



**KEEP
CALM
AND DO**

**Antimicrobial
Stewardship**

AMR

*Il ruolo del Medico Veterinario
in un'ottica One Health*

Barbero Raffaella

DVM, PhD, MSc

GdL Farmaco FNOVI

Istituto Zooprofilattico Sperimentale Piemonte Liguria e Valle d'Aosta

Venezia, 09 marzo 2017



ANTIBIOTICORESISTENZA

PATOLOGIA DEL SECOLO/MILLENNIO?

A microscopic view of numerous blue, rod-shaped bacteria, likely Bacillus subtilis, arranged in a dense cluster. The bacteria are elongated and have a slightly textured surface. The background is a solid blue color.

**25.000 DECESSI L'ANNO
PER PATOLOGIE
SOSTENUTE DA CEPPI
BATTERICI RESISTENTI**



TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE

CHAIRER BY JIM O'NEILL

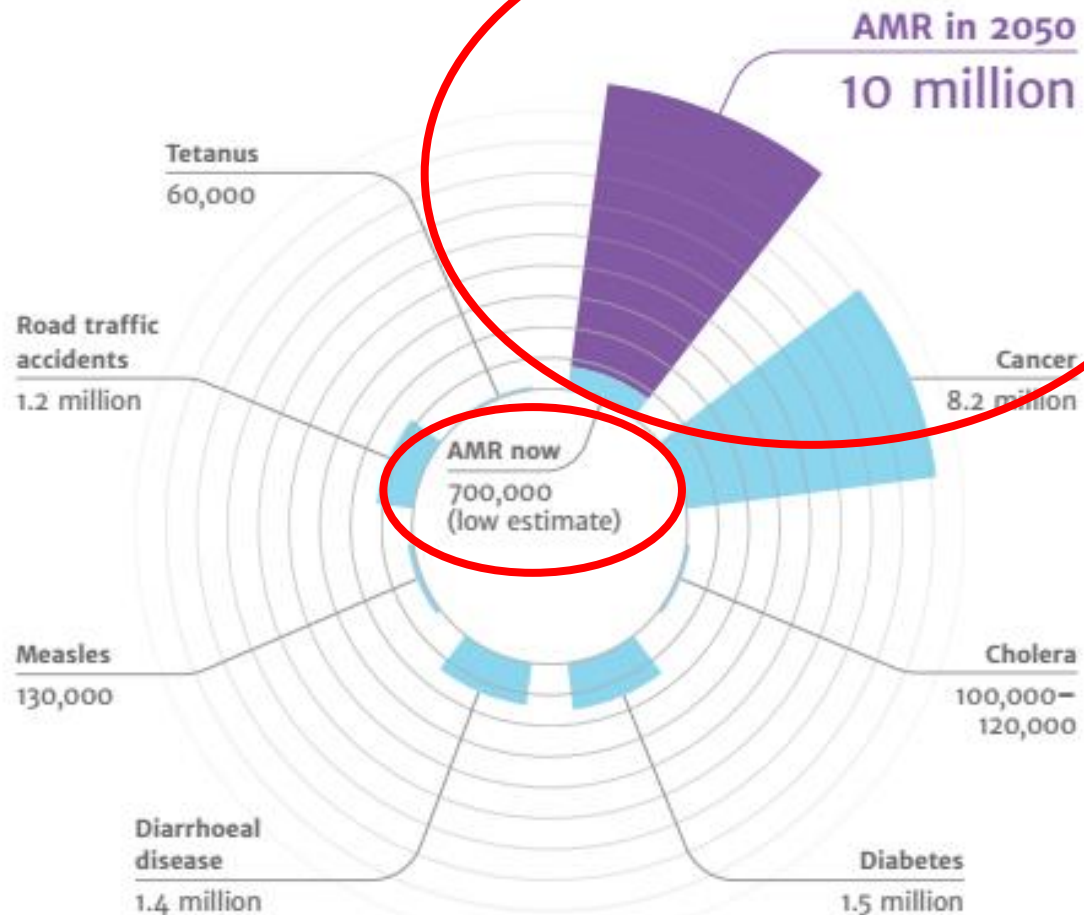
MAY 2016

Studio Review on Antimicrobial Resistance, condotto su richiesta del Premier britannico, David Cameron, da un team di ricercatori britannici diretti dall'economista **Jim O'Neill**, secondo il quale

“dobbiamo smettere di assumere gli antibiotici come se fossero caramelle. Se non risolviamo il problema, andremo incontro a tempi bui e moltissime persone moriranno”.

Tutto questo avrà anche un impatto finanziario, calcolato in **cento trilioni di dollari nel 2050**.

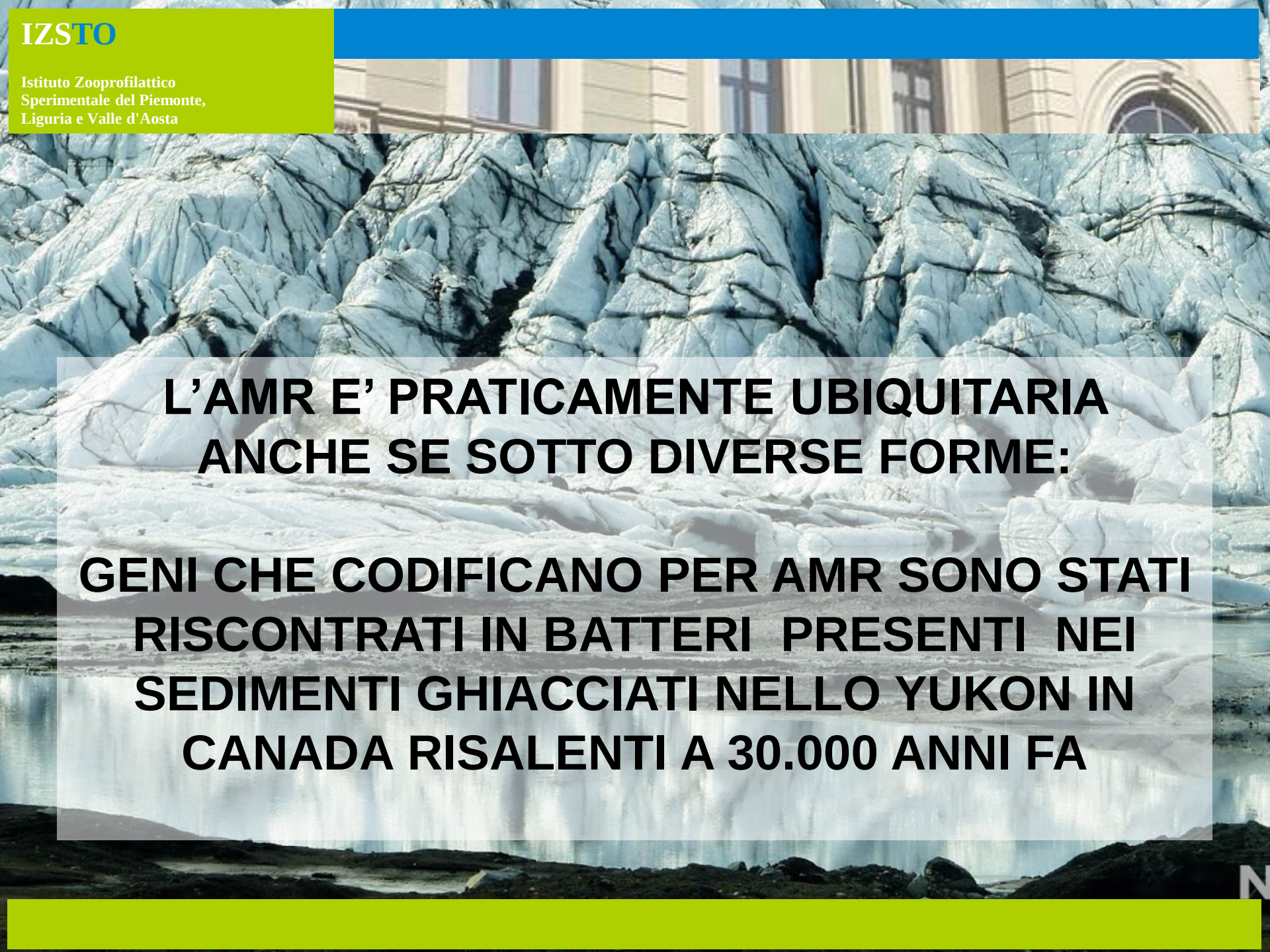
DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



