



ARCH-Vet

Rapporto

sulla vendita di antibiotici in medicina veterinaria

**e sul monitoraggio della resistenza agli antibiotici negli animali da reddito in
Svizzera**

Breve riassunto

2010

L'edizione integrale si trova online su:

<http://www.swissmedic.ch/archvet-d.asp>

Editore

Ufficio federale di veterinaria UFV
Schwarzenburgstrasse 155
3003 Berna

Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Hallerstrasse 7
3000 Berna 9

Autori

Sabina Büttner
Ufficio federale di veterinaria UFV
Monitoring / Sorveglianza delle epizootie e delle zoonosi
sabina.buettner@bvet.admin.ch

Olivier Flechtner
Swissmedic
Divisione Controllo del mercato dei medicinali
olivier.flechtner@swissmedic.ch

Cedric Müntener
Swissmedic
Divisione Sicurezza dei medicinali
cedric.muentener@swissmedic.ch

Gudrun Overesch
Centro per le zoonosi, le malattie animali di origine batterica e la resistenza agli antibiotici (ZOBA)
Università di Berna
Istituto di batteriologia veterinaria
gudrun.overesch@vetsuisse.unibe.ch

Indice

SINTESI	4
Vendita di antibiotici in medicina veterinaria	4
Resistenza agli antibiotici negli animali da reddito	4
In primo piano	6
Bibliografia	8

SINTESI

Vendita di antibiotici in medicina veterinaria

Con una diminuzione del 3.9 % rispetto all'anno precedente, per il 2010 si può nuovamente osservare un calo della quantità totale dei principi attivi venduti. Rispetto alla quota massima raggiunta finora nel 2008, si registra un calo delle quantità totali del 9,4 % (6 894 kg). Anche quest'anno l'ordine di classificazione degli antibiotici più venduti rimane invariato. I più venduti sono i sulfamidici, seguiti dalle tetracicline e dalle penicilline. Nel 2010 la percentuale delle premiscelate di medicinali rispetto alla quantità totale è stata del 67,4 % ed è quindi rimasta nel medesimo ordine di grandezza degli anni precedenti.

Nel 2010 la vendita dei fluorochinoloni, i preparati omologati esclusivamente per gli animali da compagnia, è aumentata rispetto all'anno precedente del 12 % dopo che negli anni precedenti era rimasta stabile.

Anche quest'anno si registra un continuo aumento, constatato già l'anno scorso, della vendita di cefalosporine. L'aumento è particolarmente evidente per i preparati destinati al trattamento delle mastiti durante la lattazione: nel 2010 si è venduto il 60 % in più di cefalosporine rispetto al 2006. Anche se le cefalosporine rappresentano in questo gruppo di preparati soltanto l'1,6 % della quantità venduta, questa cifra corrisponde al 16 % dei potenziali trattamenti.

Resistenza agli antibiotici negli animali da reddito

Per monitorare il grado di resistenza nei macelli, nel 2010 sono stati prelevati campioni dal pollame da ingrasso, da suini da ingrasso e vitelli e in seguito esaminati presso il Centro per le zoonosi, le malattie animali di origine batterica e la resistenza agli antibiotici (ZOBA).

Tab. 1: Programma di sorveglianza della resistenza agli antibiotici nel 2010

Tipo di campione	Numero di campioni	Germi esaminati	Numero di test alla resistenza
Tamponi cloacali di pollame da ingrasso	398 (pool di 5)	<i>Campylobacter</i> spp.	126
Tamponi cloacali di pollame da ingrasso	200 (pool di 5)	<i>E. coli</i>	183
Tamponi cloacali di pollame da ingrasso	219 (pool di 5)	Enterococchi	185
Tamponi cloacali di pollame da ingrasso	398 (pool di 5)	MRSA	0
Tamponi rettali di suini da ingrasso	296	<i>Campylobacter</i> spp.	192
Tamponi rettali di suini da ingrasso	201	<i>E. coli</i>	179
Tamponi rettali di suini da ingrasso	381	Enterococchi	138
Tamponi nasali di suini da ingrasso	392	MRSA	23
Tamponi rettali di vitelli da macello	245	<i>Campylobacter</i> spp.	37
Tamponi rettali di vitelli da macello	204	<i>E. coli</i>	184
Tamponi rettali di vitelli da macello	249	Enterococchi	134
Tamponi nasali di vitelli da macello	240	MRSA	5
Materiale clinico / tutte le specie animali	non applicabile	<i>Salmonella</i> spp.	105
Materiale clinico / tutte le specie animali	non applicabile	<i>S. Typhimurium</i> incl. la variante monofasica	47
Materiale clinico / tutte le specie animali	non applicabile	<i>S. Enteritidis</i>	14

Dato che nell'effettivo di animali in Svizzera le salmonelle si verificano soltanto raramente, si è deciso di non effettuare un monitoraggio attivo di questo tipo di batterio. Tuttavia, tutte le salmonelle presenti nel materiale clinico sottoposto allo ZOBA nell'ambito della sua funzione di riferimento sono state sottoposte ad esami sulla resistenza. In questo rapporto sono riassunti anche i relativi risultati concernenti gli uccelli, i bovini e i suini.

