Sala M.[1,2], Malandrocco L.[3,2] Binkin N.[3], Battisti A.[1]

[1]Osservatorio Epidemiologico e SIS - Centro di Referenza per l'Antibioticoresistenza-IstitutoZooprofilattico Sperimentale Lazio e Toscana
[2]Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata, CNESPS, Istituto Superiore di Sanità
[3]ASL Roma/D - Ospedale Veterinario

USO PRUDENTE DEGLI ANTIBIOTICI NELLA CLINICA DEI PICCOLI ANIMALI: UN'INDAGINE TRASVERSALE SUI COMPORTAMENTI E SULLA PERCEZIONE DEL RISCHIO ANTIBIOTICORESISTENZA

INTRODUZIONE

L'utilizzo degli antibiotici ha subito nel corso degli ultimi decenni una larga diffusione in vari settori delle attività umane (medico, zootecnico, agrario) favorendo un'ampia "esposizione" ambientale a queste sostanze. Come risultato della notevole pressione selettiva sulla popolazione microbica, il fenomeno della resistenza ha subito una crescente diffusione, raggiungendo proporzioni tali da rappresentare, secondo gli organismi sanitari internazionali, un vero e proprio problema prioritario di sanità pubblica.

In medicina veterinaria gli antimicrobici vengono utilizzati ampiamente sia nella pratica clinica, per la cura di specifiche patologie degli animali, sia a scopo auxinico nei confronti di patologie correlate al management dell'allevamento intensivo (Patologie condizionate). Nonostante le conoscenze sino ad oggi acquisite, risulta assai problematico poter definire su base sistematica l'impatto delle antibioticoresistenze nella clinica veterinaria e sul benessere animale, soprattutto a causa della carenza di una sorveglianza continua del fenomeno. L'incidenza delle antibioticoresistenze nella clinica dei piccoli animali è poco indagata, nonstante siano noti casi di resistenze multiple a diverse molecole di ultima generazione (fluorochinolonici, acido clavulanico-amoxicillina, cefalosporine di III generazione, aminosidi di III generazione) in E. coli Staphylococcus sp., Pseudomonas sp. e Proteus sp isolati da cani e gatti.[1,2,3]

Le raccomandazioni espresse a più riprese da WHO[4] e dalla Comunità Europea[5] indicano l'urgenza di strategie volte al contenimento delle antibioticoresistenze attraverso il rispetto di principi di uso prudente degli antibiotici. In particolare, la Comunità Europea considera prioritario implementare la quantità e la qualità delle informazioni disponibili sull'uso effettivo degli antibiotici per la valutazione di ogni futura proposta di intervento in risposta al problema.

Al fine di conoscere la realtà italiana sulla propensione all'uso degli antibiotici negli animali da compagnia è stata condotta un indagine trasversale nel corso dell'anno 2005 tra i veterinari operanti nella clinica dei cani, iscritti alle due principali società scientifiche nazionali: AIVPA e SCIVAC.

Gli obiettivi specifici dell'indagine sono di seguito riportati:

- valutare la percezione del problema antibiotico-resistenza nei veterinari liberi professionisti che operano nella clinica dei piccoli animali;
- valutare le attuali attitudini all'uso di antibiotici nel trattamento di 3 gruppi principali di patologie nella

Ehi! È arrivata l'ora di *FORTEKOR® Flavour*

Con *FORTEKOR® Flavour*
ora la compliance è ancora più semplice!

- grazie alla nuova formulazione appetibile
- grazie alla nuova confezione da 28 compresse

Prendi di più dalla vita con
FORTEKOR® Flavour

NUOVO

NOVARTIS
ANIMAL HEALTH

Novartis Animal Health S.p.A. - L.go U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)
www.saluteanimale.novartis.it
Fortekor contiene benazepril.
Fortekor è un marchio registrato da Novartis AG, Basilea, Svizzera.
© 2006 Novartis Animal Health Inc., Basilea, Svizzera.

specie canina e conformità coi principi dell'uso prudente;
- identificare i parametri qualitativi associati alle pratiche conformi o non conformi alle linee guida dell'uso prudente.