**L'ANTIBIOTICORESISTENZA
NASCE NEL MOMENTO
IN CUI NASCE
L'ANTIBIOTICO**

**I MICRORGANISMI
ELABORANO RAPIDAMENTE
SISTEMI DI RESISTENZA
PER POTER SOPRAVVIVERE**

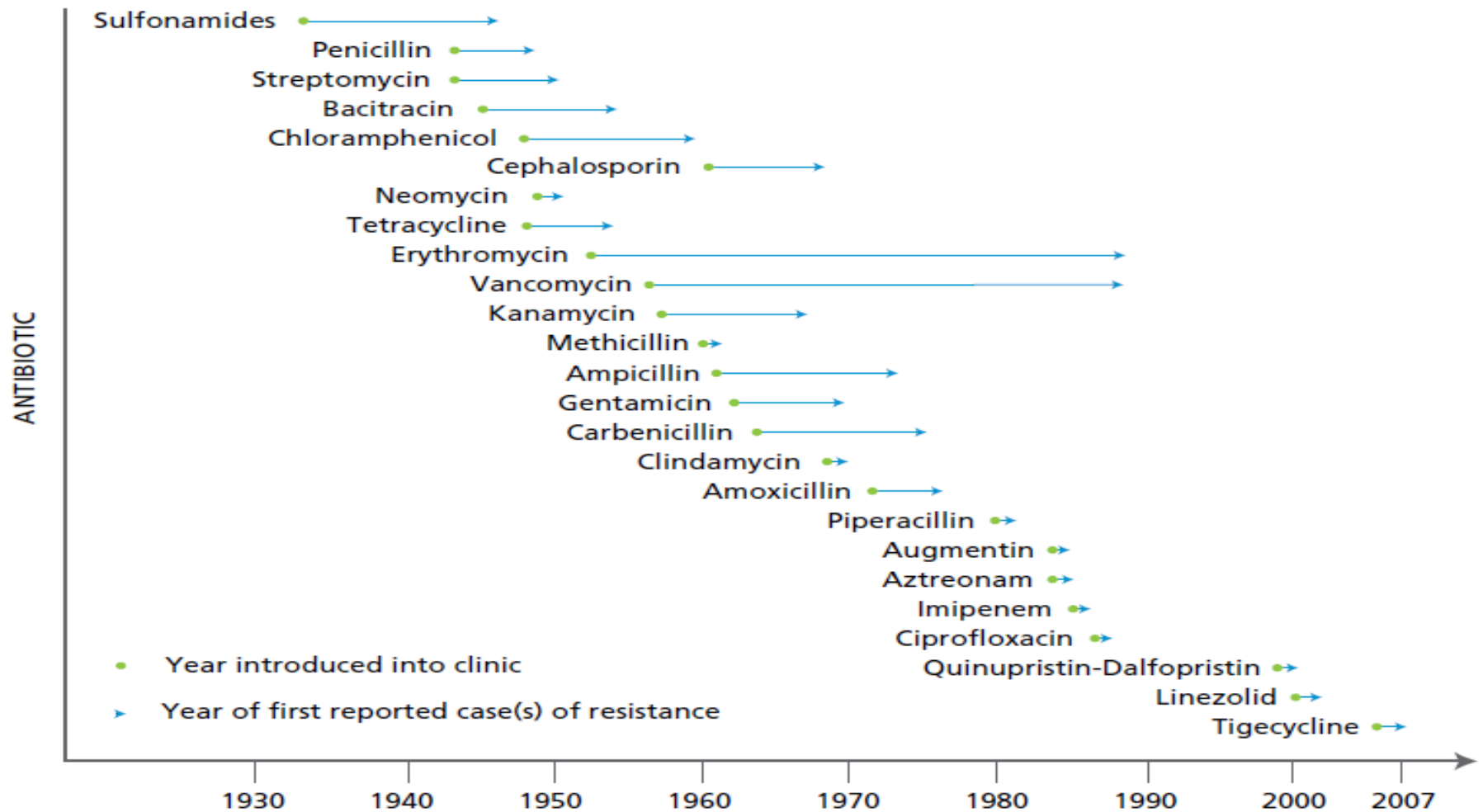




**L'AMR E' PRATICAMENTE UBIQUITARIA
ANCHE SE SOTTO DIVERSE FORME:**

**GENI CHE CODIFICANO PER AMR SONO STATI
RISCONTRATI IN BATTERI PRESENTI NEI
SEDIMENTI GHIACCIATI NELLO YUKON IN
CANADA RISALENTI A 30.000 ANNI FA**

Emergence of antibiotic resistance





13 MAY 2016 • VOL 352 ISSUE 6287

SCIENCE sciencemag.org

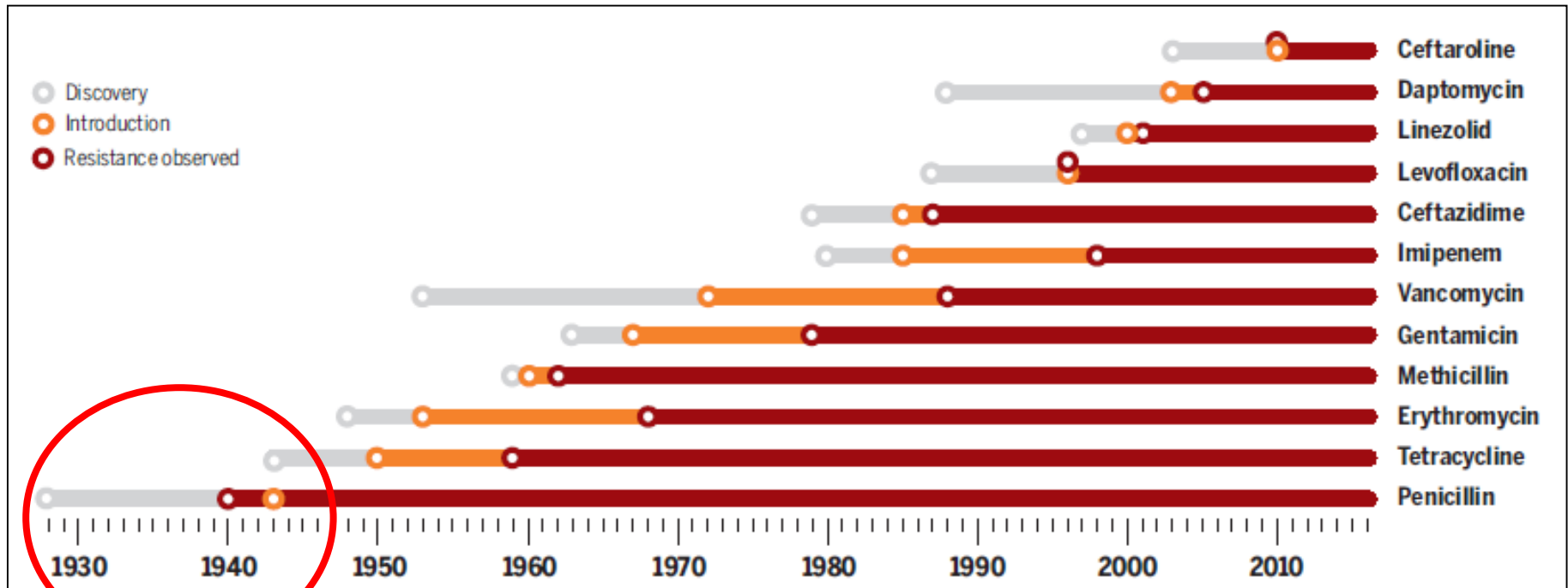


Andrew Read, left, has studied how Robert Woods and other doctors decide how and when to use antibiotics.

RESISTANCE FIGHTERS

Evolutionary biologists are challenging old dogmas about the way antibiotics should be used

By Kal Kupferschmidt



Nel 1939 già utilizzata negli ospedali militari



DISPUTA SU UTILIZZO CORRETTO E NECESSARIO DEGLI AM

**Fleming scopritore della penicillina G era
convinto di avere la risposta esatta e la spiego’
nel discorso di accettazione del Premio Nobel
nel 1945:**

“treat at high doses”

“avoid to use dangerous sublethal doses”



DISPUTA SU UTILIZZO CORRETTO E NECESSARIO DEGLI AM

Fleming usa una metafora:

“Mr. X ha mal di gola, compra della penicillina e si cura; guarisce ma non uccide tutti gli streptococchi perché usa una dose bassa abituandoli alla presenza del farmaco e a resistere....”



DISPUTA SU UTILIZZO CORRETTO E NECESSARIO DEGLI AM

Fleming usa una metafora:

“Nel frattempo Mr. X infetta Mrs.X che si ammala di polmonite e viene curata con dosi adeguate di penicillina, ma gli streptococchi sono diventati resistenti e il trattamento fallisce.

Mrs. X muore....”