Resistenza nel caso di agenti patogeni provenienti da animali sani

Nel caso del *Campylobacter* spp. presente in tutte e tre le specie animali esaminate sono stati registrati elevati tassi di resistenza ai (fluoro)chinoloni e alle tetracicline. Nei suini e nei vitelli gli isolati di *C. coli* hanno inoltre registrato una presenza estremamente elevata di resistenze alla streptomina. Comparando la situazione negli ultimi anni in merito a *C. jejuni* e *C. coli* presenti nel pollame da ingrasso, si nota che le resistenze a questi principi attivi sono in aumento. Questa evoluzione desta preoccupazioni, poiché i fluorochinoloni appartengono alle classi di antibiotici più importanti, sia per la medicina veterinaria che umana.

Nei 392 campioni di tamponi nasali di suini da ingrasso sono stati individuati 23 casi di stafilococchi aurei meticillino-resistenti (MRSA). Ciò significa che in Svizzera la presenza di MRSA nei suini da ingrasso rispetto all'anno precedente è aumentata in modo significativo passando dal 2,2 % al 5,9 %. In base ad approfonditi esami biomolecolari si è potuto dimostrare che l'aumento è dovuto alla propagazione di due linee clonali: una di queste è molto diffusa in Europa e l'altra è una linea specifica presente nella popolazione di suini in Svizzera (Overesch, 2011). Nei vitelli si è registrata una modesta presenza di MRSA (2,1 %), nel pollame da ingrasso non sono stati individuati campioni positivi per MRSA. Rispetto agli altri Paesi europei la prevalenza di MRSA nell'effettivo svizzero di animali è ancora esigua e il rischio di trasmissione dagli animali all'uomo è considerato piuttosto basso. Ciononostante è importante continuare a sorvegliare la situazione soprattutto nei suini da ingrasso.

Resistenza nei batteri indicatori presenti negli animali sani

Le resistenze negli *E. coli* non patogeni presenti negli animali da reddito svizzeri sono molto diffuse. Rispetto agli anni precedenti la situazione di resistenza non è cambiata in modo significativo. Sono stati registrati tassi di resistenza da elevati a molto elevati al sulfametossazolo, alla streptomina, alla tetraciclina e all'ampicillina. I sulfamidici, le tetracicline e le penicilline sono antibiotici largamente impiegati in medicina veterinaria. Nel pollame da ingrasso sono state individuate frequenti resistenze ai fluorochinoloni. Nel trattamento di malattie batteriche nei polli da ingrasso si impiegano in oltre il 70 % dei casi i fluorochinoloni (ARCH-Vet, 2009). Per la prima volta, nell'ambito del monitoraggio della resistenza, è stato possibile isolare due *E. coli* dai polli da ingrasso, che producono beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e che sono dunque resistenti a tutte le penicilline e cefalosporine. Dato che queste resistenze rivestono un'importanza notevole in medicina umana, in futuro la loro presenza deve continuare a essere sorvegliata e mediante esami genetico-molecolari deve essere esaminato in modo più approfondito il loro rapporto con i geni resistenti codificanti l'ESBL nell'essere umano.

Anche negli enterococchi sono state spesso trovate resistenze. Nel caso di *E. faecalis* ed *E. faecium* in tutte e tre le specie animali sono stati registrati tassi di resistenza da molto elevati a estremamente elevati alla neomicina e alla bacitracina. Parimenti molto elevati sono risultati i tassi di resistenza alla tetraciclina in *E. faecalis* e alla quinupristina-dalfopristina in *E. faecium*. In entrambi i germi e in tutte e tre le specie animali sono stati rilevati elevati tassi di resistenza alla eritromicina. Nell'anno in rassegna non sono stati trovati enterococchi vancomicina-resistenti.

Resistenze nel caso delle salmonelle nel materiale clinico

Come negli scorsi anni i ceppi di *S. Typhimurium* hanno mostrato più resistenze rispetto ai ceppi di *S. Enteritidis*. Rispetto agli scorsi anni i tassi di resistenza più elevati di *S. Typhimurium* sono da ricondurre al fatto che anche il ceppo monofasico 4,12:i- è annoverato tra le *S. Typhimurium* e che questo ceppo spesso presenta multiresistenze.

