

PERCHÉ LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI NEI SUINI NON È COSÌ IMPORTANTE PER LA SALUTE PUBBLICA?

DAVID G S BURCH

Octagon Services Ltd, Old Windsor, Berkshire, UK

Abstract

Negli ultimi anni si è assistito ad una crescente preoccupazione per la potenziale diffusione all'uomo della resistenza antibiotica associata all'uso di antibiotici negli animali e che questi possano svolgere un ruolo significativo nel determinare la resistenza nell'uomo. La stampa 'laica' ha dichiarato che fino al 70% della resistenza osservata nell'uomo potrebbe provenire dall'uso di antibiotici nel bestiame, nonostante i report ufficiali riguardanti la valutazione del rischio indichino che non c'è alcuna prova definitiva, ma solo una stima approssimativa che un 33-50% della resistenza possa nascere dal settore agricolo. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di fare una valutazione del potenziale rischio di trasmissione d'infezioni dai suini all'uomo, sia direttamente, che tramite il consumo di carne, utilizzando una base epidemiologica. Questo dato è stato poi confrontato con l'incidenza di malattie nell'uomo causate principalmente da batteri e che, solitamente, vengono trattate con antibiotici. La valutazione dei dati ha mostrato che i suini potrebbero essere responsabili di infezioni nell'uomo, in particolare nel personale che lavora direttamente a contatto con i suini. Per quanto riguarda tutte le altre persone, la cifra risulta molto inferiore, 0,0031% su una base di popolazione, che equivale a 3,1 persone su 100.000. Le infezioni umane si manifestano e vengono trattate con antibiotici in circa il 16,34% dei casi su una base di popolazione, cioè 16.340 persone/ 100.000. Pertanto i suini causano lo 0,019% dei casi umani, e se anche tutte queste infezioni fossero dovute a batteri resistenti agli antibiotici, lo 0,019% sarebbe il contributo del suino alla trasmissione della resistenza. Se la preoccupazione principale riguardasse solo l'uso di antibiotici definiti 'critici', la cifra sarebbe minore, cioè uno 0,00034%, se si considera una percentuale di resistenza del 2%. In conclusione, questa è la ragione per la quale il trasferimento della resistenza agli antibiotici alla popolazione umana dai suini può essere considerata di minore importanza rispetto all'uso diretto di antibiotici nell'uomo, ricettati dai medici od utilizzati negli ospedali.

Introduzione

Gli antibiotici sono stati ampiamente utilizzati nella produzione suina nel corso degli anni. Recentemente sono state fatte segnalazioni di focolai di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) clone CC398 nei suini, inizialmente nei Paesi Bassi (Voss et al, 2005) e poi nella maggior parte dell'Unione Europea (UE) (EFSA 2009, 2010). Inoltre sono aumentate sempre più le segnalazioni di batteri che producono beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL), in particolare *Escherichia coli* e *Salmonella* spp (EFSA, 2011a), in associazione al crescente utilizzo di cefalosporine di 3a e 4a generazione. E' stato poi segnalato anche un aumento della resistenza ai fluorochinoloni, soprattutto nel pollame (MARAN, 2011). Di conseguenza alcuni paesi, come i Paesi Bassi, hanno deciso di ridurre del 50% il loro consumo di antibiotici nel settore veterinario entro il 2013. La Commissione europea (2011) e il Consiglio europeo (2012) hanno delineato una revisione riguardante gli antibiotici nell'Unione Europea nel corso dei prossimi 5 anni e i dati sono attesi con grande interesse.

Ad oggi, gran parte delle informazioni in materia di trasferimento della resistenza antibiotica dagli animali all'uomo è veramente speculativa ed è quindi difficile ottenere dati definitivi

sui rischi effettivi. Tuttavia, questo non ferma la stampa ‘laica’, che esprime pareri, anche quantitativi e ha indicato che le resistenze che originano dall’uso degli antibiotici negli animali arrivano al 70%. Anche l’Ufficio di valutazione dei rischi e di programmazione della ricerca in una relazione (BuRO, 2010) al governo olandese ha dichiarato: “Non ci sono prove concrete sull’importanza del trasferimento effettivo della resistenza dagli animali all’uomo, ma una stima approssimativa indica che il **33-50% della resistenza** osservata negli agenti infettivi per l’uomo, proviene dal settore agricolo.”

E’ difficile per una sola persona rispondere a queste domande, quando i governi e gli organismi europei non sembrano in grado di farlo. Tuttavia, lo scopo di questo lavoro è quello di cercare di dimostrare che l’uso di antibiotici nei suini e il trasferimento della resistenza agli antibiotici dai suini all’uomo sono veramente di scarsa importanza. Per cercare di dimostrare scientificamente questa affermazione, verrà utilizzato un approccio epidemiologico.

