIONE DI RESISTENZA ANTIMICROBICA</b>	<p>Per un antimicrobico/gruppo di antimicrobici <u>autorizzato</u> per l'uso negli animali esistono prove scientifiche che dimostrano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- una comparsa, una diffusione e una trasmissione effettive della resistenza, oppure l'induzione di resistenza crociata o di co-selezione di resistenza ad altri antimicrobici; e</li> <li>- una trasmissione significativa di tale resistenza da fonti animali all'uomo, sia attraverso microrganismi resistenti, sia attraverso la trasmissione di geni che conferiscono resistenza.</li> </ul> <p>Per un antimicrobico/gruppo di antimicrobici <u>non autorizzato</u> per l'uso negli animali esistono prove scientifiche che dimostrano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il rischio di comparsa, diffusione e trasmissione effettive della resistenza, o l'induzione di resistenza crociata o di co-selezione di resistenza ad altri antimicrobici; e</li> <li>- una trasmissione probabilmente significativa di tale resistenza da fonti animali all'uomo, sia attraverso microrganismi resistenti, sia attraverso la trasmissione di geni che conferiscono resistenza.</li> </ul>
<b>C. NON ESSENZIALE PER LA SANITÀ ANIMALE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non vi sono prove solide della necessità in medicina veterinaria;</li> <li>- è utilizzato per trattare infezioni gravi e potenzialmente letali negli animali che, se trattate in modo inadeguato, causerebbero una morbidità o una mortalità significativa, o avrebbero un impatto di rilievo sul benessere degli animali e sulla salute pubblica, ma sono disponibili medicinali alternativi adeguati per il trattamento di tali infezioni nelle specie animali interessate;</li> <li>- è utilizzato per trattare infezioni gravi e potenzialmente letali negli animali che, se trattate in modo inadeguato, causerebbero una morbidità o una mortalità limitata e vi sono prove scientifiche che dimostrano che il mancato utilizzo è di interesse prevalente in materia di salute pubblica.</li> </ul>

2

Tabella 1 - Criteri Reg. delegato UE 2021/1760

Sulla base di questi criteri la Commissione stilerà un elenco di singole molecole/classi riservate all'uso umano. Il Regolamento sarà applicabile in tutti gli Stati Membri dal 28 gennaio 2022.

## Il report congiunto EFSA - ECDC -EMA

L'11 giugno 2021 è stato redatto il terzo rapporto congiunto tra le agenzie del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (ECDC), dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Come per i due precedenti rapporti, l'obiettivo di questa relazione è quello di fornire un'analisi integrata delle relazioni tra il consumo di antibiotici (AMC) in medicina umana e veterinaria e la comparsa di antimicrobico resistenza (AMR) nei batteri zoonotici isolati dall'uomo e dagli animali produttori di alimenti, in modo da poterne confrontare i dati.

Per quanto riguarda le classi antibiotiche sono state selezionate quelle che richiedono più urgentemente la gestione del rischio da AMR (fluorochinoloni, polimixine e cefalosporine di terza e quarta generazione), quelle classificate come molecole di massima priorità per l'OMS (Macrolidi) e quelle per le quali era già riconosciuta una certa resistenza (Penicilline e Tetracicline).

Nel caso dei batteri isolati è stato fatto riferimento a *Salmonella* spp. e *Campylobacter* spp., essendo ormai le principali cause consolidate di zoonosi alimentare. Infatti, questi microrganismi possono presentare una notevole resistenza, sia in termini di sopravvivenza lungo la catena alimentare, sia per quanto riguarda i trattamenti antibiotici, soprattutto nel caso di *Salmonella* spp. Per quanto riguarda gli *E.coli* patogeni produttori di verocitossine (STEC), sono anch'essi zoonosi di origine alimentare e, ad eccezione di tali infezioni, preoccupa la trasmissione dei geni di resistenza trasportati da plasmidi all'interno di batteri intestinali commensali degli animali che possono poi passare ad altri animali, oltre che all'uomo.