MATERIALI E METODI

Dalle liste di iscritti alle 2 società scientifiche (N= 7.437) sono stati selezionati 200 candidati mediante campionamento casuale semplice. I veterinari estratti sono stati intervistati telefonicamente, da giugno a dicembre 2005, sulla base di un questionario strutturato per la raccolta di risposte inerenti:
- anagrafica, volume di attività, tipologia di struttura e ubicazione;
- molecole di I e II scelta e associazioni antibiotiche di I scelta usate nella terapia di forme gastroenteriche (GAS), piodermiti generalizzate (PIO) e infezioni tratto urinario terminale (UTI) nel cane;
- uso del laboratorio per diagnosi e antibiogramma per le patologie sopra riportate;
- aggiornamento e formazione:
- percezione del problema antibioticoresistenza;
- bisogni formativi.

Sono stati considerati solo veterinari liberi professionisti operanti nella clinica dei piccoli animali.
I dati relativi alle risposte fornite sono stati informatizzati ed analizzati con EpiInfo 2004 (versione 3.3).
Sulla base delle risposte fornite dagli intervistati sono stati definiti i profili di percezione del problema antibioticoresistenza e di aderenza ai principi di uso prudente degli antibiotici. Quest'ultimo viene descritto dai seguenti parametri:
- frequenza di utilizzo del laboratorio per diagnosi ("sempre" o "spesso");
- frequenza di terapia empirica in attesa delle risposte di laboratorio ("qualche volta" o "raramente" o "mai");
- frequenza delle visite di controllo ("sempre" o "spesso");
- propensione all'utilizzo di molecole non di nuova generazione.

È stato, inoltre, considerato conforme ai principi di uso prudente l'uso di antibiotici "sempre" o "spesso" in attesa degli esiti di laboratorio se le molecole impiegate non erano di ultima generazione.
L'effetto delle variabili di esposizione sopracitate sull'outcome "uso prudente" è stato valutato mediante regressione logistica multivariata, adottando procedure di controllo delle variabili interagenti e confondenti sulle associazioni osservate. Per la selezione dei modelli di regressione in grado di fornire la migliore proporzione di varianza spiegata, in presenza di una associazione significativa con l'outcome, è stata utilizzata una procedura di progressiva eliminazione delle variabili dal modello esteso ("back-yard procedure").

RISULTATI

Centoquarantuno veterinari su 200 estratti sono stati inclusi nell'indagine, 12 hanno rifiutato l'intervista e sono stati sostituiti da rimpiazzi estratti casualmente dalla lista degli iscritti alle due società; 59 non sono stati reperiti telefonicamente.
L'età media del campione era di 38 anni (range: 24-81). Il 54 % svolge attività nelle regioni del Nord Italia, il 28% in quelle centrali e 1'8% nel Sud. La distribuzione geografica dei rispondenti è rappresentativa della popolazione campionaria (Fig. 1).

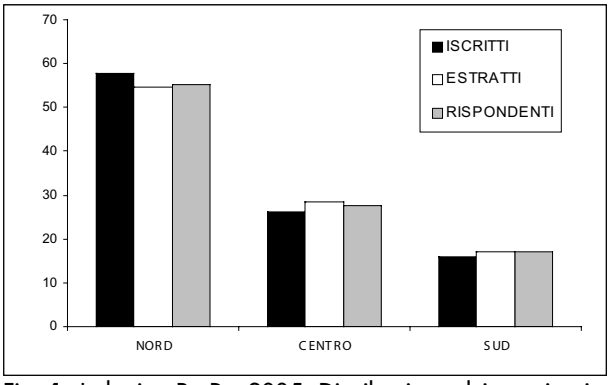

Fig. 1. Indagine ResPet 2005. Distribuzione dei veterinari iscritti alle due società scientifiche, degli estratti e dei rispondenti in base all'area geografica di attività

Il 77% svolge attività in contesto urbano ed il 70% lavora in strutture di tipo ambulatoriale.
Il livello di aggiornamento professionale è elevato per la maggior parte degli intervistati (87 %).
Il 32% dei veterinari ha dimostrato propensione all' uso prudente nella terapia delle GAS, il 28% nelle PIO ed il 16% nelle UTI.
Il ricorso al laboratorio per la diagnosi viene effettuato "sempre" o "spesso" nel 12% dei casi per le gastroenteriti, nel 41% dei casi per le piodermiti generalizzate e nel 50% per le infezioni delle basse vie urinarie.
Oltre il 60% degli intervistati pratica terapia empirica in attesa dei risultati di laboratorio nelle PIO e UTI mentre tale proporzione è del 42% nelle GAS.
Oltre il 95% dei veterinari dichiara di effettuare con regolarità ("sempre" o "spesso") le visite di controllo per la valutazione della risposta alla terapia.
L'aderenza ai principi di uso prudente per le UTI, le GAS e le PIO non risulta influenzata dal livello di ag-

giornamento, dal livello di percezione del problema antibiotico-resistenza, dal contesto di attività ("urbano" o "rurale-montano") né dal tipo di struttura veterinaria di attività ("ambulatorio", "clinica-ospedale" o "studio").