DISPUTA SU UTILIZZO CORRETTO E NECESSARIO DEGLI AM

Fleming trae le sue conclusioni:

“Dosi alte uccidono il maggior numero di batteri rapidamente, meno se ne lasciano moltiplicare meno qualcuno di essi può sviluppare resistenza”

“dead bugs don't mutate”

FLEMING COMMITTE DEGLI ERRORI?



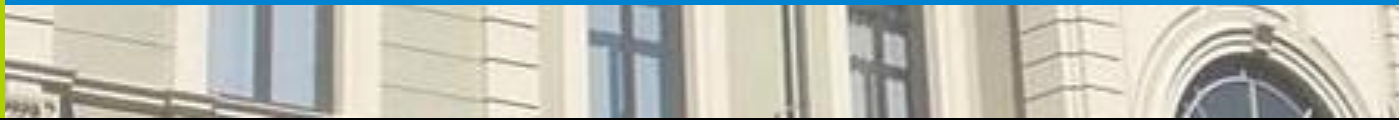
ERRORI CHE HA COMMESSO FLEMING

«Dead bugs don't mutate» → E' impossibile ucciderli tutti

Mr. X non avrebbe dovuto essere sottoposto a trattamento con AM per un mal di gola senza ulteriori accertamenti diagnostici

Dosaggi alti ma per un tempo sufficiente → le β -lattamine sono AM battericidi tempo dipendenti (mentre Fleming ragionava come se fossero degli AM di picco o concentrazione-dipendenti)

Esistono batteri naturalmente resistenti (soprattutto alle β -lattamine) come ad esempio cocci Gram + β -lattamasi produttori

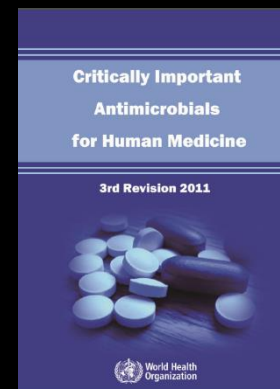
A 3D molecular model of a complex organic molecule, possibly a chemioantibiotic, rendered in green and blue. The molecule features a fused ring system with various functional groups, including a carbonyl group and a nitrogen-containing heterocycle. The model is set against a dark background.

NUOVE CLASSI DI CHEMIOANTIBIOTICI ?

**ESISTONO MOLECOLE
A SOLO USO
VETERINARIO**



**MA APPARTENGONO
A CLASSI DI FARMACI
AD USO UMANO**





Critically Important Antimicrobials for Human Medicine

3rd Revision 2011



**WORLD
HEALTH
ORGANIZATION**



World Health
Organization



Importanti (Important)
importanti per la medicina umana.

NITROFURANICI

NITROIMIDAZOLICI

POLIPETIDI CICLICI (bacitracina)

AMINOCICLITOLI (spectinomycin)



Altamente Importanti (Highly Important)
molto importanti per la medicina umana

AMDINOPENICILLINE

FENICOLI

CEFALOSPORINE DI 1 E 2 GENERAZIONE

LINCOSAMIDI

PENICILLINE (antistafilococciche)

PLEUROMUTILINE

STREPTOGRAMINE

SULFONAMIDI

TETRACICLINE

Criticamente Importanti (Critically Important)
fondamentale importanza per la medicina umana.

AMINOGLICOSIDI

CARBAPENEMI

CEFALOSPORINE DI 3 E 4 GENERAZIONE

ESTERI CICLICI

FLUORO/CHINOLONI

GLICOPEPTIDI

GLICILGLICINE

LIPOPEPTIDI

MACROLIDI

MONOBACTAMI

OXAZOLIDINONI

PENICILLINE (naturali-aminopenicilline-antipseudomonal)

PRIORITIZATION OF CRITICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS				
Drug name ⁺	1.1	1.2	2.1	Comments
Cephalosporins (3rd and 4th generation)	Yes	Yes	Yes	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available.
cefcape				(Application 1.2) High frequency of use in human medicine.
cefdirin				
cefditoren				(Application 2.1) Transmission of <i>Enterobacteriaceae</i> including <i>E. coli</i> and <i>Salmonella</i> spp. from non-human sources.
cefepime				
cefetamet				
cefixime				
cefmenoxime				
cefodizime				
cefoperazone				
cefoselis				
cefotaxime				
cefozopran				
cefpiramide				
cefprome				
cefpodoxime				
cefsulodin				
ceftaroline				
ceftazidime				
ceftizoxime				
ceftobiprole				
ceftibuten				
ceftriaxone				
latamoxef				
Veterinary use only:				
cefovecin				
cefquinome				
ceftiofur				
Cyclic esters	Yes	No	No	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available.
fosfomicin				

**CEFALOSPORINE
III E IV GENERAZIONE**

**Veterinary use only
Cefovecin
Cefquinome
Ceftiofur**

ESTERI CICLICI

PRIORITIZATION OF CRITICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS

Drug name [±]	1.1	1.2	2.1	Comments
Fluoro- and other quinolones	Yes	Yes	Yes	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available.
cinoxacin ciprofloxacin enoxacin fleroxacin flumequine garenoxacin gatifloxacin gemifloxacin grepafloxacin levofloxacin lomefloxacin moxifloxacin nalidixic acid norfloxacin ofloxacin oxolinic acid pazufloxacin pefloxacin pipemidic acid piromidic acid prulifloxacin rosoxacin rufloxacin sitafloxacin sparfloxacin temafloxacin trovafloxacin				(Application 1.2) High frequency of use in human medicine. (Application 2.1) Transmission of <i>Campylobacter</i> spp. and Enterobacteriaceae including <i>E. coli</i> and <i>Salmonella</i> spp. from non-human sources
<i>Veterinary use only:</i> danofloxacin difloxacin enrofloxacin ibafloxacin marbofloxacin orbifloxacin				

**CHINOLONI
FLUOROCHINOLONI**

Veterinary use only
Danofloxacin
Difloxacin
Enrofloxacin
Ibafloxacin
Marbofloxacin
Orbifloxacin

PRIORITIZATION OF CRITICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS

Drug name*	1.1	1.2	2.1	Comments
Macrolides and ketolides	Yes	Yes	Yes	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available.
azithromycin clarithromycin erythromycin dirithromycin flurithromycin josamycin midecamycin miocamycin oleandomycin rokitamycin roxithromycin spiramycin telithromycin troleandomycin				(Application 1.2) High frequency of use in human medicine. (Application 2.1) Transmission of <i>Campylobacter</i> spp. from non-human sources.
<i>Veterinary use only:</i> gamithromycin kitasamycin tildipirosin tilmicosin tulathromycin tylosin tylvalosin				
Monobactams	Yes	No	No	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available.
aztreonam carumonam				
Oxazolidinones	Yes	No	No	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available.
linezolid				

MACROLIDI

Veterinary use only
Gamitromicina
Kitasamicina
Tildipirosina
Tulatromicina
Tilosina
Tilvalosina

MONOBACTAMI

OXAZOLINIDONI

PRIORITIZATION OF CRITICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS

Drug name [†]	1.1	1.2	2.1	Comments
Glycopeptides dalbavancin oritavancin teicoplanin telavancin vancomycin <i>Veterinary use only:</i> avoparcin	Yes	Yes	Yes	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available. (Application 1.2) High frequency of use in human medicine. (Application 2.1) Transmission of vancomycin resistant enterococcus (VRE) has occurred in past when avoparcin was used in food animals.
Glycylcyclines tigecycline	Yes	No	No	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available.
Lipopeptides daptomycin	Yes	No	No	(Application 1.1) High absolute number of people affected by all diseases for which the antimicrobial is the sole/one of few therapies available.