In primo piano

La pubblicazione comune dei dati sulla vendita degli antibiotici in medicina veterinaria e sulla resistenza agli antibiotici negli animali da reddito permette di mettere in relazione i valori osservati con le evoluzioni. È tuttavia possibile trarre conclusioni definitive solo in misura limitata, poiché le statistiche sulla vendita non permettono stime precise dei principi attivi effettivamente impiegati nelle diverse specie animali e lo sviluppo delle resistenze, inoltre, può essere talvolta valutato soltanto sulla base di pochi isolati o su un breve periodo di osservazione. Qui di seguito si discuteranno i risultati più significativi di entrambe le categorie.

Sviluppo delle resistenze nel caso degli agenti patogeni

La situazione delle resistenze negli agenti patogeni e nei batteri indicatori degli animali da reddito svizzeri è rimasta, per la maggior parte degli antibiotici, pressoché invariata negli ultimi anni. Le resistenze ai fluorochinoloni sono tuttavolta lievemente aumentate. I fluorochinoloni sono considerati sia in medicina veterinaria sia in medicina umana importanti antibiotici di riserva.

Inoltre, lo scorso anno è stato osservato un aumento della prevalenza di MRSA nell'effettivo di suini in Svizzera (Overesch, 2011). Questi ceppi sono resistenti a tutti gli antibiotici beta-lattamici e spesso anche a diversi altri gruppi di principi attivi, come ad esempio alle tetracicline. I ceppi di MRSA, importanti in medicina veterinaria, svolgono un ruolo fondamentale soprattutto negli esseri umani che sono a contatto con animali da reddito. Per questo motivo, anche le persone possono fungere da portatrici di MRSA e causare una (re)infezione degli animali. Le strategie di lotta contro la resistenza agli antibiotici sono in queste situazioni spesso controproducenti, dato che questi germi sono di frequente multiresistenti. Pertanto, si devono consolidare e favorire le misure d'igiene, poiché l'impiego di antibiotici può immediatamente comportare una selezione dei germi resistenti.

Cefalosporine ed ESBL

Nel periodo tra il 2006 e il 2010 le cefalosporine sono stati gli unici principi attivi che hanno registrato un costante aumento, soprattutto quelli di terza e quarta generazione. Per alcuni principi attivi di questi gruppi sono previste elevate concentrazioni massime nelle derrate alimentari e quindi termini di attesa molto brevi, in particolare per il latte delle mucche sottoposte a trattamento. Questo svolge un ruolo importante nella scelta del preparato (Pokludova, 2009). Le cefalosporine di terza e quarta generazione appartengono, sia in medicina umana che veterinaria, ai principali gruppi di principi attivi. Alla luce di queste considerazioni, già nel 2007 Collignon e Aarestup hanno criticato le elevate concentrazioni massime omologate. Essi hanno insinuato il dubbio che questi preparati siano stati impiegati al posto di altri principi attivi visti i loro brevi termini di attesa.

Le cefalosporine, in quanto antibiotici beta-lattamici, rientrano nella selezione delle beta-lattamasi a spettro esteso (extended spectrum beta-lactamases, in breve: ESBL). Anche se tutti gli antibiotici del gruppo di beta-lattamici esercitano una pressione di selezione, quella esercitata dalle cefalosporine di nuova generazione è maggiore (Cavaco, 2008). Inoltre, gli stessi autori hanno dimostrato che l'effetto selettivo viene mantenuto anche dopo il previsto termine di attesa.

Negli ultimi anni, i ceppi che producono ESBL hanno causato sempre più spesso problemi in medicina umana. In Svizzera sono stati rilevati per la prima volta, nell'ambito della messa in evidenza di routine di *E. coli* per il monitoraggio del grado di resistenza, *E. coli* che producono ESBL nel pollame da ingrasso. Da uno studio condotto sui suini da macello e sui vitelli è emerso inoltre, mediante prova selettiva, che rispettivamente il 15 % e il 17 % dei campioni di feci esaminati contengono germi che producono ESBL (Geser, 2011). La prevalenza della resistenza è soltanto parzialmente significativa, dato che i ceppi resistenti o i loro elementi genetici mobili possono essere trasmessi ad altri individui. In tal modo accresce il rischio di selezione in caso di impiego di antibiotici. Horton et al. hanno fatto notare questa circostanza a proposito dell'ESBL rilevata negli animali da reddito (Horton, 2011). Nel loro studio hanno potuto dimostrare valori mediani bassi per la prevalenza di *E. coli* che sviluppano ESBL nei bovini (0,013 %), nel pollame (0.0197 %) o nei suini (0.121 %), tuttavia hanno fatto anche notare che nella valutazione dei rischi di una propagazione delle resistenze occorre maggiormente tener conto del numero assoluto di germi ESBL-positivi.