La frequenza di utilizzo di molecole di "nuova generazione" (nitroimidazoli, cefalosporine di III-IV, aminoglicosidi di III, fluorochinolonici, aminopenicilline potenziate) come prima scelta nella terapia risulta elevata (figura 2).

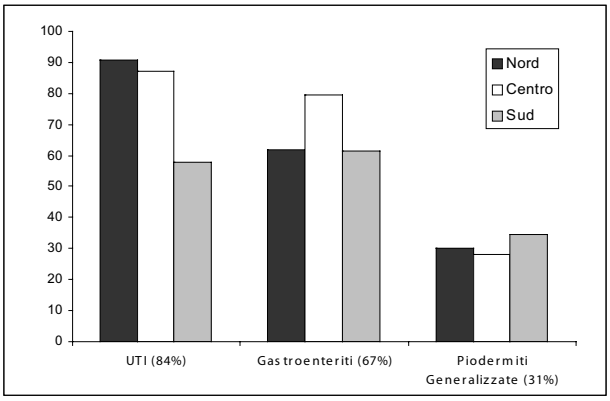

Fig. 2. Indagine ResPet 2005. Prevalenza di utilizzo di molecole di ultima generazione come prima scelta (n=141) nella cura delle gastroenteriti, delle piodermiti generalizzate e delle Infezioni delle basse vie urinarie del cane- Distribuzione geografica

In particolare questa pratica viene adottata dal 67% degli intervistati nel corso di GAS, dal 31% nelle PIO e dal 84% nelle UTI.

Il 9% degli intervistati ha sperimentato "spesso" insuccessi terapeutici nelle GAS, il 19% nelle PIO e l' 11% nelle UTI mentre rispettivamente il 38%, il 39% ed il 42% dei veterinari ha osservato "qualche volta" una mancata risposta alla terapia.

La propensione all'uso di molecole di nuova generazione non risulta correlata alla attitudine (alta o bassa) per il ricorso al laboratorio per la diagnosi, alla frequenza (alta o bassa) di riscontro di fallimento terapeutico ed alla frequenza (alta o bassa) di ricorso a terapia empirica in attesa degli esiti.

La frequenza di uso di molecole di ultima generazione è, tuttavia, dichiarata dal 66% di coloro che effettuano "raramente" o "mai" ricorso al laboratorio per diagnosi nelle GAS, dal 31,3% nelle PIO e dal 83% nell UTI.

La percentuale di utilizzo di molecole di ultima generazione risulta elevata tra coloro che praticano terapia empirica in attesa delle risposte di laboratorio nelle PIO (29%) e particolarmente nelle GAS (67%) e nelle UTI (89%).

Nelle UTI, la propensione all'uso prudente risulta negativamente correlata all'area di attività Centro (O.R. 0,157; IC95% 0,04 – 0,59) e Nord (O.R.0,07; IC95% 0,02 – 0,28) rispetto alle regioni del Sud. Il modello di regressione migliore si ottiene aggiustando per classe d'età (>43 anni) e numero di visite (<5/die). I veterinari che operano nelle regioni del Sud mostrano una maggior propensione all'uso prudente degli antibiotici per la terapia (42%), rispetto ai colleghi che operano nel Centro (13%) e nel Nord (9%). L'associazione dell'area di attività con l'outcome "uso prudente" viene spiegata dalla minor propensione all'uso di molecole di ultima generazione al Sud (57%) rispetto ai veterinari operanti nelle regioni del Centro (87%) e del Nord (91%). Nelle PIO la propensione all'uso prudente risulta negativamente correlata solo all'area di attività Centro (O.R. 0,235; IC95% 0,07 – 0,77) rispetto alle regioni del Sud. Anche nella terapia delle piodermiti i veterinari che operano nelle regioni del Sud mostrano una maggior propensione all'uso prudente degli antibiotici per la terapia (42%), rispetto ai colleghi che operano nel Centro (15%) e nel Nord (30%). L'associazione dell'area di attività con l'outcome "uso prudente" viene spiegata dalla maggior propensione al ricorso al laboratorio per la diagnosi al Sud (61,5%) rispetto al Centro (25%) ed al Nord (42%).