GLICOPEPTIDI

**Veterinary use only
Avoparcina**

GLICILCLINE

LIPOPEPTIDI

Highest Priority Critically Important Antimicrobials MASSIMA PRIORITA'

Sono le classi di farmaci che rispondono a tutti i criteri ed alle priorità:

FLUOROCHINOLONI

Seleziona *Salmonella spp* - *E.coli* resistenti

CEFALOSPORINE 3 - 4 GENERAZIONE

Seleziona *Salmonella spp* - *E.coli* resistenti

MACROLIDI

Campylobacter spp → *Campylobacter jejuni*

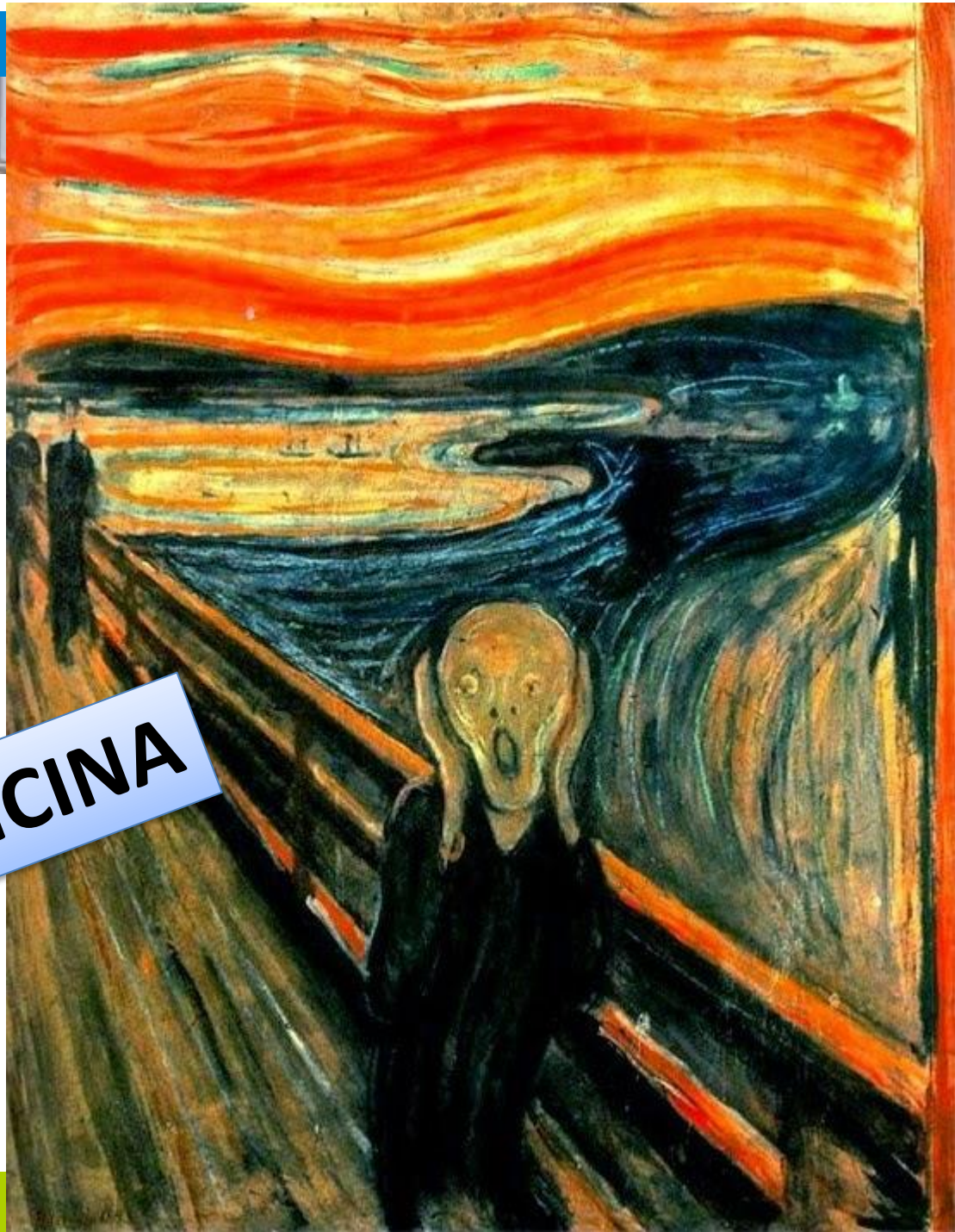
GLICOPEPTIDI

Enterococcus spp. glicopeptide-resistente
(*Enterococcus* vancomicina-resistente (VRE)
selezionato dall'uso di avoparcina come
promotore)



COLISTINA

SPECTINOMICINA



COLISTINA

La **Colistina** è dunque ora un **farmaco salvavita per l'uomo** e per tali ragioni viene attentamente monitorata nella sua efficacia dalla UE e fin dal 2010, l'EMA/CVMP periodicamente aggiorna i *referrals* del monitoraggio dando pareri che la Commissione trasforma in decisioni preve consultazioni.

Il 21/4/2015 con Decreto Ministeriale, il Ministero della Salute obbligava le società titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari contenenti "Colistina" da somministrare per via orale a presentare, con effetto immediato, la domanda di variazione delle autorizzazioni adeguandone la dicitura a quanto previsto dalla decisione 16/3/2015 emessa, come si legge nelle sue premesse, a seguito di un parere dell'EMA conseguente al referral del CVMP del 2014.

Da allora l'EMA/CVMP /CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ha emesso altri due successivi pareri (Referral Colistina in associazione - giugno 2016 e Referral Colistina - 27 luglio). Al primo referral è seguita la **decisione della Commissione del 14/7/2016** e suoi allegati, che ha determinato l'emanazione del Decreto Ministeriale pubblicato nella GURI il 25/8/2016 n° 117 del 25/7/2016 di **“revoca delle AIC dei medicinali veterinari contenenti “colistina” in associazione con altri agenti antimicrobici per somministrazione orale”**.

SPECTINOMICINA

Bruxelles, 22.8.2016
C(2016) 5494 final

DECISIONE DI ESECUZIONE DELLA COMMISSIONE

del 22.8.2016

relativa, nel quadro dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, alle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari contenenti un'associazione di lincomicina e spectinomina da somministrare per via orale a suini e/o pollame

(Testo rilevante ai fini del SEE)

ADDITIVI

ZINCO OSSIDO: l'EMA propone, ma ancora oggetto di valutazione, di vietarne l'uso terapeutico (colibacillosi post-svezzamento) o imporne una forte restrizione d'uso in quanto. Il problema dello zinco ossido e' il suo contributo alla selezione di MRSA che il suino puo' trasmettere all'uomo, in particolare il clone ST358 ma non solo.

RAME: L'EFSA propone modifiche ai livelli massimi di rame nei mangimi: riduzione per suinetti, bovini e vacche da latte. Il contenuto di rame nei mangimi completi per suinetti non deve superare i 25 mg/kg (una diminuzione rispetto ai precedenti 170 mg/kg) e in un mangime completo per vacche da latte e bovini i 30 mg/kg (attuali 35 mg/Kg).

Una riduzione di rame nei mangimi per suinetti ridurrebbe del 20% il rilascio di rame nell'ambiente tramite deiezioni, quindi ridurrebbe la resistenza agli antimicrobici nei suini e nell'ambiente perché alcuni studi indicano che la resistenza agli antimicrobici potrebbe essere connessa alla vicinanza genetica tra alcuni geni di resistenza agli antibiotici e alcuni geni di resistenza al rame.



AMBIENTE E AMR

Commissione UE verso lo stop ai farmaci con ZnO

Venerdì, 17 Febbraio 2017 16:17



Nel mirino i medicinali veterinari con ossido di zinco per via orale negare nuove AIC e revocare quelle rilasciate. Se ne sta discutendo riesame, sfavorevole, del rapporto rischi-benefici. Ripercussioni resistenze antimicrobiche. Circolare della DGSAF. La Direzione e dei Farmaci Veterinari spiega che l'eventuale diniego - disposto comunitario non ancora emanato- contemplerà un periodo di tre

necessario per permettere agli allevatori di adottare gli opportuni cambiamenti nella gestione degli allievi evitare un incremento degli episodi di diarrea post-svezzamento, assicurare il benessere animale e p antimicrobici.

Nelle more dell'adozione della decisione finale, la nota ministeriale -firmata il 15 febbraio dal Direttore trasmessa alle autorità e agli operatori del settore- riporta un elenco delle possibili misure da porre in e del trattamento della diarrea post-svezzamento nell'allevamento suinicolo, sia nelle strategie di ma programmi nutrizionali.

