



Convegno «Antibiotico-resistenza: cure e ambiente»

# Antimicrobico-resistenza in ambito Veterinario

Luca Busani

Istituto Superiore di Sanità

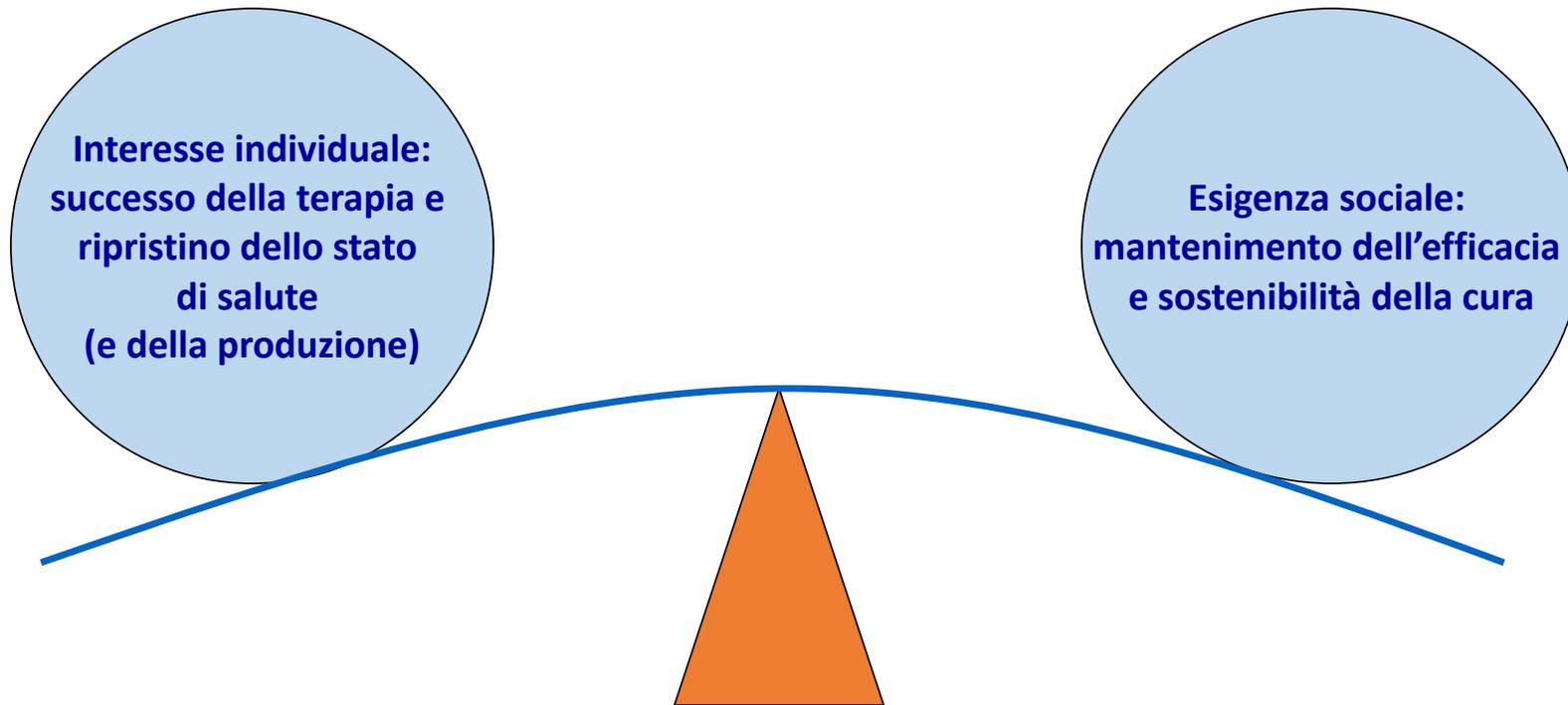
Dipartimento di Malattie Infettive



Firenze 6 Giugno 2018

Salone delle Robbiane – Villa la Quiete -Formas

## Uso degli antibiotici: equilibrio difficile



Punto centrale dell'antibioticoresistenza:  
più antibiotici si usano, più velocemente perdono l'efficacia (The Lancet, 15/4/95)



## Uso degli antibiotici in zootecnia

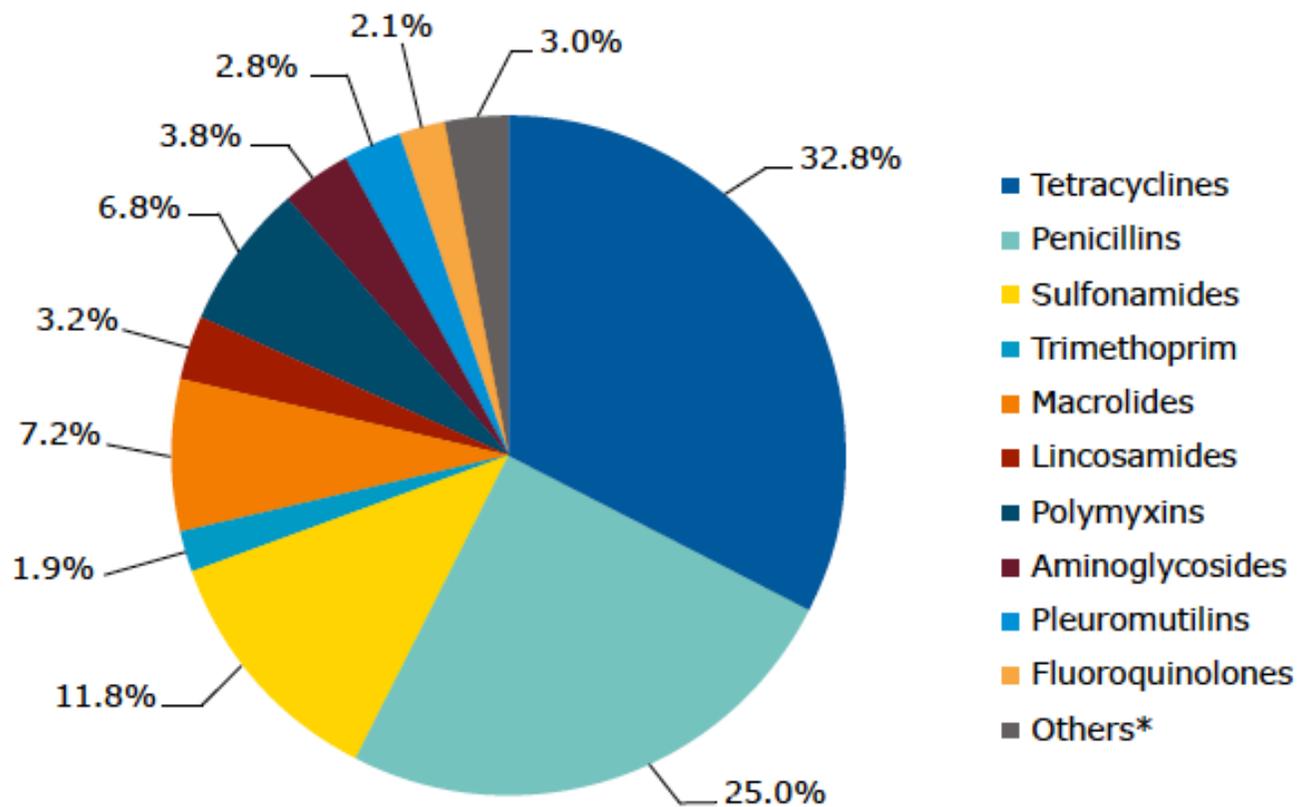
- Terapia
  - Dosaggio terapeutico
  - Somministrazione di massa, via mangime o acqua da bere)
- Profilassi/metafilassi (proibito in alcuni paesi)
  - Dosaggi terapeutici o sub-terapeutici
  - Somministrazione di massa
  - Periodi medio-lunghi
- Promozione della crescita
  - Dosaggi sub-terapeutici
  - Somministrazione di massa
  - Periodi lunghi
  - Proibito in EU dal 2006
- Prescrizione veterinaria e registro del farmaco in azienda



## Sales of antimicrobial agents by antimicrobial class as percentage of the total sales for food-producing species, in mg/PCU, aggregated by 30 European countries, 2015 (ESVAC)

43.4% Premix  
19.1% Oral powder  
28.6% Oral solutions

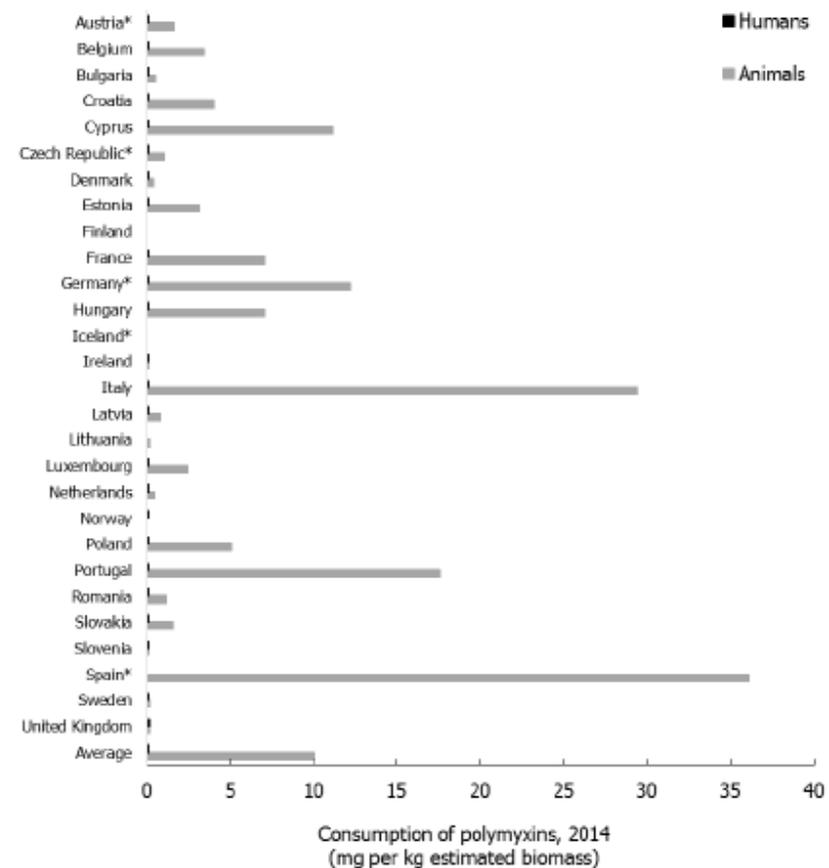
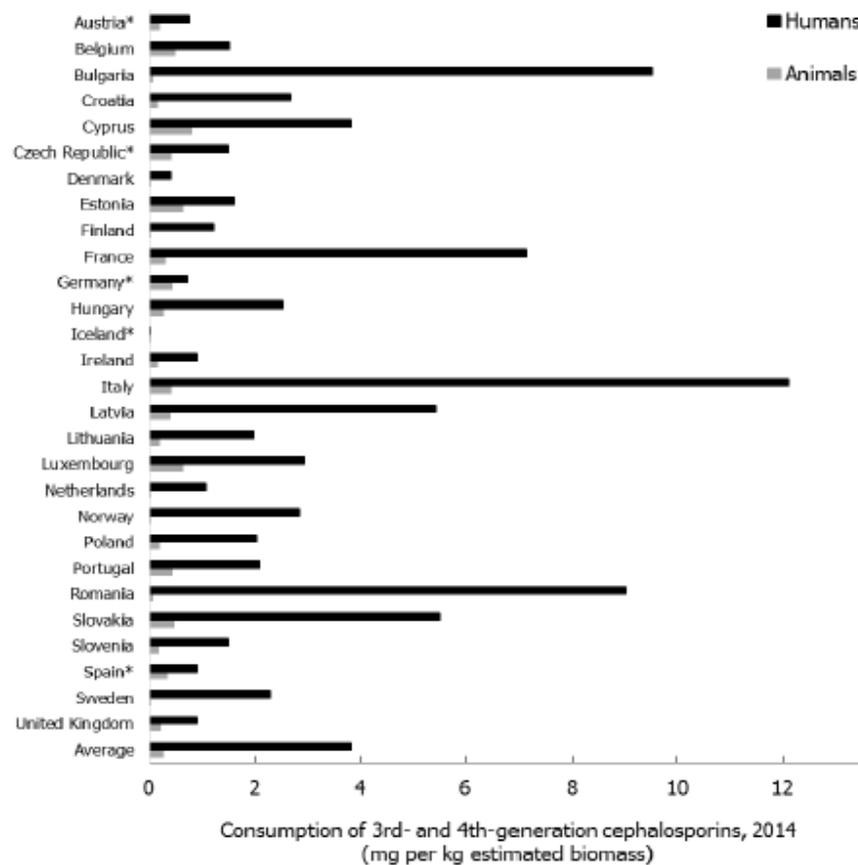
**Total sales in 2015: >8000 tonnes (>9000 in 2014)**