Relativamente alle GAS, non risulta alcun effetto dell'area di attività sull'outcome mentre si osserva un'associazione significativa con la classe d'età >43 anni rispetto alla classe <35 anni (O.R. 2,808; IC95% 1,108 – 7,118). In questo caso l'associazione viene spiegata dalla minor propensione all'uso di molecole di ultima generazione nei veterinari > 43 anni d'età (50%) rispetto ai colleghi di 36-43 anni (68%) e di età inferiore ai 35 anni (75%).

CONCLUSIONI

Il campione intervistato è abbastanza giovane, è aggiornato e ritiene che le fonti di informazione disponibili sull'uso degli antibiotici siano adeguate.

I veterinari si dimostrano consapevoli dei problemi connessi all'antibioticoresistenza e adottano un comportamento conforme ai principi di uso prudente nell'esecuzione delle visite di controllo. Emerge, tuttavia, una decisa propensione all'uso di molecole di ultima generazione, particolarmente nelle regioni del Centro e del Nord. L'elevata frequenza di impiego "alla cieca" di molecole di ultima generazione, emersa in particolare per le gastroenteriti e le infezioni delle basse vie urinarie, viene considerata un comportamento particolarmente a rischio in sanità pubblica.

Tale propensione potrebbe derivare dall'esigenza di intervenire farmacologicamente sui singoli casi in maniera risolutiva, utilizzando molecole ritenute a priori "più efficaci". Nel complesso, peraltro, emerge una sostanziale omologazione nell'uso di alcune categorie di antibiotici di ultima generazione in assenza di informazioni specifiche che giustifichino un loro utilizzo preferenziale rispetto alle molecole "classiche". In questi casi (nitroimidazoli nelle GAS e fluorochinolonici nelle GAS e nelle UTI) si osserva una propensione all'uso di molecole di particolare importanza nel trattamento di infezioni "difficili" (E. coli, Campylobacter ecc) o correlate a antibioticoresistenze note ed a rapida insorgenza in medicina umana o veterinaria. Questa tendenza risulta meno evidente nella terapia delle piodermiti generalizzate, probabilmente in ragione di un diffuso approccio sistematico alla terapia secondo procedure orientate verso la preventiva diagnosi eziologica.

In conclusione, i veterinari intervistati si dimostrano sensibili al problema dell'antibioticoresistenza ma sembra emergere la necessità di una formazione specifica sulle modalità di impiego degli antibiotici che orienti verso l'adozione dei principi di uso prudente.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano per il prezioso supporto alla realizzazione delle interviste i colleghi Dr. Raffaella Perino, Dr. Giovanna Percoco, Dr. Vincenzo Mundo, Dr. Massimiliano Pizzuto, Dr. Grazia Folcini per la realizzazione delle interviste e per i preziosi consigli Dr. Alessia Franco, Dr. Goffredo Grifoni, Dr. Alessandra Di Egidio.

Un sentito rinraziamento per l'indispensabile collaborazione fornita dalle Segreterie e dalle Presidenze dell' AIVPA e della SCIVAC nonché ai rispettivi iscritti che hanno partecipato all'indagine.

(parte di queti dati sono stati pubblicati su: Bollettino Epidemiologico Nazionale, 19,03,2006)

BIBLIOGRAFIA

1. Carattoli A., Lovari S., Franco A., Cordaro G., di Matteo P., Battisti A.:
Extended-Spectrum B-Lactamases in *Escherichia coli* Isolated from Dogs and Cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 833-835.
2. Pellerin J.L., Bourdeau P., Sebbag H., Person J.M.:
Epidemiosurveiilance of antimicrobial compound resistence of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyodermas. Comparative Immunology, Microbilogy and Infectious Diseases, 1998, 21, 2, 115-133.
3 Normand E.H., Gibson N.R., Reid S.W.J., Carmichael S., Taylor D.J.:
Antimicrobial-resistance trends in bacterial isolates from companion-animal community practice in the UK. Preventive Veterinary Medicine, 2000, 46, 267-278.
4. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2 WHO global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. http://www.who.int/emc
5. EUROPEAN COMMISSION. Opinion of the Scientific Steering Committee on Antimicrobial Resistance (1999)