Rischi ambientali e di resistenze- L'applicazione sul terreno di letame proveniente da suini trattati, questi medicinali può costituire un problema ambientale significativo. Le misure di mitigazione del rischio controllare e prevenire l'accumulo continuo di zinco oltre che non attuabili in tutti gli allevamenti di cui

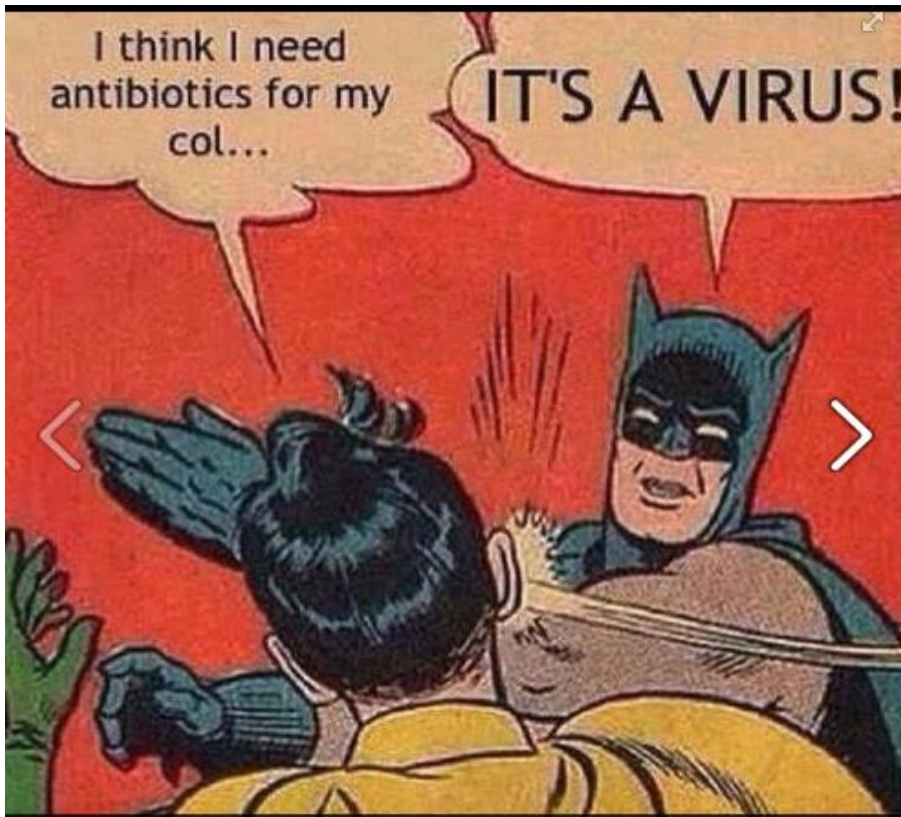
COSA VIENE RICHIESTO AL MEDICO?



**USO RAZIONALE DEI
CHEMIOANTIBIOTICI**



COSA VIENE RICHIESTO AL CITTADINO?



USO RAZIONALE DEI CHEMIOANTIBIOTICI



COSA VIENE RICHIESTO AL VETERINARIO?



USO RAZIONALE DEI CHEMIOANTIBIOTICI



USO DEGLI ANTIBIOTICI NEGLI ANIMALI

ANIMALI D'AFFEZIONE

(in genere cane, gatto, cavallo)

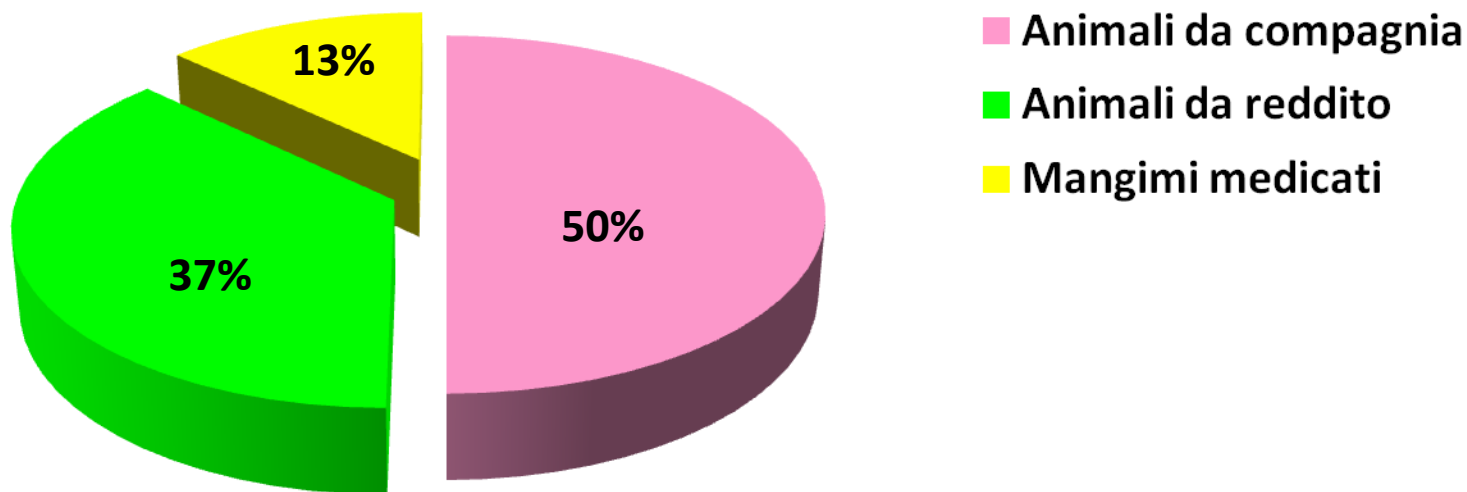


ZOOTECNIA

(animali che producono alimenti per l'uomo)



DATI DI VENDITA PROVENIENTI DAL SETTORE VETERINARIO



Spesa in Farmaci: Totale 591 milioni di €
Animali da compagnia: 295 milioni di € (50%)
Animali da reddito: 218 milioni di € (37%)
Premiscele per alimentosi: 78 milioni € (13%)

FONTE: AISA dati del 2015
(AISA Associazione Industrie Sanità Animale)



farmaco di elezione

la cascata per non-DPA

con un medicinale veterinario autorizzato in Italia per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione della stessa specie animale

con un medicinale autorizzato per l'uso umano

con un medicinale veterinario autorizzato in un altro Stato membro per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione della stessa specie animale

con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista







Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study

Vin

Ant

3,

19,

- La convivenza uomo-animale aumenta il rischio di passaggio uomo <-> animale d'affezione
- Condividono lo stesso ambiente di vita e sono esposti agli stessi patogeni

¹ Department of Veterinary Disease Biology, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen, Frederiksborg C, Denmark

Alarming Proportions of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Wound Samples from Companion Animals, Germany 2010–2012

Szilvia Vincze^{1*}, Ivonne Stamm², Peter A. Kopp², Julia Hermes³, Cornelia Adlhoch³, Torsten Semmler¹, Lothar H. Wieler¹, Antina Lübke-Becker¹, Birgit Walther¹

1 Institute of Microbiology and Epizootics, Veterinary Faculty, Free University Berlin, Germany, **2** Vet Med Labor GmbH, Division of IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Germany, **3** Department of Infectious Diseases Epidemiology, Robert Koch Institute, Berlin, Germany

Abstract

Staphylococcus (*S.*) *aureus* is an important cause of wound infections in companion animals, and infections with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) are of particular concern due to limited treatment options and their zoonotic potential. However, comparable epidemiological data on MRSA infections in dogs, cats and horses is scarce, also limiting the knowledge about possible links to MRSA isolates from human populations. To gain more knowledge about the occurrence and genotypic variation of MRSA among wound swabs of companion animal origin in Germany we performed a survey (2010–2012) including 5,229 samples from 1,170 veterinary practices. *S. aureus* was identified in 201 (5.8%) canine, 140 (12.2%) feline and 138 (22.8%) equine swabs from a total of 3,479 canine, 1,146 feline and 604 equine wounds, respectively. High MRSA rates were identified with 62.7%, 46.4% and 41.3% in *S. aureus* of canine, feline and equine origin, respectively. Further genotyping including *spa* typing and multilocus sequence typing (MLST) revealed a comparable distribution of *spa* types among canine and feline MRSA with CC22 (47.6%; 49.2%) and CC5 (30.2%; 29.2%) as predominant lineages followed by CC398 (13.5%; 7.7%) and CC8 (4.0%; 9.2%). In contrast, the majority of equine MRSA belonged to CC398 (87.7%). Our data highlight the importance of *S. aureus* and MRSA as a cause of wound infections, particularly in cats and horses in Germany. While “human-associated” MRSA lineages were most common in dogs and cats, a remarkable number of CC398-MRSA was detected in horses, indicating a replacement of CC8-MRSA as the predominant lineage within horses in Germany. These data enforce further longitudinal epidemiological approaches to examine the diversity and temporal relatedness of MRSA populations in humans and animals to assess probable sources of MRSA infections. This would enable a sound risk assessment and establishment of intervention strategies to limit the additional spread of MRSA.