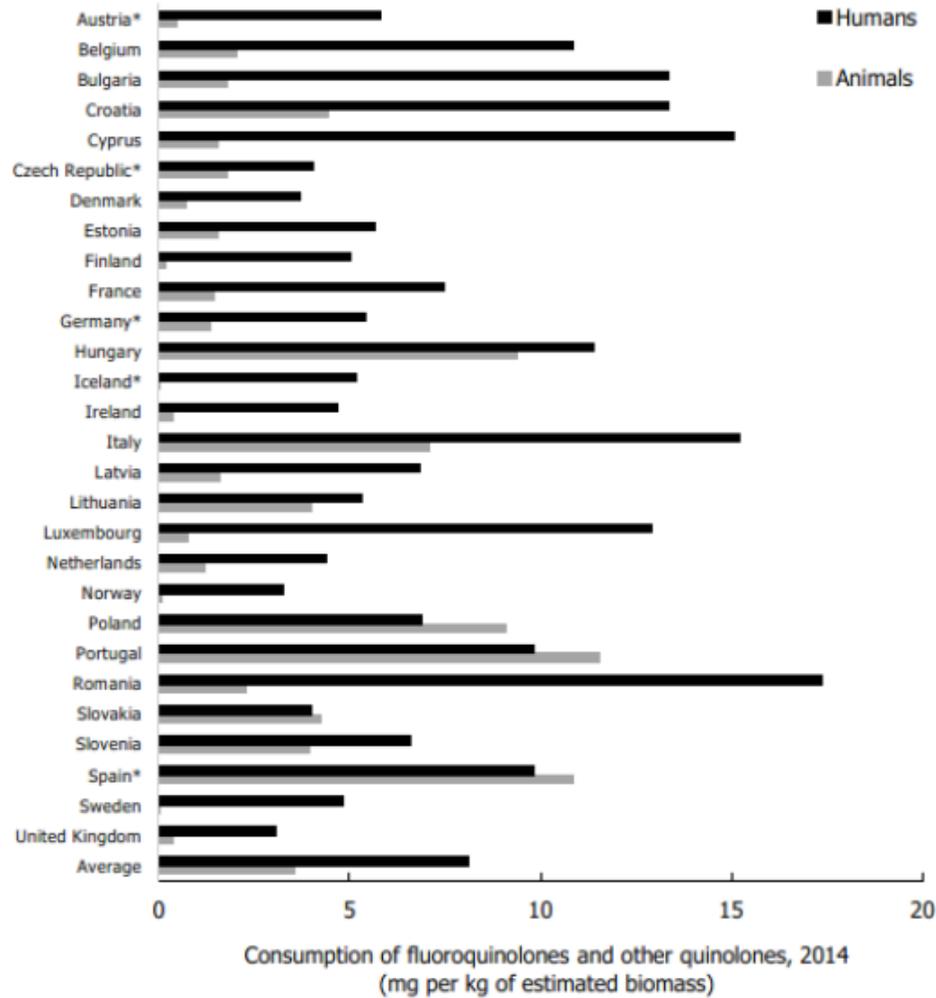
# Spatial distribution of overall sales of all antimicrobials for food-producing animals, in mg/PCU, for 30 countries, 2015 (ESVAC)



# CONSUMPTION OF 3<sup>RD</sup>- AND 4<sup>TH</sup>-GENERATION CEPHALOSPORINS (left) AND POLYMYXINS (right)



## CONSUMPTION OF FLUOROQUINOLONES



- Considerable variations between countries in consumption patterns between the human and animal sectors and within the sectors

## Livestock 2020 – The Next Food Revolution

- Global increase and demand for protein and food of animal origin (+50% in 2020 expected)
- Shift from poverty of 1-2 billion people to middle class
- “Westernization” of Asia and Latin America
- Concerns with sustainability and environmental pressure
- Increases in emerging zoonoses through the concentration of people and animals



## Previsione dell'uso di antibiotici in zootecnia

- Nel mondo nel 2010 circa **63200** tonnellate di antibiotici sono state usate negli allevamenti – molto più di quanto usato in medicina (Van Boeckel et al. 2015).
- Per il 2030 si prevede un aumento a **105600** tonnellate (+**65%**), per nutrire 8,5 miliardi di persone (United Nations 2015).
- I 2/3 sono per l'aumento del numero complessivo di animali allevati
- Il restante 1/3 per il passaggio da produzioni familiari/semi-familiari a produzioni industriali (Van Boeckel et al. 2015)