Non è stato ancora chiarito il ruolo che svolgono gli animali da reddito in qualità di serbatoi per i germi che producono ESBL. Una trasmissione diretta delle resistenze che passa dal pollame alla carne venduta e poi all'uomo è stata ad esempio supposta nei Paesi Bassi in base alla genotipizzazione dei plasmidi (Leverstein-van Hall, 2011). Con la cefotaxima (una cefalosporina di terza generazione) è stata dimostrata in vitro la trasmissione orizzontale dei geni ESBL tra gli isolati di *E. coli* del pollame e dell'uomo (Smet, 2010).

Dato che queste resistenze rivestono una grande importanza dal punto di vista della medicina umana, tale sviluppo deve continuare a essere oggetto di sorveglianza sia nell'ambito del monitoraggio del grado di resistenza sia nell'ambito della vendita degli antibiotici.

Le cefalosporine sono sempre più spesso immesse in commercio mediante preparati destinati alla somministrazione intramammaria. Anche in questo caso si conferma il trend osservato negli ultimi anni. Come menzionato nello scorso rapporto (ARCH-Vet, 2009) fino ad ora non sono stati esaminati campioni di latte riguardo alle resistenze nell'ambito del monitoraggio. Anche la situazione di resistenza negli agenti patogeni della mastite non viene registrata a intervalli regolari, motivo per cui non è chiaro se questo sviluppo sia connesso con l'aumento delle resistenze in questi agenti o con altri germi classificati come non patogeni primari. Da uno studio condotto in Italia è risultato, tuttavia, che 9 su 140 isolati di *Klebsiella* da mastiti cliniche sono resistenti al ceftiofur (Locatelli, 2010). Soltanto uno di questi isolati è stato chiaramente individuato come produttore di ESBL. Uno studio condotto nella Repubblica Ceca ha dimostrato una correlazione tra l'impiego di cefalosporine di nuova generazione (terza e quarta) e la prevalenza di ESBL (Dolejska, 2011). Occorre pertanto nuovamente sottolineare che è importante effettuare una sorveglianza sistematica dello sviluppo delle resistenze nei germi che vengono isolati dal latte, affinché possa essere messa in correlazione con lo sviluppo del volume delle vendite. Nel 2011, nell'ambito di uno studio pilota, è stata analizzata per la prima volta la situazione di resistenza in germi selezionati provenienti dal latte di cisterna.

Bibliografia

- ARCH-Vet 2009: Rapporto sullo smercio di antibiotici nella medicina veterinaria e sul monitoraggio della resistenza agli antibiotici negli animali da reddito in Svizzera. Swissmedic / UFV, 2010.
- Cavaco LM, Abatih E, Aarestrup FM, Guardabassi L. Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008, 52: 3612–3616.
- Collignon P, Aarestrup, FM. Extended-spectrum beta-lactamases, food, and cephalosporin use in food animals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007, 44: 1391-2. doi: 10.1086/516612.
- Dolejska M, Jurcickova Z, Literak I, Pokludova L, Bures J, Hera A, Kohoutova L, Smola J, Cizek A. IncN plasmids carrying bla CTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates on a dairy farm. *Vet Microbiol.* 2011, 149: 513–516.
- Geser N, Stephan R, Kuhnert P, Zbinden R, Kaeppli U., Cernela N, Haechler H. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* in swine and cattle at slaughter in Switzerland. *Journal of Food Protection,* 2011, 74, 446-449.
- Horton RA, Randall LP, Snary EL, Cockrem H, Lotz S, Wearing H, Duncan D, Rabie A, McLaren I, Watson E, La Ragione RM, Coldham NG. Fecal Carriage and Shedding Density of CTX-M Extended-Spectrum {beta}-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Cattle, Chickens, and Pigs: Implications for Environmental Contamination and Food Production. 2011, *Appl Environ Microbiol* 77: 3715-3719.
- Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJM, Mevius DJ, and National ESBL surveillance group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect.* 2011, 17: 873–880.
- Locatelli C, Scaccabarozzi L, Pisoni G, Moroni P. CTX-M1 ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* isolated from cases of bovine mastitis. *J Clin Microbiol.* 2010, 48: 3822–3823.
- Overesch G, Büttner S, Rossano A, Perreten V. The increase of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and the presence of an unusual sequence type ST49 in slaughter pigs in Switzerland, 2011. *BMC Veterinary Research* (in press).
- Pokludova L, Bures J, Hera A. Evaluation of the sales data of “prudent use” antimicrobials contained in veterinary medicinal products in the Czech Republic, trends and perspectives. 2009, *J. vet. Pharmacol. Therap.* 32 (Suppl. 1): 1340
- Smet A, Rasschaert G, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Butaye P, Catry B, Haesebrouck F, Herman L, Heyndrickx M: In situ ESBL conjugation from avian to human *Escherichia coli* during cefotaxime administration. *Journal of Applied Microbiology.* 2010, 110: 541–549.