RESEARCH ARTICLE

Emergence of a Clonal Lineage of Multidrug-Resistant ESBL-Producing *Salmonella* Infantis Transmitted from Broilers and Broiler Meat to Humans in Italy between 2011 and 2014

Alessia Franco¹, Pimlapas Leekitcharoenphon², Fabiola Feltrin¹, Patricia Alba¹, Gessica Cordaro¹, Manuela Iurescia¹, Rita Tolli¹, Mario D'Incau³, Monica Staffolani⁴, Elisabetta Di Giannatale⁵, Rene S. Hendriksen², Antonio Battisti^{1*}

1 Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana "M. Aleandri", National Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance, Via Appia Nuova 1411, 00178, Rome, Italy, **2** National Food Institute, Technical University of Denmark, WHO Collaborating Center for Antimicrobial Resistance in Food borne Pathogens, and European Union Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance, Kgs. Lyngby, Denmark, **3** Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna "Bruno Ubertini", Via Bianchi 9, 25124, Brescia, Italy, **4** Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Sezione di Macerata, Via dei Velini, 15, 62100, Macerata, Italy, **5** Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale", Via Campo Boario, 64100, Teramo, Italy



ZOOTECNIA

ANIMALI CHE PRODUCONO ALIMENTI PER L'UOMO

profilassi e metafilassi

sono scelte professionali importanti che richiedono da
parte del Medico Veterinario un attento controllo





Natura dei trattamenti

Trattamento curativo

il trattamento di un animale malato o di un gruppo di animali malati, in seguito alla diagnosi di una malattia o di un'infezione

Trattamento di controllo (Metafilassi)

il trattamento di un gruppo di animali, dopo che è stata diagnosticata una malattia clinica in una parte del gruppo, allo scopo di trattare gli animali clinicamente malati e di controllare la diffusione della malattia negli animali a stretto contatto e a rischio, che possono già essere infetti a livello subclinico; la presenza della malattia nel gruppo è accertata prima dell'utilizzo del medicinale

Trattamento preventivo (Profilassi)

il trattamento di un animale o di un gruppo di animali prima che si manifestino segni clinici di malattia, al fine di impedire l'insorgenza di una malattia o di un'infezione

TERAPIA ANTIMICROBICA

COSA VIENE RICHIESTO AL VETERINARIO?



USO RAZIONALE DEI CHEMIOANTIBIOTICI



TERAPIA ANTIBIOTICA

USO RAZIONALE DEI CHEMIOANTIBIOTICI:

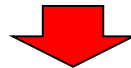
- DIAGNOSI CORRETTA**
- SPETTRO RISTRETTO E MIRATO**
- ANTIBIOGRAMMA (ISOLAMENTO)**
- PK-PD NOTE**
- RISPETTO INDICAZIONI E POSOLOGIA**

QUALE ANTIBIOTICO UTILIZZARE?

- 1) CRITERI CLINICI (primo e più comune approccio)**
- 2) CRITERI MICROBIOLOGICI (indicazione da isolamento e antibiogramma)**

QUALI VARIABILI INTERVENGONO?

- 1) FARMACOCINETICHE**
- 2) FARMACODINAMICHE**



CRITERI FARMACOLOGICI



TERAPIA ANTIMICROBICA

PARADOSSO FARMACOLOGICO:

- 1) Farmaco poco efficace ma in grado di raggiungere e penetrare facilmente il tessuto**
- 2) Farmaco altamente efficace ma che non è in grado di raggiungere o penetrare il tessuto**

GRAVE ERRORE TERAPEUTICO!!!



CRITERI FARMACOLOGICI



LEGAME FARMACO-PROTEICO

QUOTA LIBERA $\longleftrightarrow$ QUOTA LEGATA

SOLO LA QUOTA LIBERA E' BIODISPONIBILE



BIODISPONIBILITA'

RAPPRESENTA LA QUANTITA' DI FARMACO PRESENTE NEL SANGUE

DAL MOMENTO DELLA SOMINISTRAZIONE $\rightarrow \infty$



DISTRIBUZIONE

SI INTENDE x DISTRIBUZIONE IL PASSAGGIO DELLO XENOBIOTICO DAL SANGUE AI TESSUTI. (LIPOSOLUBILITA', PERFUSIONE DELL'ORGANO, LEGAME FARMACO-PROTEICO)



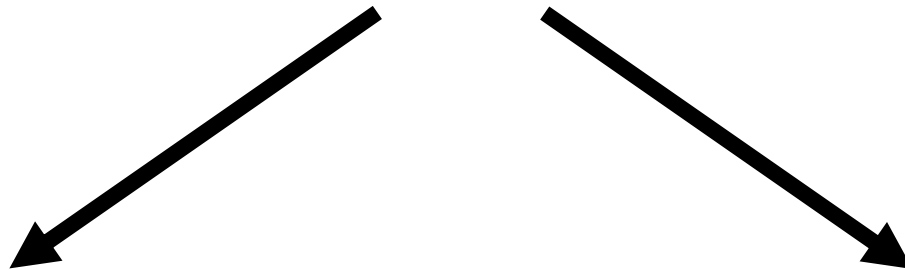
EFFICACIA SUI MICROORGANISMI



CRITERI FARMACOLOGICI

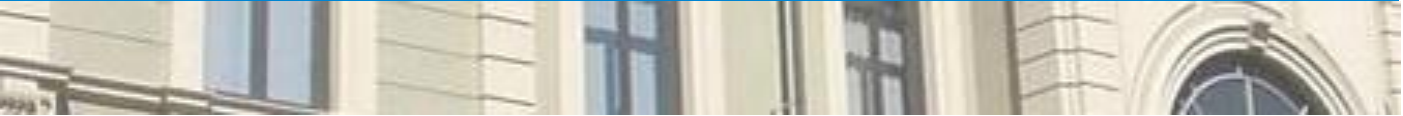
MECCANISMI D'AZIONE DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI

CONCETTO DI ANTIBIOTICO AD AZIONE:



**TEMPO
DIPENDENTE**

**CONCENTRAZIONE
DIPENDENTE**



MECCANISMI D'AZIONE DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI

AZIONE**GRUPPO****FARMACI****BATTERIOSTATICA
TEMPO-DIPENDENTE****FENICOLI
MACROLIDI
TETRACICLINE****FLF, TAF, CAF
TYL, TYLM, TLM
OTC, CTC, DXC****BATTERICIDA
PREVALENTEMENTE
TEMPO-DIPENDENTE****PENICILLINE
CEFALOSPORINE****BP, AMX, AMP
CFT, CFL, CFP****BATTERICIDA
PREVALENTEMENTE
CONCENTR-DIPEND
CON **PAE******CHINOLONI

AMINOGLICOSIDI****FLU, ENRF,
MARB, DANF

STM, KAN, GEN**



ASSOCIAZIONI

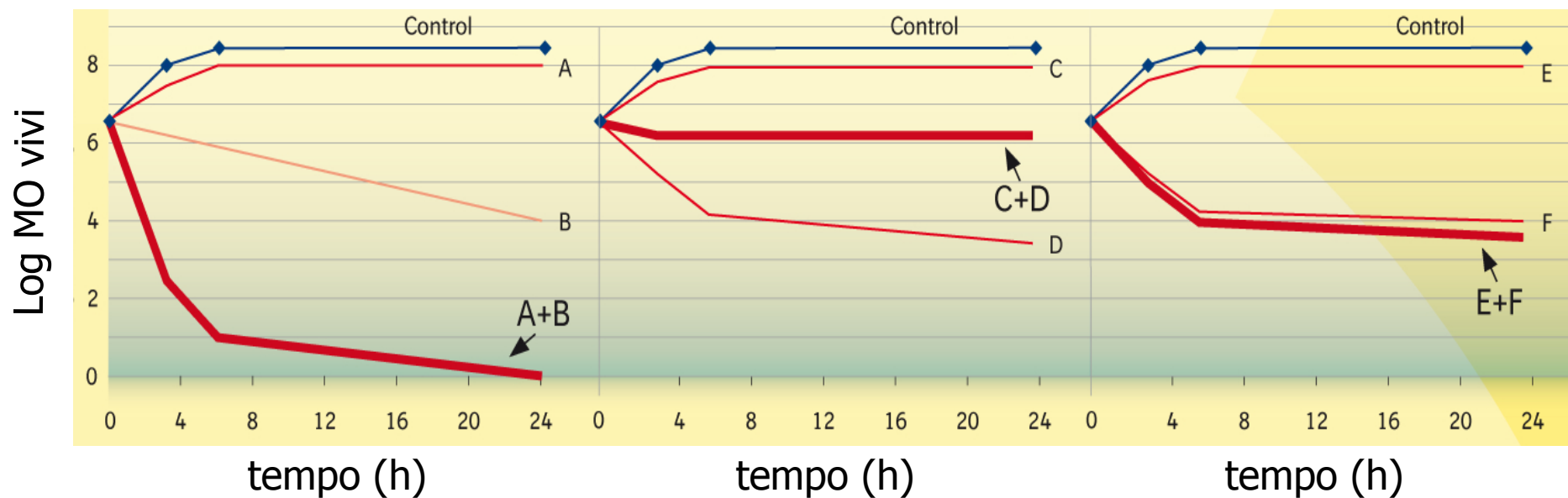
Perché associare due o più
Antibiotici?