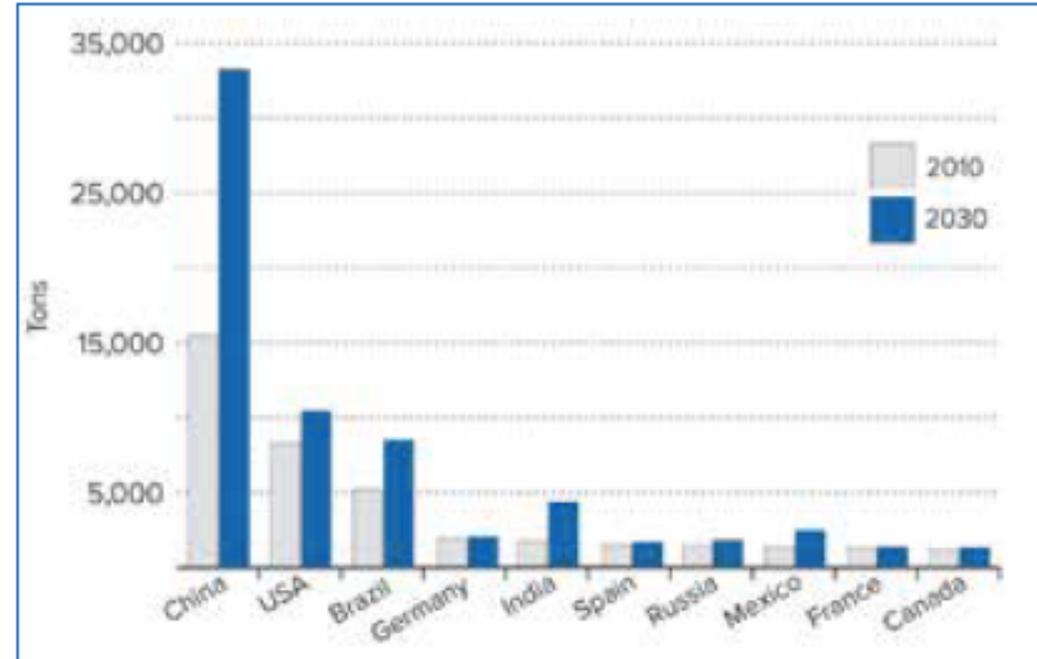
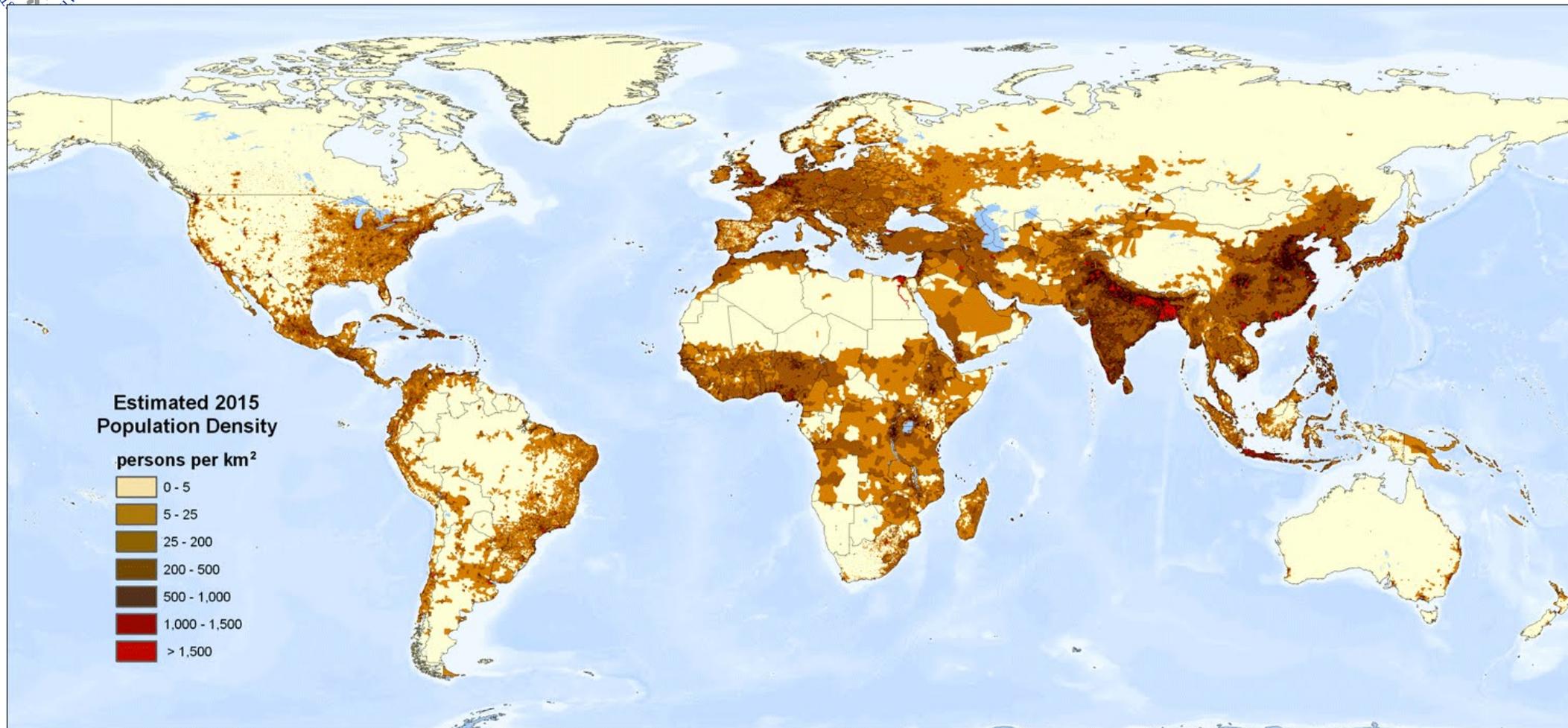
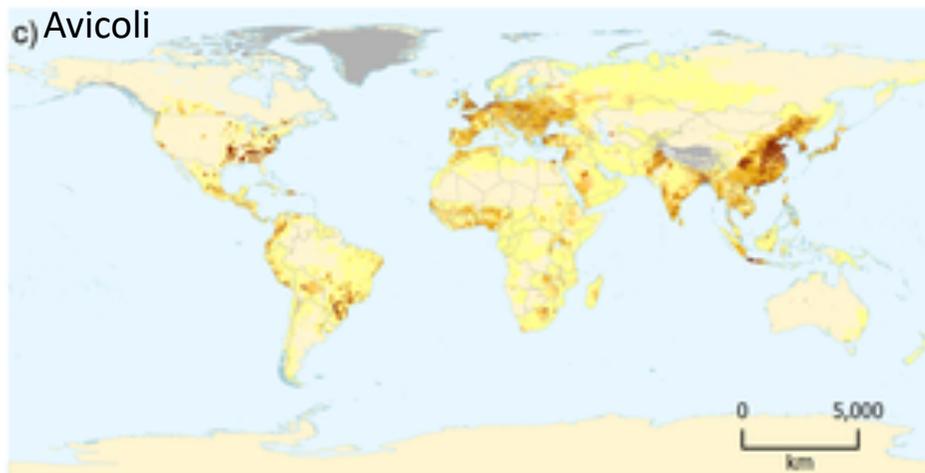
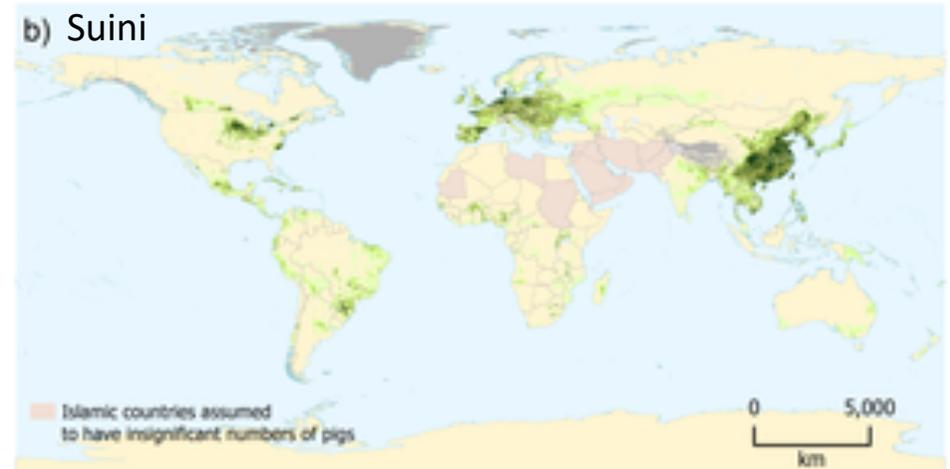
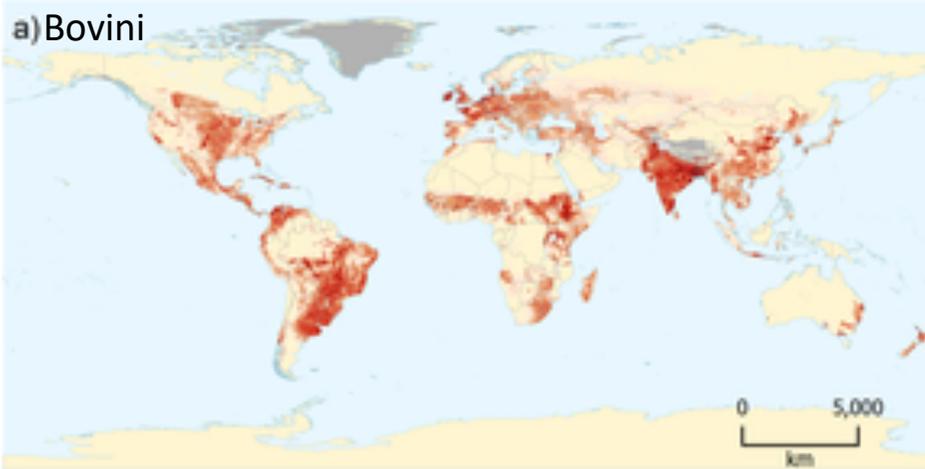


Figure ES-3: Antibiotic consumption in livestock, top ten countries 2010–2030 (projected for 2030)