Occorre precisare che, ad oggi, non esistono prove inconfutabili riguardo al passaggio di batteri resistenti dagli animali all'uomo, se non in casi molto rari e specifici, mentre il passaggio dall'uomo agli animali sembrerebbe essere più accreditato. Se dunque il meccanismo di passaggio interspecifico uomo/animale e animale/uomo rimane poco chiaro, l'uso improprio ed eccessivo dei farmaci invece è stato ampiamente riconosciuto come fattore chiave nell'insorgenza del fenomeno dell'AMR, sia nel settore animale sia in quello umano.

3

## La situazione in Unione Europea

Il consumo di antibiotici, sia umano che veterinario, è stato confrontato a livello nazionale ed europeo, dove si sono registrate sostanziali variazioni tra i Paesi membri. Nel periodo 2016-2018, per la prima volta dal 2011, l'AMC complessiva negli animali produttori di alimenti (nel 2017: 108,3 mg/kg, range 3,1-423,1) è stata inferiore rispetto a quella negli esseri umani (nel 2017: 130,0 mg/kg; range 52,8-212,6). Il consumo generale degli antimicrobici è in diminuzione sia nel settore umano sia nel settore animale. In quest'ultimo, in particolare, la diminuzione dell'AMC si è registrata in molti Paesi UE e riflette l'effetto positivo delle misure adottate a livello nazionale.

L'andamento del consumo generale di antimicrobici è mostrato nel grafico in Figura 1.

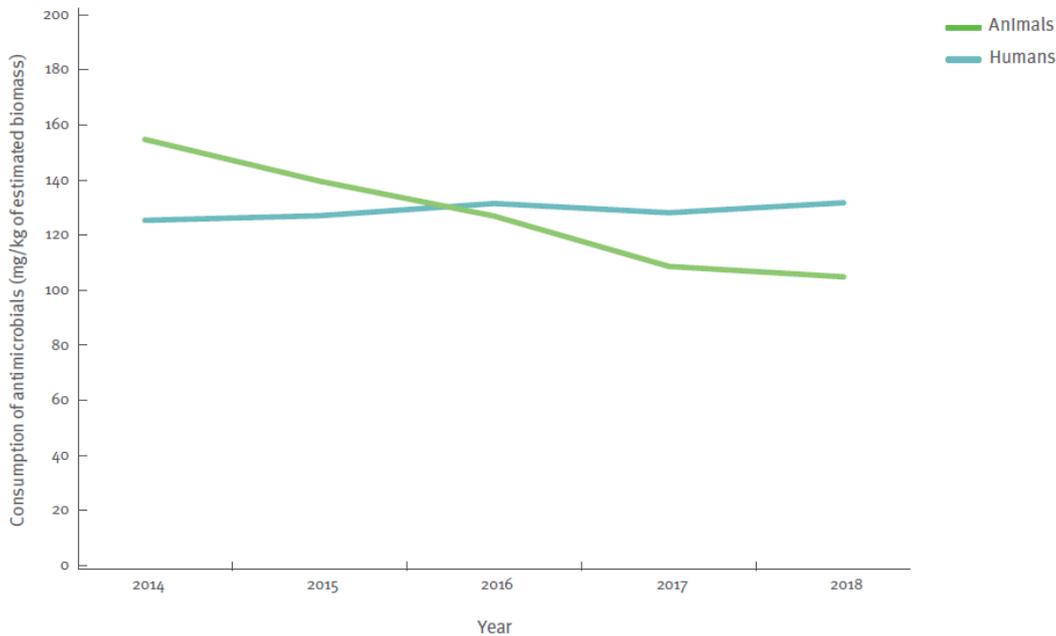


Figura 1 - Consumo medio totale di antibiotici nell'uomo e negli animali, nei diversi paesi dell'Unione Europea tra il 2014 e il 2018, espresso in mg/kg di biomassa stimata (Third joint inter-agency report, EFSA 2021)

Molte delle associazioni osservate tra AMC e AMR, all'interno o tra i settori animale e umano, trovano una spiegazione legata alla conoscenza dell'epidemiologia dell'AMR e delle infezioni relative alle specie batteriche studiate.