RISULTATI DELL'ASSOCIAZIONE?

SINERGISMO

ANTAGONISMO

INDIFFERENZA



Associazioni	Effetto prevalente
Betalattamine + Aminoglicosidi	sinergismo
Amoxilillina + acido clavulanico	sinergismo
Sulfamidico + diaminopirimidina	sinergismo
Betalattamine + Fluorochinoloni	sinergismo/indifferenza
Betalattamine + fenicolo	antagonismo
Betalattamine + Tetracicline	antagonismo
Fluorochinoloni + fenicolo	antagonismo
Fluorochinoloni + Tetracicline	antagonismo

RESIDUI

Per LMR (o MRL) si intende:

**il limite massimo di residui di un
farmaco o di un suo metabolita di
cui è consentita la presenza in una
derrata di origine animale**

REG EU 37/2010 (2 allegati)

REG (CEE) 2377/1990 (allegati)

RESIDUI



**I residui di antibiotici negli alimenti,
scientificamente parlando,
rappresentano un rischio
significativamente
MENO IMPORTANTE
per l'uomo rispetto al rischio
correlato all'antibioticoresistenza**



SCIENZA E RICERCA

Resistenza agli antibiotici: pesticidi sotto accusa

22 APRILE 2015

Non è trascorso molto tempo da quando l'European Centre for Disease Prevention and Control ([Ecdc](#)) e l'Organizzazione mondiale della sanità ([Oms](#)) sottolineavano l'impatto che la resistenza agli antibiotici può avere sulla salute pubblica. In termini di aumento nei costi di assistenza sanitaria, di ricoveri ospedalieri

Sublethal Exposure to Commercial Formulations of the Herbicides Dicamba, 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid, and Glyphosate Cause Changes in Antibiotic Susceptibility in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium

Brigitta Kurenbach,^a Delphine Marjoshi,^a Carlos F. Amábile-Cuevas,^b Gayle C. Ferguson,^c William Godsoe,^d Paddy Gibson,^a Jack A. Heinemann^a

School of Biological Sciences, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand^a; Fundación Lusara, Mexico City, Mexico^b; Institute of Natural and Mathematical Sciences, Massey University, Palmerston North, New Zealand^c; Bio-Protection Centre, Lincoln University, Lincoln, New Zealand^d

UTILIZZO IN AGRICOLTURA

for toxicity but not for sublethal effects on microbes. Many biocides have a resistance phenotype. This can be due to either an increase in the expression of efflux pumps, or both. Exposures of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium to commercial formulations of three herbicides—dicamba (Kamba), 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), and glyphosate (Roundup)—were found to induce a changed response to antibiotics. Killing curves in the presence and absence of sublethal herbicide concentrations showed that the directions and the magnitudes of responses varied by herbicide, an-



Impatto Ambientale

La presenza di farmaci nell'ambiente è **ubiquitaria**: sono stati rilevati nel terreno, nelle acque di superficie (laghi e fiumi), in quelle sotterranee, nell'acqua potabile e nel letame.

Non esistono ancora elementi sufficienti per giudicare quale sia il vero impatto dei medicinali progettati per essere biologicamente attivi anche a basse concentrazioni, sul mondo naturale, batteri compresi.

I farmaci possono presentare:

- Tossicità su fauna e flora del terreno (es. mosca del letame deputata alla trasformazione del letame)
- Tossicità su fauna e flora acquatica (pesci, molluschi, crostacei,..alghe)



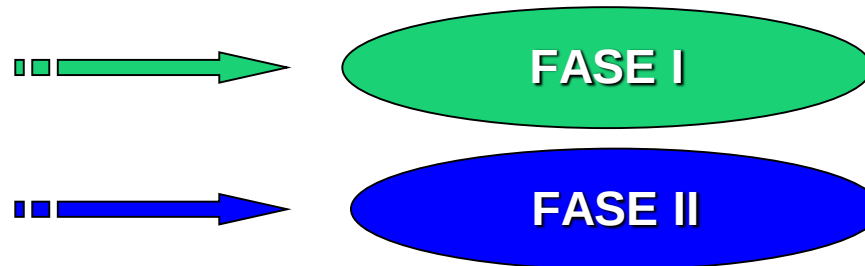
Impatto Ambientale

Introduzione di AMR sia per via diretta (contatto del farmaco con microrganismi del terreno e dell'acqua) **che indiretta** (emissione con le feci di batteri antibiotico-resistenti) **o trasferimento di resistenza** fra batteri patogeni e ambientali

Farmaco veterinario ed impatto ambientale

E' la valutazione dell'impatto del farmaco
sull'ambiente:

- del destino
- dell'esposizione
- degli effetti



•L'approccio è basato sulla definizione dei **Quozienti di Rischio**:

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC}$$

dove:

PEC = concentrazione ambientale prevista

PNEC = concentrazione ambientale senza effetto prevista



Farmaco umano ed impatto ambientale

A differenza della veterinaria, una valutazione dell'impatto ambientale è **obbligatoria solo per i farmaci autorizzati di recente**, mentre sono stati condotti solo pochi studi sulla maggior parte dei medicinali di uso comune commercializzati da anni... (es. ossitetraciclina, eritromicina, etc...)



Farmaco umano ed impatto ambientale

Una ricerca pubblicata sulla rivista “**Antimicrobial Agents and Chemotherapy**” ha mostrato in che **modo tracce di antibiotici**, come quelli che si trovano negli scarichi delle fognature, sono **sufficienti a permettere ai batteri di mantenere la resistenza agli antibiotici**. È un dato allarmante, le concentrazioni sono molto più basse di quanto si pensasse in precedenza e questo aiuta a spiegare perché la resistenza agli antibiotici è tanto tenace nell’ambiente naturale.



Antimicrobico Resistenza dal punto di vista ambientale riguarda:

- l'inquinamento dei terreni
- l'inquinamento delle acque potabili
- l'inquinamento delle acque di irrigazione
- l'inquinamento delle acque degli ecosistemi

Il tema ambientale dell'AMR è **globale**

E' un esempio per eccellenza di **One Health**



La SORVEGLIANZA è lo strumento con cui vediamo il fenomeno...





***Progetto seguito dall' EMA su richiesta della Commissione Europea
Approccio armonizzato alla raccolta dati sull'uso in EU degli antibiotici in
veterinaria***

ESVAC PROJECT

EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION

ESVAC I Pilot project (2009-2011)

**ESVAC II. Operational Phase: Collating overall sales data from all Member States
(2012- onwards) and on estimations per species**

**ESVAC III. Collating data on overall sales, estimates per species and
on actual usage of antimicrobials by animal species, production category, indication
etc (2013-onwards)**



VI REPORT ESVAC





Estimated PCU (in 1,000 tonnes) of the population of food-producing species (including horses), by country, for 2013

Time run: 27/10/2015 11:31:57

Country	Cattle	Pigs	Poultry	Sheep and goats	Fish	Rabbits	Horses	Total
Austria	436	380	76	35	0	0	30	957
Belgium	437	928	174	13	0	4	101	1,657
Bulgaria	140	65	43	104	0	0	50	401
Cyprus	21	50	11	29	0	0	2	113
Czech Republic	292	209	117	17	19	9	32	697
Denmark	406	1,776	121	2	43	0	70	2,418
Estonia	63	47	18	6	0	0	3	137
Finland	223	169	67	11	14	0	30	514
France	3,206	1,829	1,170	644	40	51	225	7,165
Germany	3,137	3,991	1,050	137	26	0	185	8,526
Hungary	151	295	165	103	19	7	24	763
Iceland	18	6	5	48	7	0	31	115
Ireland	1,057	261	85	293	36	0	30	1,762
Italy	1,669	971	691	592	201	31	217	4,372
Latvia	106	33	17	7	0	0	4	167
Lithuania	198	78	48	8	0	0	7	339
Luxembourg	37	11	0	0	0	0	2	51
Netherlands	1,047	1,473	393	95	46	3	169	3,226
Norway	225	128	74	101	1,247	0	14	1,789
Poland	1,447	1,327	926	18	0	0	89	3,806
Portugal	223	320	203	176	10	7	18	958
Slovakia	100	55	49	33	2	6	3	248
Slovenia	98	25	36	11	1	0	11	180
Spain	891	3,292	716	1,437	274	75	258	6,944
Sweden	304	202	85	48	12	0	145	796
United Kingdom	1,692	716	1,059	2,765	172	0	395	6,799
Total	17,627	18,637	7,397	6,733	2,169	193	2,144	54,901