Source: Van Boeckel et al. 2015

# Dov'è distribuita la popolazione umana



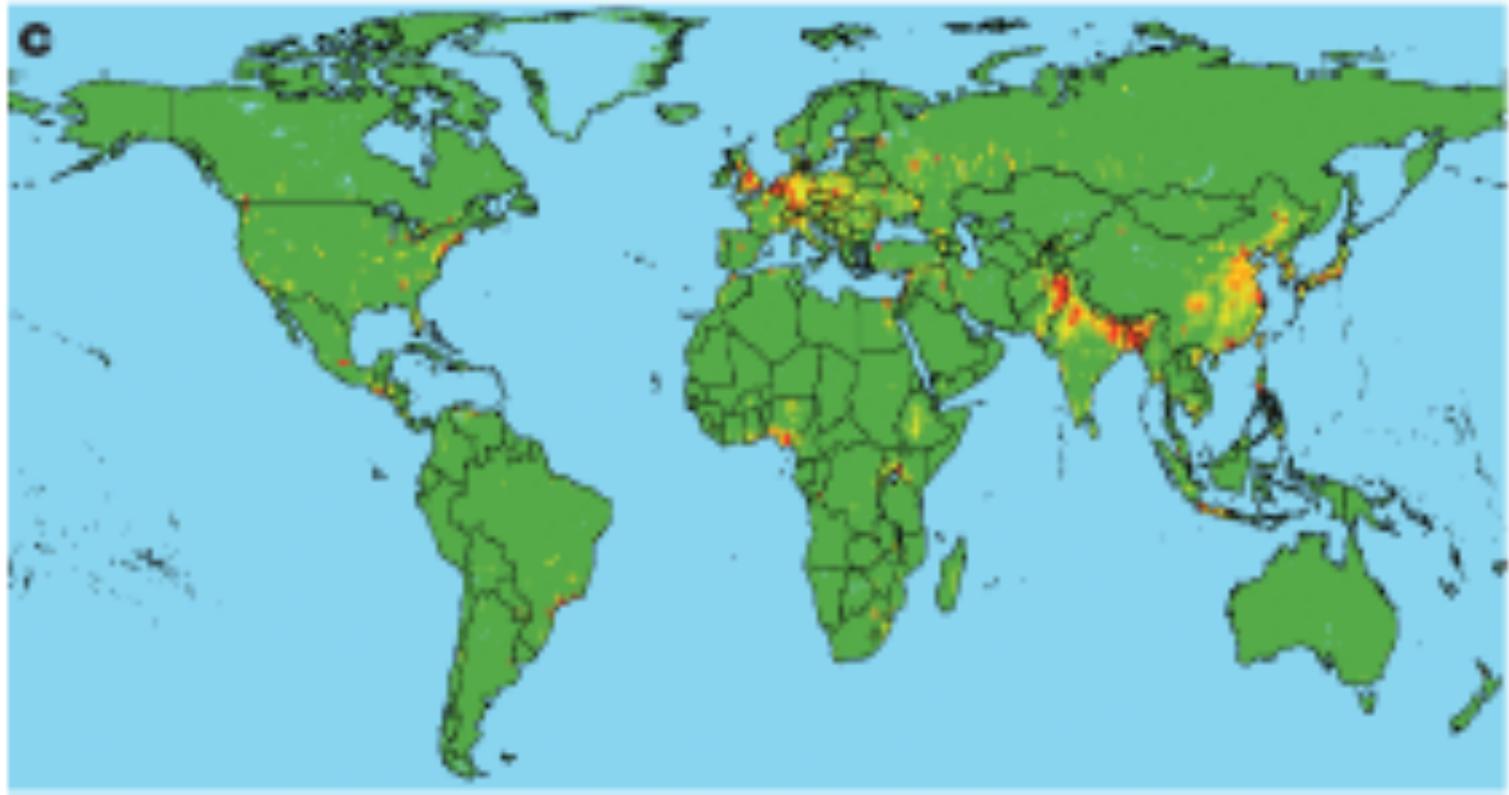


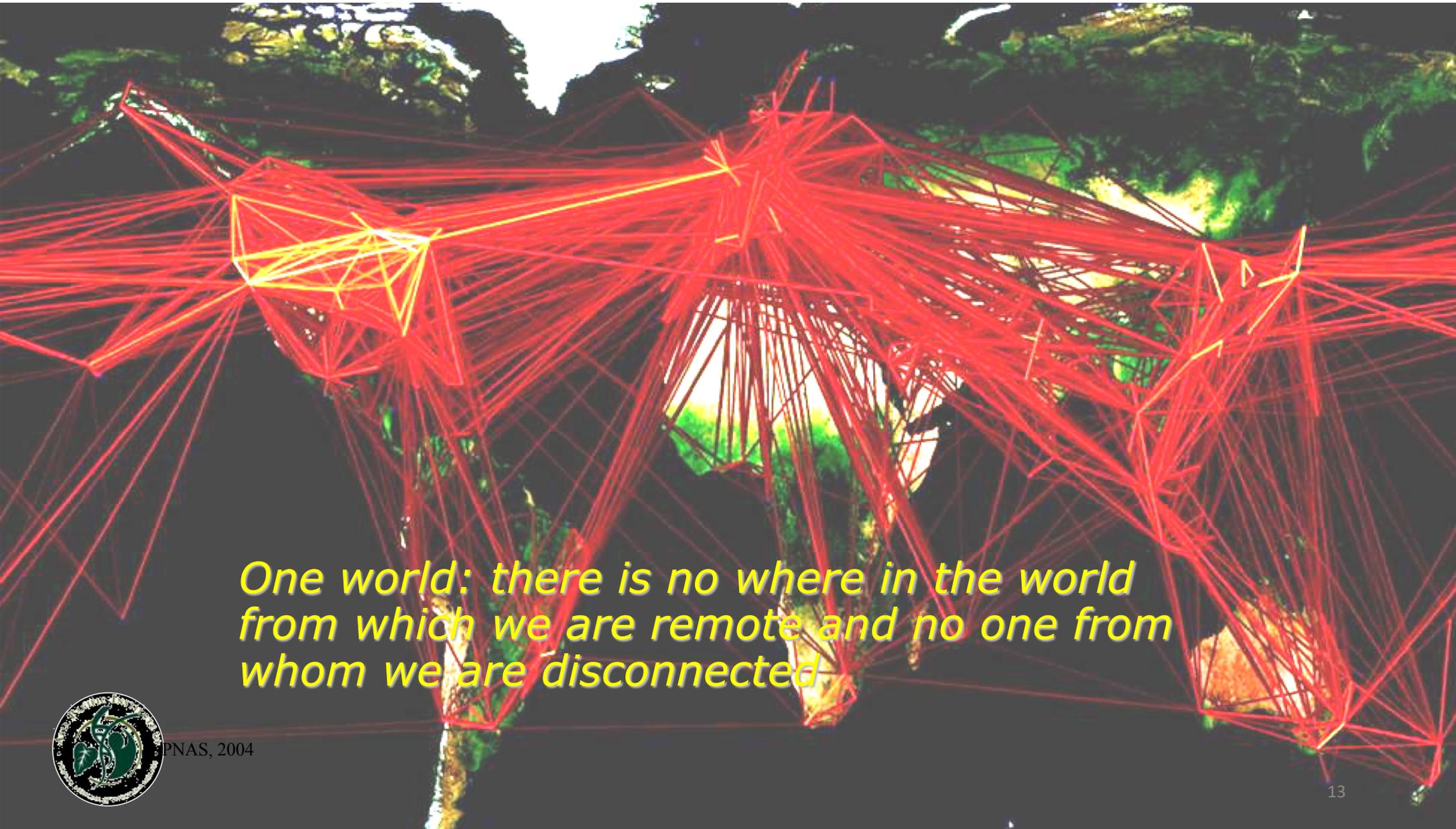
# Global Distribution of Relative Risk of an EID Event due to drug resistant pathogens

Jones, Patel, Levy, et. al. *Nature*, 2008

Regression analysis adjusted for:

- Popolazione umana (densità e tasso di crescita)
- Precipitazioni
- Latitudine
- Ricchezza di specie selvatiche
- **Non** è considerata la zootecnia



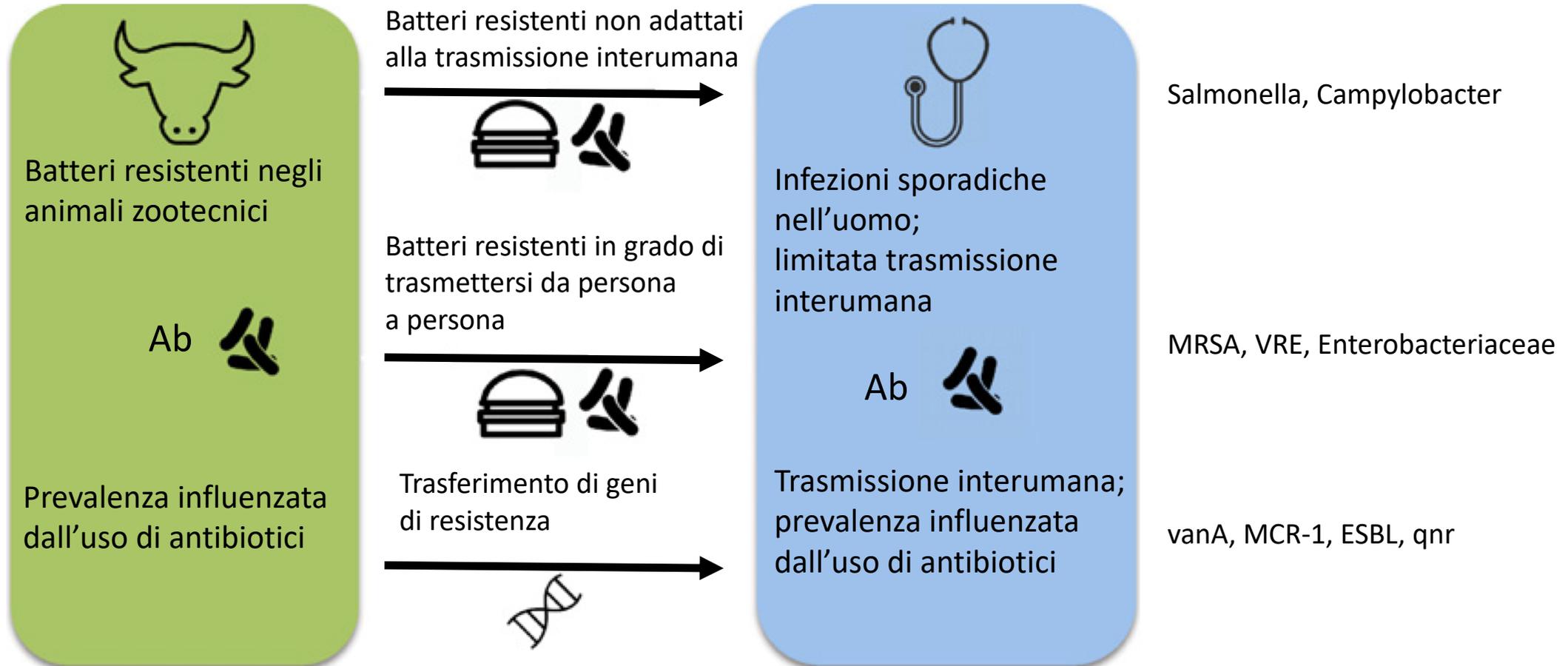


*One world: there is no where in the world  
from which we are remote and no one from  
whom we are disconnected*