In quasi tutte le classi antibiotiche (con dati disponibili) è stata osservata, per entrambi i settori animale/uomo, l'associazione tra AMC e AMR per *E. coli*. Lo stesso fenomeno è stato individuato frequentemente anche per *C. jejuni*, specialmente nel settore animale, ma non per *Salmonella* spp. Questo si spiega, in parte, con la maggior quantità di dati disponibili per *E. coli* e *C. jejuni* rispetto a *Salmonella* spp. Inoltre, fattori diversi dall'AMC sembrano influenzare l'insorgenza della resistenza, per esempio, per alcune sierovarianti di *Salmonella*, la diffusione di ceppi resistenti a più farmaci (MDR) è importante nell'epidemiologia e influenza la valutazione delle relazioni tra AMC e AMR. Una migliore comprensione della diffusione di ceppi resistenti e/o dell'influenza della AMC potrebbe essere acquisita attraverso i dati sulla resistenza genotipica e sulla tipizzazione molecolare dei ceppi. Questo completerebbe anche, in generale, le analisi delle associazioni tra AMR negli animali produttori di alimenti e negli esseri umani.

L'associazione più forte di resistenza agli antibiotici nei batteri tra animali e uomo è stata trovata per *Campylobacter* spp. È probabilmente una conseguenza del fatto che *Campylobacter* spp. si trova molto frequentemente negli animali produttori di alimenti e causa infezioni alimentari nell'uomo.

È importante, infine, sottolineare che esiste una differenza tra le classi antibiotiche studiate in termini di associazioni significative osservate tra AMC e AMR. La classe con maggiori associazioni significative sono i fluorochinoloni, mentre per le cefalosporine di terza e quarta generazione queste sono state riscontrate in misura molto minore. Il dato potrebbe riflettere le differenze nel modo in cui le rispettive classi vengono usate o nell'epidemiologia dei determinanti di resistenza coinvolti, se non addirittura entrambe le cose.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che ulteriori interventi per ridurre e migliorare l'AMC avranno un impatto benefico sulla comparsa della resistenza antimicrobica. Questo sottolinea la necessità di promuovere un uso prudente degli agenti antimicrobici e attuare il controllo e la prevenzione delle infezioni sia negli esseri umani che negli animali produttori di alimenti. Ma soprattutto, dove i livelli di consumo e resistenza rimangono alti in entrambi i settori, allora gli interventi per affrontare la situazione dovrebbero essere rafforzati.

## Bibliografia:

- Agunos, A., S.P. Gow, D.F. Léger, C.A. Carson, A.E. Deckert, A.L. Bosman, D. Loest, R.J. Irwin and R.J. Reid-Smith. 2019. Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance Indicators-Integration of Farm-Level Surveillance Data from Broiler Chickens and Turkeys in British Columbia, Canada. *Front. Vet. Sci.* 6, 131.
- Ebrahim, M., D. Gravel, C. Thabet, K. Abdesselam, S. Paramalingam and C. Hyson. 2016. Antimicrobial use, and antimicrobial resistance trends in Canada. *Can. Commun. Dis. Rep.* 42, 227–231.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). 2021. Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and foodproducing animals in the EU/EEA. JIACRA III 2016-2018. 10.2903/j.efsa.2021.6712
- Frost, I., T.P. Van Boeckel, J. Pires, J. Craig and R. Laxminarayan. 2019. Global geographic trends in antimicrobial resistance: The role of international travel. *J. Travel Med.* 26, taz036.
- Schwartz, K.L. and S.K. Morris. 2018. Travel, and the Spread of Drug-Resistant Bacteria. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 20, 29.