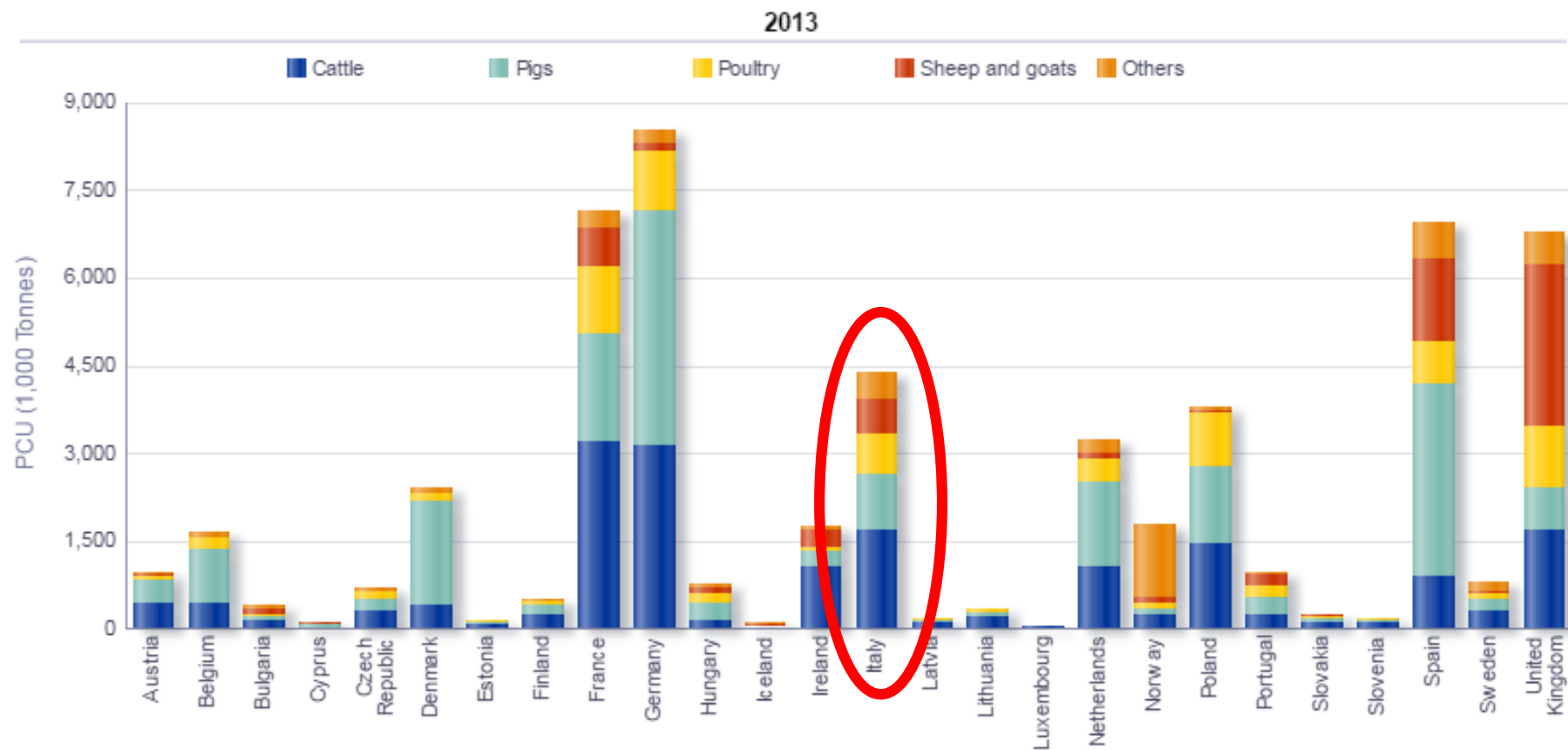
 Francia
 Germania
 Italia
 Olanda
 Polonia
 Spagna
 Inghilterra

[Refresh](#) - [Print](#)



PCU (in 1,000 tonnes) of the various food-producing animal species, including horses, by country, for 2013 and 2012

Time run: 27/10/2015 11:31:57



DATI ESVAC – RISULTATI MONITORAGGIO 2013

La [relazione dell'EMA](#) sugli antimicrobici ad uso veterinario in Europa, indicano **un calo del 8% medio** nei paesi partecipanti al progetto, dal 2011 ad oggi.



I dati dell'Italia indicano un calo dell'uso dell'antibiotico per uso veterinario dal 2011 al 2013
del 13% nel 2011
del 20% nel 2012
per arrivare ad un meno 29% nel 2013



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 June 2015
EMA/210691/2015
Veterinary Medicines Division

Technical units of measurement

The proposed technical units of measurement for reporting of the data in ESVAC by animal species are

- Weight of active ingredient
- DDDA
- DCDA

DDDy (Defined Daily Dosages of antibiotics per animal year)

Il DDD è da intendersi come un 'indice di rischio'. Indica per **quanti giorni** in un dato allevamento o popolazione di animali, in un dato periodo, la probabilità (%) che ogni animale presente sia sottoposto a trattamento con AM.

A fini di comparazione, deve riferirsi a un periodo di tempo uguale per tutti, convenzionalmente un anno (DDD/y)

DDDy = Il valore viene calcolato applicando la posologia Aic, secondo la seguente formula (**metodo olandese**).

$$\text{DDD/y} = \frac{\text{Sommatoria (Totale Mg del Pr. Attivo anno / Dose media per Kg da Aic)}}{\text{Numero capi mediamente presenti} * \text{Peso medio}}$$

UDDA "Used Daily Dose Animal"

Viene calcolato in base alla:

- Dose somministrata
- Durata del trattamento
- Numero e peso degli animali e durata del trattamento

Esempio: FARMACO 50 mg di p.a. / 100 ML = 1 mg/kg/die; usati 100 ML (5000 mg) per trattare 2 cavalli (1200 kg) per 3 gg; quindi: $UDDA = 5000 / (1200 \times 3) = 1,39$ (139%)

Rapporto UDDA/DDDa

Dividendo UDDA/DDDa si determina se la posologia somministrata è corretta. Viene considerato accettabile un margine del 20% rispetto alla posologia prescritta.

UDDA/DDDa > 1.2 = sovradosaggio

UDDA/DDDa > 0,8 ; < 1.2 = posologia corretta

UDDA/DDDa < 0.8 = sottodosaggio

RICETTA ELETTRONICA



FARMACOVIGILANZA



Ministero della Salute



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Take-home messages

***Gli antibiotici sono una
RISORSA NON RINNOVABILE***



***Gli antibiotici dovrebbero essere
l'ULTIMA linea di difesa,
NON la prima***

Take-home messages

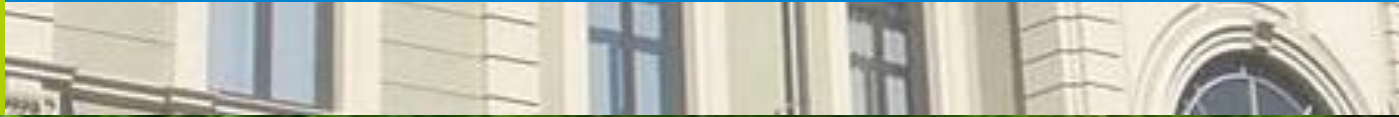


**DOBBIAMO RICONOSCERE CHE OGGI, NEL MONDO,
GLI AGENTI ZONOSICI FOODBORNE E NON,
SONO IN MAGGIORANZA
ANTIBIOTICORESISTENTI E SPESSO MULTI-R**

**E' NECESSARIO UNO SFORZO COMUNE
PER UN USO PIU' RAZIONALE**

RIDUZIONE DELLA QUANTITA' TOTALE UTILIZZATA

Take-home messages



BENESSERE ANIMALE

BIOSICUREZZA

PREVENZIONE

SISTEMA IMMUNITARIO

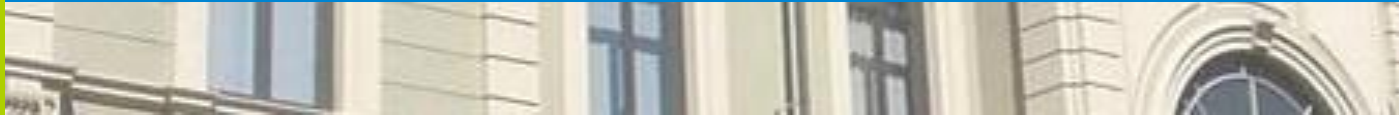
Take-home messages



Ed il prezzo dei prodotti??

Take-home messages





Meno possibile, solo quanto necessario

Grazie

Più li usiamo...meno li conserviamo