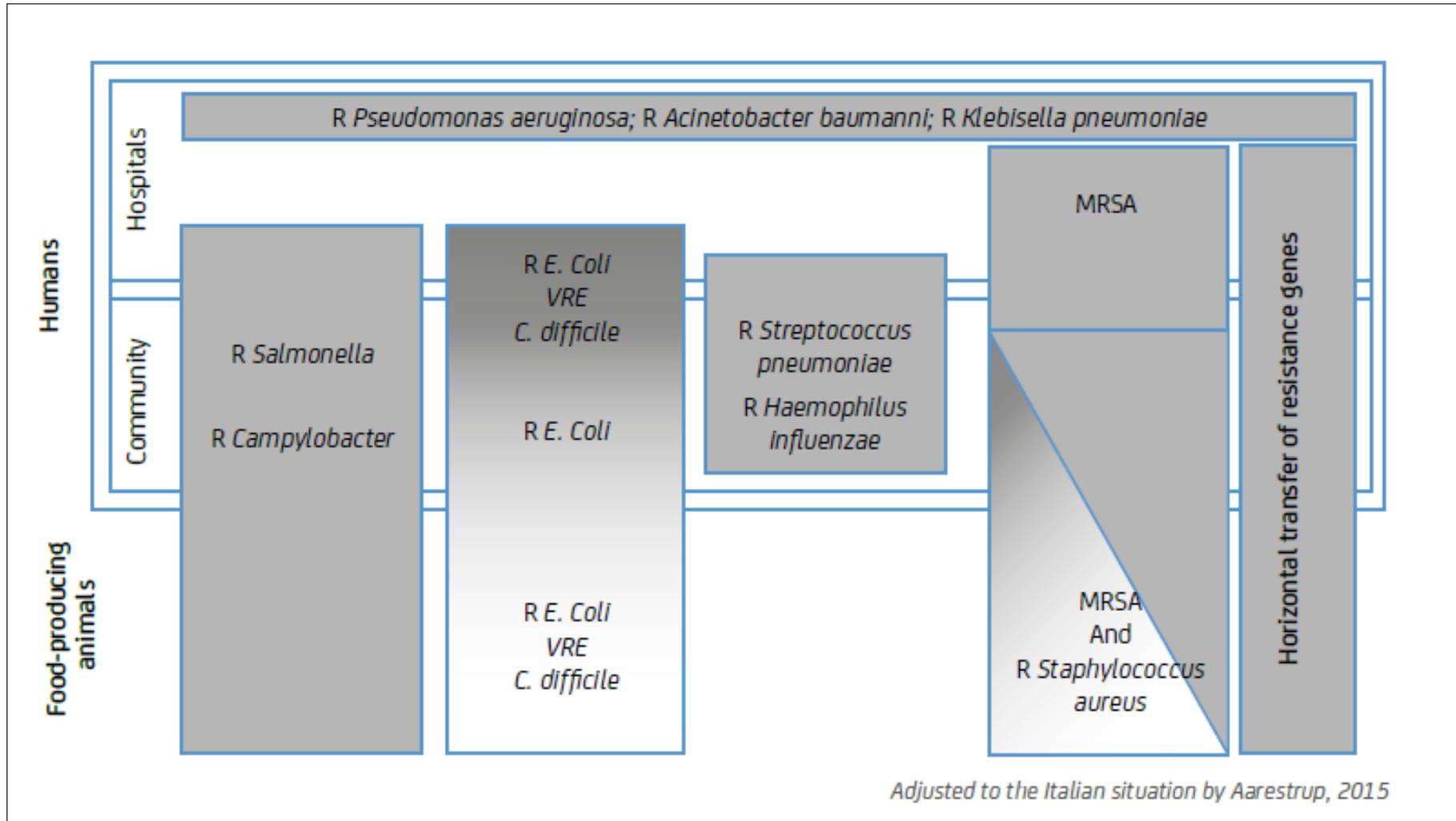
PNAS, 2004

# Rischi per la salute derivanti dall'uso di ATB in zootecnia

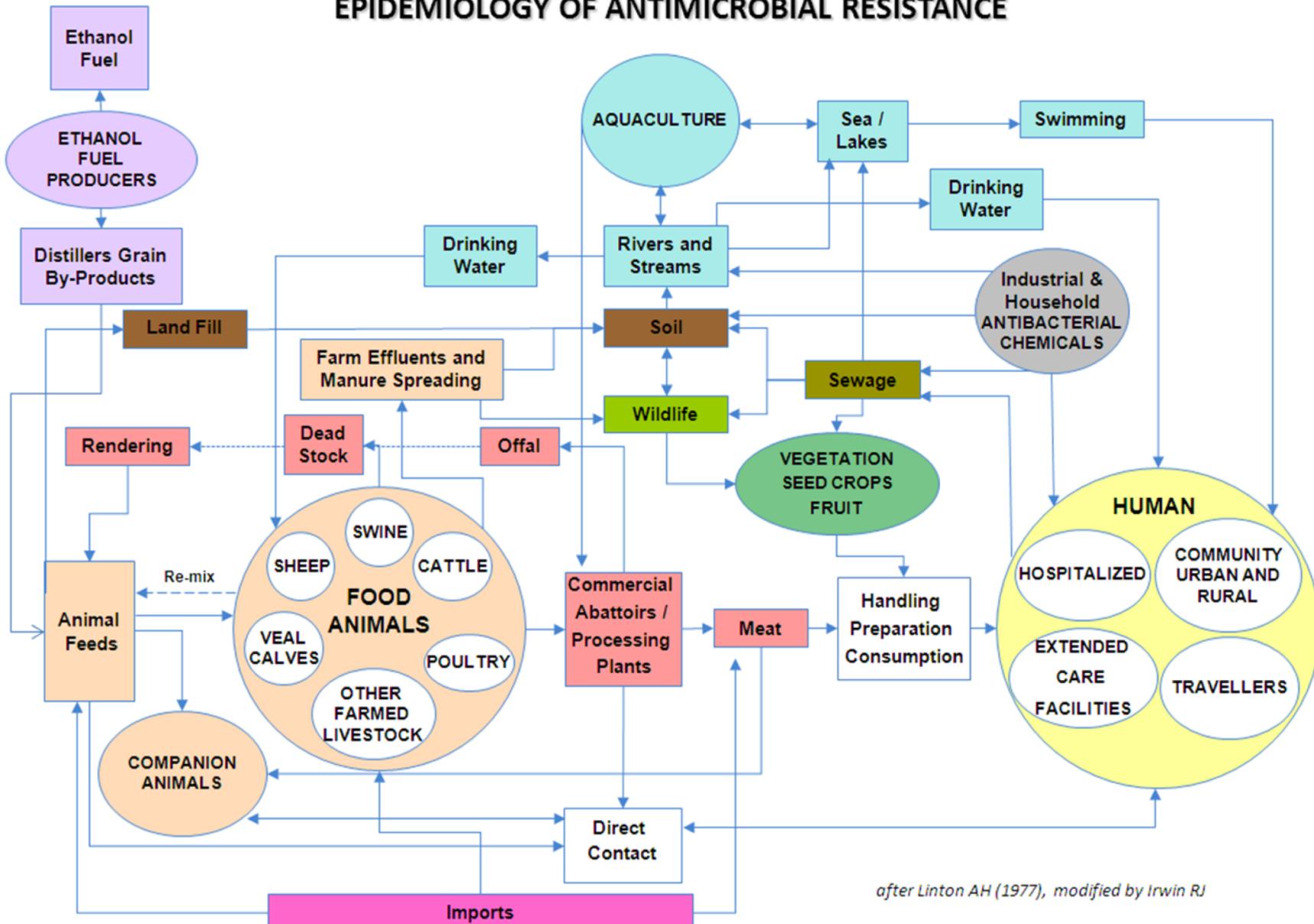


Modificato da Chang et al., Evolutionary Applications 2014

# Rischi per la salute derivanti dall'uso di ATB in zootecnia



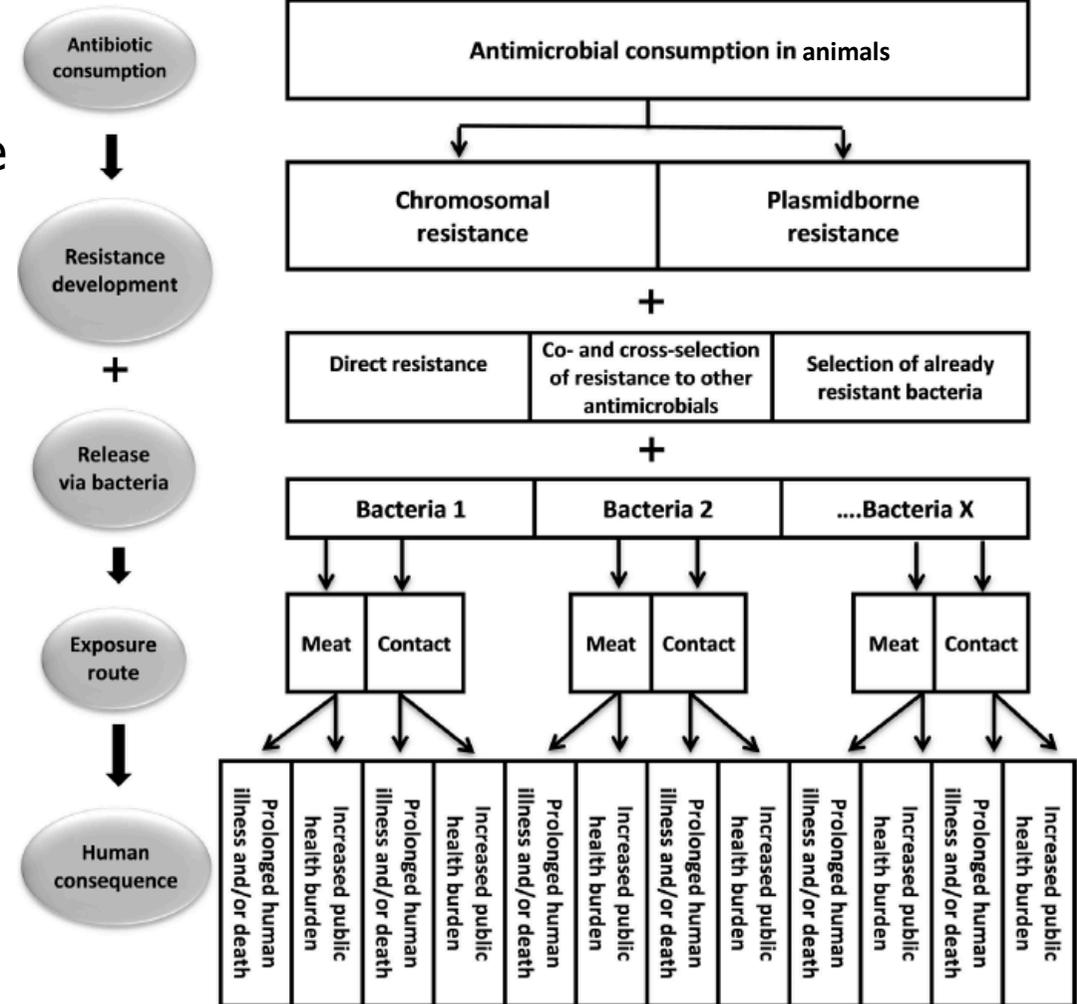
## EPIDEMIOLOGY OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE



after Linton AH (1977), modified by Irwin RJ

# Valutazione del rischio

- Correlazione positiva tra uso di antibiotici, generazione e diffusione di batteri resistenti e geni di resistenza
- Evidenze della trasmissione di batteri resistenti e di geni di resistenza tra uomo e animali
- Vie di esposizione diverse, sia dirette che indirette, modelli complessi
- Scarsità di studi che definiscono quantitativamente le modalità di trasmissione tra i vari "comparti"





## Approccio "One Health"

- Promosso da tutte le istituzioni internazionali (WHO, FAO, OIE...)
- Definizioni di priorità (combinazioni antibiotico-agente patogeno, antibiotici da preservare...)
- Sviluppo di obiettivi condivisi e strategie integrate
- Integrazione della sorveglianza e delle informazioni
- Modelli di campionamento e analisi mirati ad evidenziare le interazioni e le vie di diffusione



## Conoscenza per intervenire

- In condizioni di risorse limitate la decisione di fare A implica quella di NON fare B – Stabilire priorità
- Stabilire obiettivi perseguibili e misurabili
- Disporre di strumenti e strategie adeguate
- Massimizzare l'efficienza delle risorse (massimo beneficio dall'investimento)
- Massimizzare l'efficacia degli interventi
- Raccogliere informazioni quantitative (valutazione)

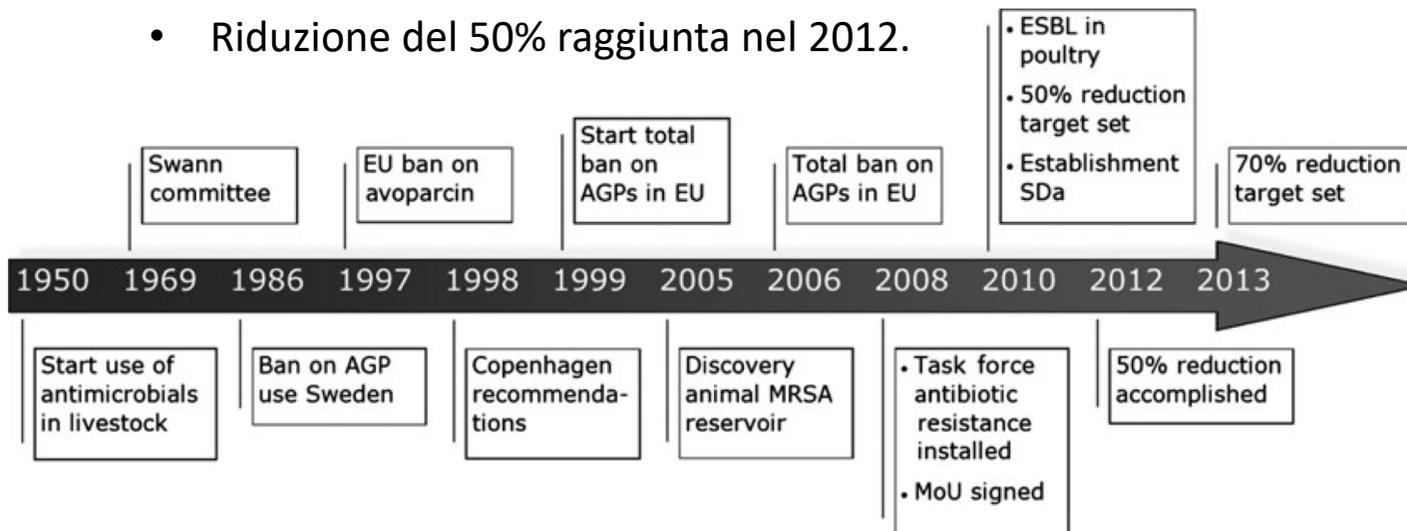


## Esempio di intervento: modello olandese

- Aumento del 200% della quantità di antibiotici usata nel settore zootecnico dal 1990 al 2007
- Nel 2007 l'Olanda è risultato il paese col più elevato uso di ATB in zootecnia in EU (dati da 10 paesi)
- Dal 1998 al 2009 aumento delle resistenze in *E. coli* commensali isolati dall'intestino di animali d'allevamento (MARAN, 2009).
- Nel settore umano l'uso antibiotici è tra i più bassi in EU (prudent use)
- Ridotta antibioticoresistenza nel settore ospedaliero, in particolare bassa circolazione di MRSA
- Nel 2005 comparsa del MRSA ST398 negli allevamenti, seguito da enterobatteri produttori di ESBL
- Infezioni umane di origine zoonosica

## Esempio di intervento: modello olandese

- Nel 2010 creazione della Netherlands Veterinary Medicines Authority (SDa), soggetto pubblico-privato indipendente comprendente istituzioni governative, associazioni veterinarie e di produttori
- Soglie di riduzione degli antibiotici in zootecnia basate sui valori del 2009: 20% entro il 2011, 50% entro il 2013, 70% entro il 2015.
- Registrazione degli utilizzi di antibiotici in allevamento e calcolo delle ADD/year
- Restrizioni nell'uso di antibiotici "di importanza critica" (in particolare cefalosporine 3° e 4°, colistina, fluorochinoloni e macrolidi)
- Linee guida con suddivisione in farmaci di prima, seconda e terza linea e solo prima linea disponibile in allevamento
- Riduzione del 50% raggiunta nel 2012.

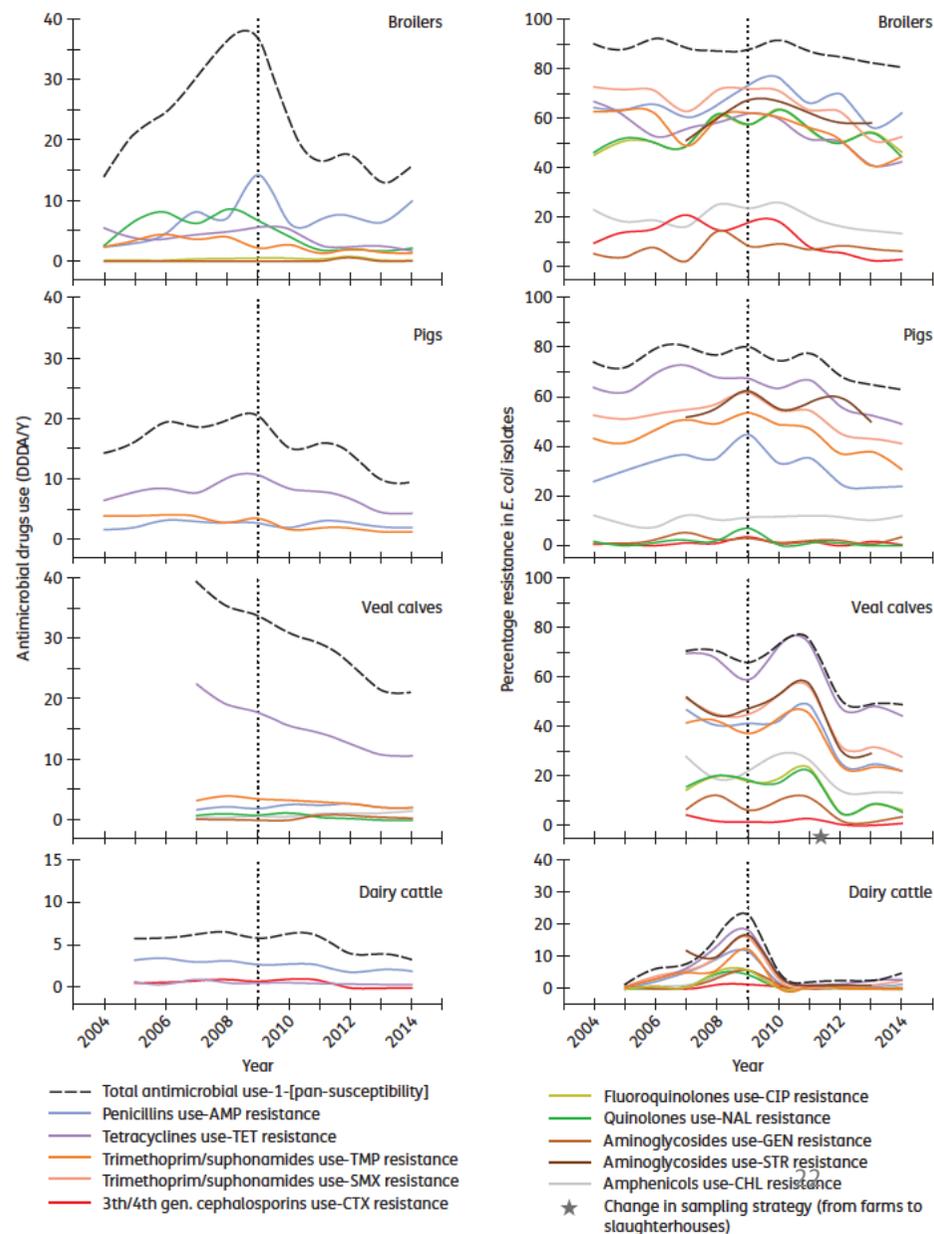


### Convergence Model



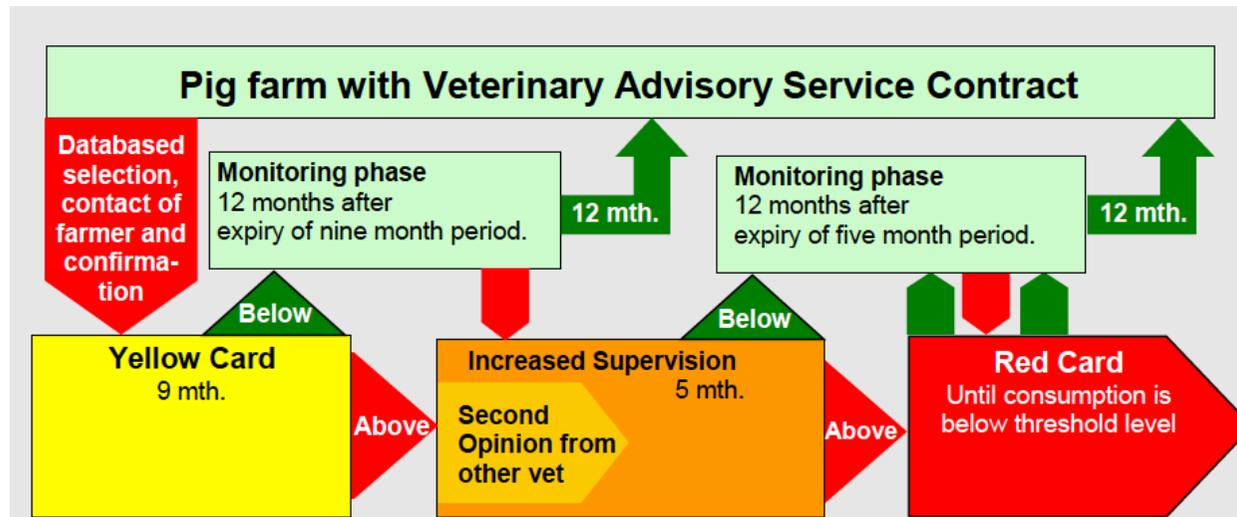
## Risultati (2009-2014)

- Suscettibilità degli isolati di E. coli commensali da animali zootecnici a tutti gli antibiotici è aumentata rispetto all'inizio del programma
- Riduzione della multiresistenza
- I pattern di resistenza e multiresistenza non sono cambiati nel tempo
- Differenze tra specie e tipologie di produzione



## “Yellow card” in Danimarca

- Programma stabilito nel 2010 dal Danish Veterinary and Food Administration (DVFA) obiettivo: riduzione 10% (in Kg) dell'utilizzo di antibiotici nel settore suino
- Il bersaglio sono gli allevamenti “elevati consumatori” di antibiotici
- Per gli allevamenti suini (dove si usano 80% degli antibiotici vet) sono state stabilite soglie di utilizzo degli antibiotici (in Animal Daily Dose per 100 animali per giorno).





## Risultati

- Riduzione dell'uso degli antibiotici dal 2010 (anche per sorveglianza e ricerca nel settore)
- Interventi specifici per ridurre l'uso di antibiotici ad ampio spettro
  - Tassazione differenziata per antibiotici ad ampio spettro
  - Richiesta di verifiche di laboratorio annuali per le principali patologie per cui si usano antibiotici
  - Importanza dell'indirizzo di laboratorio nella scelta della terapia in allevamento
  - Riduzioni degli antibiotici di importanza critica
  - Aumento dell'uso della vaccinazione
  - Biosicurezza

Country	Sales (tonnes) for food-producing animals	PCU (1,000 tonnes)	mg/PCU
Austria	48.5	957	50.7
Belgium	258.1	1,719	150.1
Bulgaria	46.3	380	121.9
Croatia	27.9	274	101.6
Cyprus	46.9	108	434.2
Czech Republic	47.5	698	68.1
Denmark	101.9	2,415	42.2
Estonia	8.1	123	65.2
Finland	10.6	519	20.4
France	501.5	7,147	70.2
Germany	851.1	8,690	97.9
Greece	72.6	1,268	57.2
Hungary	176.0	833	211.4
Iceland	0.6	116	5.0
Ireland	96.4	1,892	51.0
Italy	1,300.0	4,038	322.0
Latvia	6.8	180	37.6
Lithuania	11.9	339	35.1
Luxembourg	1.8	53	34.6
Netherlands	213.7	3,318	64.4
Norway	5.6	1,912	2.9
Poland	582.5	4,193	138.9
Portugal	134.0	997	134.4
Romania	257.2	2,559	100.5
Slovakia	13.3	246	53.8
Slovenia	4.6	173	26.4
Spain	3,027.8	7,532	402.0
Sweden	9.6	808	11.8
Switzerland	41.2	815	50.6
United Kingdom	394.9	6,961	56.7

1 PCU=1 Kg

<sup>1</sup> Tablets excluded as used almost solely in companion animals; injectable antimicrobial VMPs can also be used in companion animals; a few other products may solely be used in companion animals, but as their proportional use is minor, these are included in the sales for food-producing animals.



## Comparazione del contesto

FATTORI RILEVANTI	ITALIA	OLANDA	DANIMARCA
Uso di antibiotici nel settore umano	alto	basso	medio/basso
Livello di resistenze nel settore umano	alto	basso	basso
Sorveglianza e raccolta dati nel settore umano	basso	alto	alto
Uso di antibiotici nel settore veterinario	alto	basso	basso
Livello di resistenza nel settore Veterinario (E. coli - indicatori)	alto	medio/basso	medio/basso
Sorveglianza e raccolta dati nel settore veterinario	medio	alto	alto
Livello di integrazione	basso	alto	alto
Percezione del problema nell'opinione pubblica	basso	medio	medio
Percezione del problema negli operatori sanitari	basso	alto	alto
Partnership pubblico-privata per le iniziative	basso/assente	alto	alto



## Situazione in Italia e prospettive

- Integrazione della sorveglianza (dati report EFSA-ECDC-ESCMID)
- Dati sull'utilizzo di antibiotici (focus sugli antibiotici "di importanza critica" – cefalosporine 3-4° gen, fluorochinoloni, macrolidi, colistina)
- Formazione, informazione e linee guida
- Definizione chiara di indirizzi operativi, di obiettivi, di risorse e di strumenti a disposizione
- Aumentare la percezione del rischio
- Misurare l'efficacia



## PNCAR settore veterinario

- Decisione 2013/652/EU Monitoraggio Salmonella spp., Campylobacter, E. coli commensali (indicatori, produttori di ESBL/AMpC, produttori di carbapenemasi) dalle principali specie zootecniche.

### **DAL PNCAR: settore veterinario** (mg di sostanza attiva/kg biomassa/anno)

- Indicatore: Riduzione **>30%** del consumo di **antibiotici** (ATCvet group ESVAC) nel settore veterinario nel 2020 rispetto al 2016.
- Indicatore: Riduzione **>30%** del consumo di antibiotici (ATCvet group ESVAC protocol) **per via orale** (premiscele, polveri e soluzioni orali) nel settore veterinario nel 2020 rispetto al 2016.
- Indicatore: Riduzione **>10%** del consumo dei **Critically Important Antimicrobials** (ATCvet group ESVAC 24 protocol) nel 2020 rispetto 2016
- Indicatore: Riduzione a livelli di **5 mg/PCU** del consumo della **colistina** (ATCvet group ESVAC protocol) nel settore veterinario nel 2020 rispetto al 2016.
- «Ricetta elettronica» per le prescrizioni veterinarie (dal 2018)



## In conclusione....

- AMR: un problema complesso e globale, WHO, FAO, OIE e altre istituzioni internazionali (G7, GHSA) hanno stabilito che l'AMR è priorità
- Impegno degli stati a combattere l'AMR (strategie nazionali)
- L'approccio "One Health" può fornire chiavi di lettura più ampie e identificare strategie di intervento più efficaci

## **MA**

- Limitatezza delle informazioni e difficoltà a tradurre in strategie ed interventi le attuali conoscenze
- Difficoltà ad identificare risorse per le politiche e gli interventi



# Grazie per l'attenzione

“We may look back at the antibiotic era as just a passing phase in the history of medicine, an era when a great natural resource was squandered, and the bugs proved smarter than the scientists”  
(Cannon, 1995)

Luca Busani

luca.busani@iss.it



## Batteri resistenti non adattati alla trasmissione interumana

<b>Salmonella</b>	Percentage of all non-typhoidal <i>Salmonella</i> *	Estimated number of illnesses per year	Estimated illnesses per 100,000 U.S. population	Estimated number of deaths per year
Ceftriaxone resistance	3%	36,000	12.0	13
Ciprofloxacin resistance or partial resistance	3%	33,000	10.9	12
Resistance to 5 or more antibiotic classes	5%	66,000	21.9	24
Any resistance pattern above	8%	100,000	34.1	38

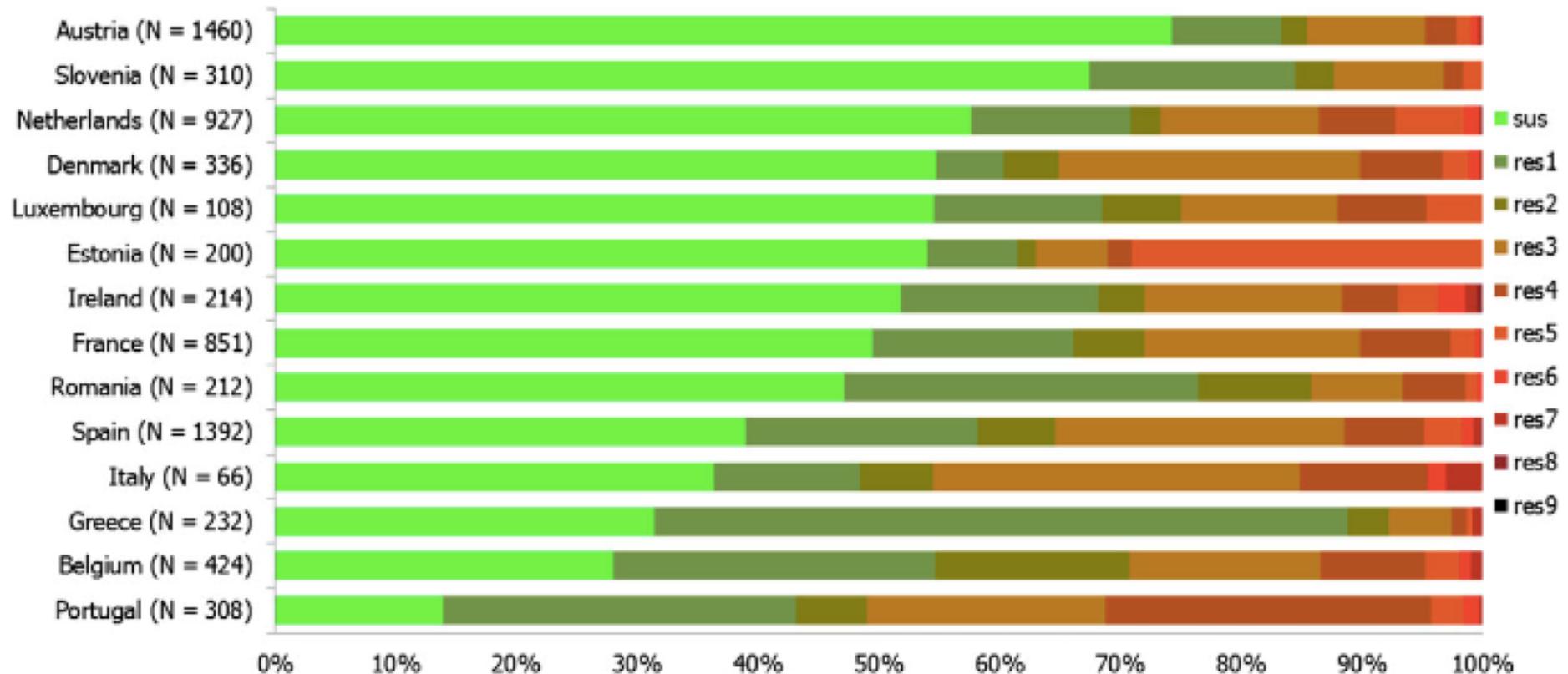
  

<b>Campylobacter</b>	Percentage of all <i>Campylobacter</i> *	Estimated number of illnesses per year	Estimated illnesses per 100,000 U.S. population	Estimated number of deaths per year
Resistance to ciprofloxacin	23%	310,000	102.3	28
Resistance to azithromycin	2%	22,000	7.4	<5
Resistance to azithromycin or ciprofloxacin	24%	310,000	103.9	28

Referenza: ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES, 2013

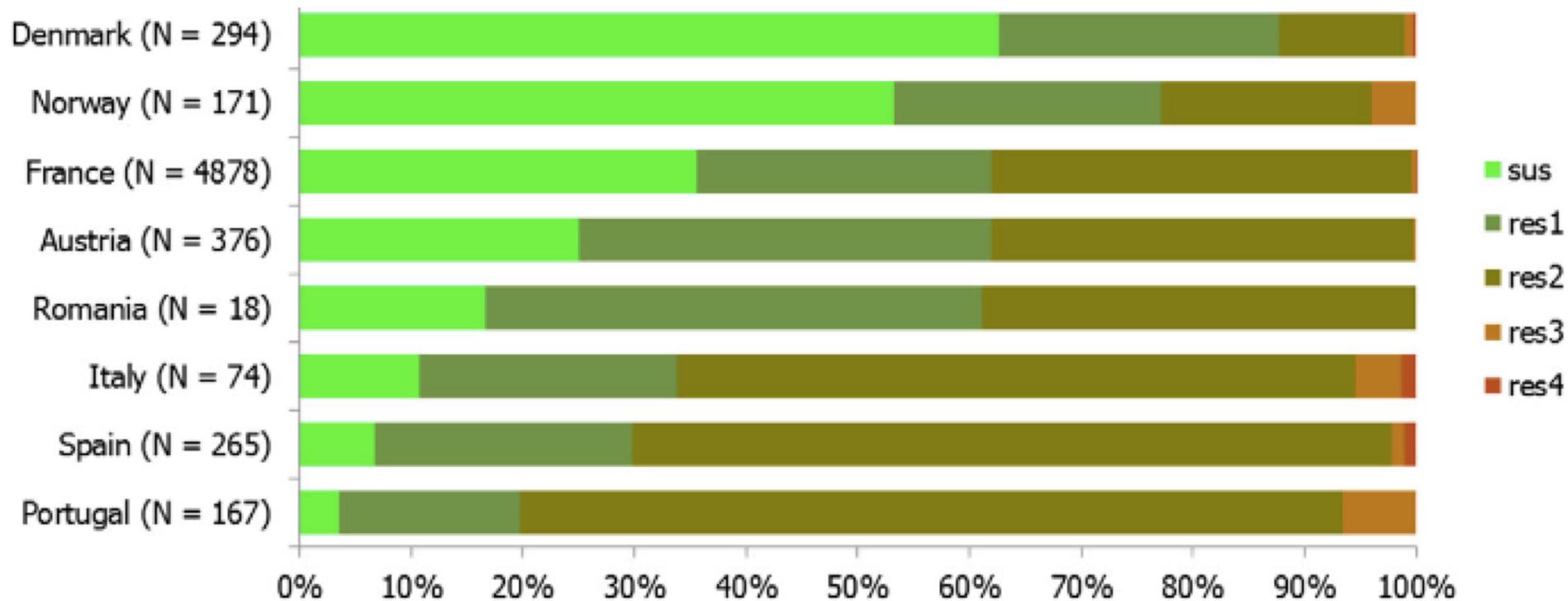


## Resistenza e multiresistenza in *Salmonella* spp da casi umani EFSA-ECDC, 2016



N: total number of isolates tested for susceptibility against the whole common set of antimicrobials for *Salmonella*; sus: susceptible to all antimicrobial classes of the common set for *Salmonella*; res1–res9: resistance to one up to nine antimicrobial classes of the common set for *Salmonella*.

## Resistenza e multiresistenza in *Campylobacter jejuni* da casi umani EFSA-ECDC, 2016



**Figure 70:** Frequency distribution of *Campylobacter jejuni* isolates from humans completely susceptible or resistant to one to four antimicrobial classes in 2016

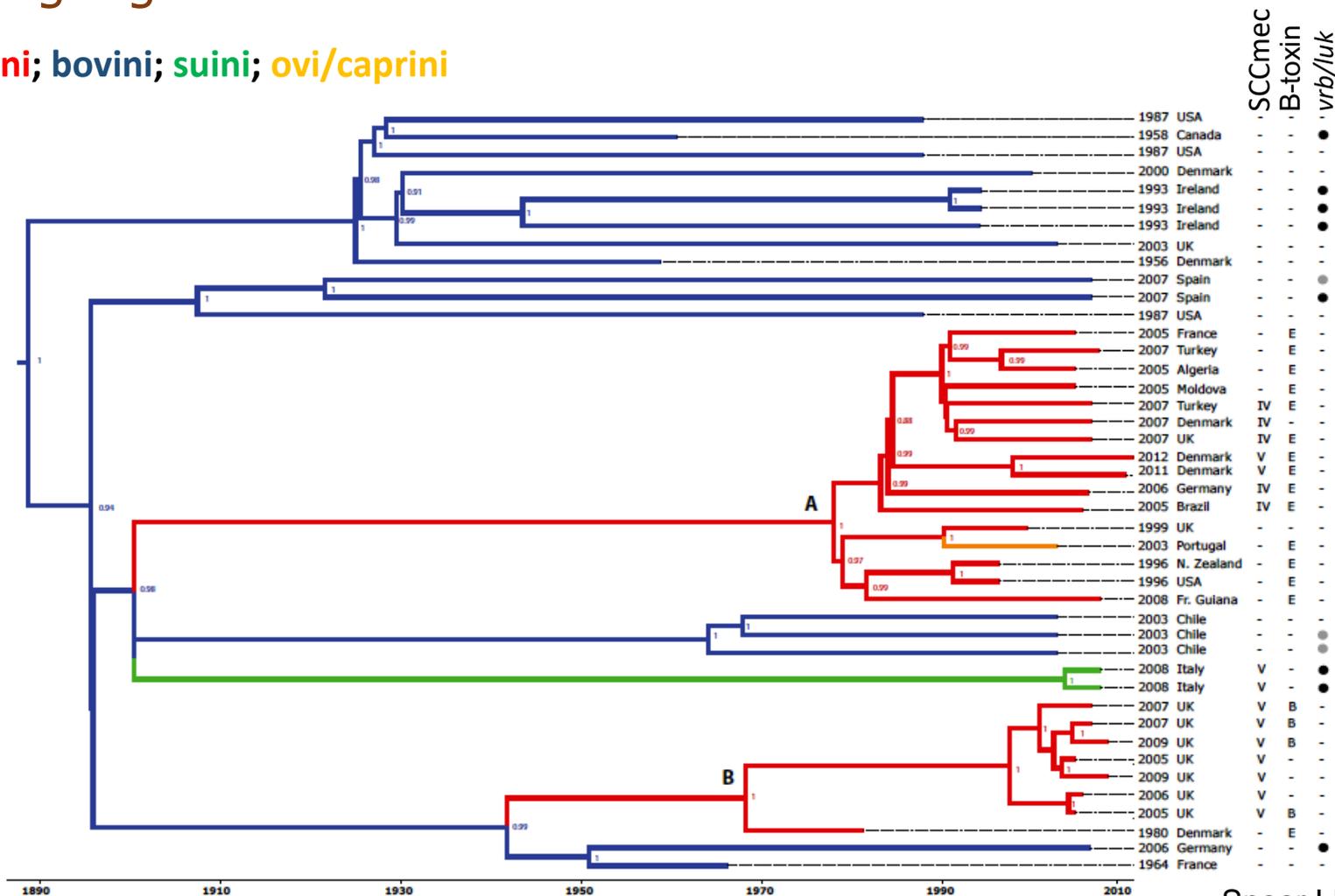


## Batteri resistenti in grado di trasmettersi da persona a persona

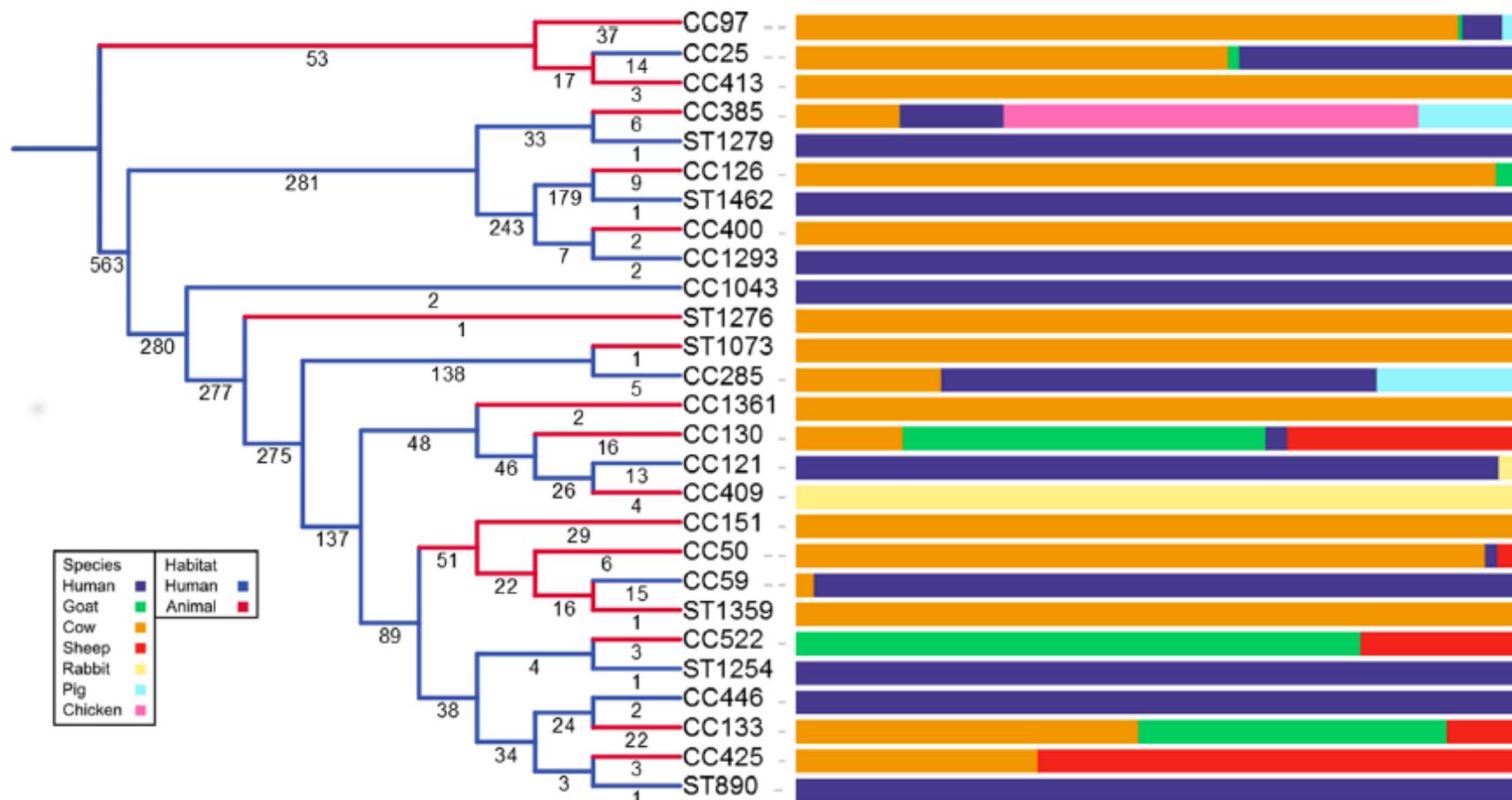
- LA-MRSA: vari *S. aureus* MR identificati come complessi clonali (CC) o sequenze (ST) sono stati isolati da casi umani e da animali (ST398, ST130, CC97...)
- *S. aureus* CC97 è un importante agente di mastite nei bovini in Europa, Asia, Nord e Sud America
- *S. aureus* CC97 è stato isolato da casi umani in Europa, Asia, Africa, Nord e Sud America
- CC97, originariamente di origine bovina, si è adattato all'uomo ed ha acquisito MR

# MRSA CC97: ricostruzione filogenetica di isolati da diverse specie e aree geografiche

umani; bovini; suini; ovi/caprini



# Salti di specie di *S. aureus* ricostruiti con analisi filogenetica



Ambiente umano; ambiente animale



## Batteri resistenti in grado di trasmettersi da persona a persona

- VRE: isolati simili di *E. faecium* resistenti alla vancomicina sono stati trovati nell'uomo e negli animali
- La loro diffusione è stata associata all'uso di avoparcina come promotore di crescita
- Il bando dell'avoparcina in Europa ha portato ad una riduzione di VRE negli animali, negli alimenti e nell'uomo
- La VR è un carattere trasferibile (trasposone Tn1546 o simili). I VRE da suini e polli hanno una variante specie-specifica
- Entrambe le varianti sono state trovate nell'intestino di individui sani (trasferimento di geni)

A photograph of a herd of cows, mostly brown with white faces and patches, grazing in a green field. In the background, there are trees and a body of water. A semi-transparent grey box is overlaid on the center of the image, containing text.

***In 2006, over 21 billion food animals were produced to help feed a population of over 6 billion people resulting in trillions of pounds of products distributed worldwide. Projections toward 2020 indicate that the demand for animal protein will increase by 50%, especially in developing countries.***