L’approccio epidemiologico - la catena d’infezione

Se consideriamo un batterio zoonosico, è necessario identificare l’agente infettivo da valutare; la fonte (il suino), la via di trasmissione per l’ospite (l’uomo), la sensibilità dell’ospite alla colonizzazione e all’infezione. Se, invece, il batterio è un commensale, allora deve essere determinato il tasso di colonizzazione e di trasmissione della resistenza del batterio suino alla flora batterica dell’ospite. Un ulteriore step per i batteri commensali potrebbe essere quello di valutare il significato nell’ospite per quanto riguarda la loro capacità di causare infezioni (spesso infezioni nosocomiali/ospedaliere) e se la loro resistenza influisca sulle risposte al trattamento farmacologico.

Tabella 1. La catena d’infezione e la resistenza per batteri zoonosici e commensali (Prescott et al 2005)

La catena	Infezione zoonosica	Infezione commensale
Organismo	Batteri	Batteri
Sorgente	Suino	Suino
Ospite	Uomo	Uomo
Via	Diretta, indiretta, alimento etc	Diretta, indiretta, alimento etc
Sensibilità dell’ospite	Difese naturali, età, stato immunitario	Difese naturali, età, stato immunitario
Colonizzazione	Sì	Sì
Infezione	Sì	No (Sì- nosocomiale?)
Incidenza della malattia (%)	Sì	No (Sì- nosocomiale?)
Trasferimento di resistenza	Sì	Sì
Incidenza di mortalità	Sì	No (Sì- nosocomiale?)
Incidenza di fallimento del trattamento	Sì	Sì

Infezioni batteriche umane

Nella tabella seguente è sintetizzata una serie d'infezioni batteriche umane (Tabella 2) e le potenziali associazioni con il suino (Prescott et al, 2005; Mossad, 2010; Foxman, 2002).

Tabella 2. Infezioni batteriche umane e potenziale correlazione al suino (Prescott et al, 2005; Mossad, 2010; Foxman, 2002).

Infezioni batteriche umane	Informazioni	Potenzialmente associate al suino
<i>Airborne / respiratorie</i>	39 milioni di casi di URTI/anno in USA; 75% con prescrizione di antibiotico	
Infezioni LRT (polmoniti)		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<100 casi in USA/anno	
<i>Legionella pneumophila</i>	1000-1400 casi/anno USA; 30,000 non diagnosticati	
<i>Bordetella pertussis</i>	5,000 casi, 10 morti/anno in USA; 500,000 morti WW	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Uomo portatore asintomatico	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Portatore asintomatico; 60-80% di polmoniti; 150-300,000 casi, 13-66,000 morti in USA	
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	WW 1 bilione di infettati, 10 milioni casi/anno, 3 milioni di morti; USA 26,000 casi, 12,000 morti/anno	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Mortalità <1%	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
Meningite		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Streptococchi di gruppo B		
<i>Listeria monocytogenes</i>		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
<i>Nocardia asteroides</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>		Si
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
Infezioni associate ad artropodi		
<i>Borrelia burgdorferi</i>	20,000 casi/anno USA	
<i>Yersinia pestis</i>	25 casi 15% morti USA	
Malattie da contatto diretto		

Infezioni batteriche umane	Informazioni	Potenzialmente associate al suino
<i>Bacillus anthracis</i>	<1 caso/anno USA; 20-100,000 casi WW	Sì
Infezioni da clostridi		
<i>Mycobacterium leprae</i>	4000 casi 2-300 nuovi/anno USA; 14milioni WW	
Sessualmente trasmesse	8-10 milioni/anno USA	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Molto comuni in USA	
<i>Treponema pallidum</i>		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Haemophilus ducreyi</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Mycoplasma hominis</i>	Ampiamente diffuso	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Ampiamente diffuse	
Infezioni del tratto urinario (UTI)	8 milioni di casi/anno USA; donne 14 volte più degli uomini; >1 milione UTI associate alla cateterizzazione in ospedale o a domicilio	
Associate agli alimenti o all'acqua		
<i>Staphylococcus aureus</i>		Sì
<i>Bacillus cereus</i>		
<i>Clostridium perfringens</i>		Sì
<i>Clostridium difficile</i>		Sì
<i>Clostridium botulinum</i>	<100 casi/anno USA	
<i>Escherichia coli</i>		Sì
<i>Vibrio cholerae</i>	<20 casi/anno, <1% morti USA; 600,000 morti/anno WW	
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		
<i>Shigella</i>	25-30,000 casi/anno USA; 600,000 morti/anno WW	
<i>Salmonella typhi</i>	4-500 casi/anno, <1% mortalità in USA	
<i>Salmonella spp</i>	45,000 casi riportati/anno USA; sospetti 2-3 milioni	Sì
<i>Campylobacter jejuni</i>	2 milioni di casi/anno USA	
<i>Campylobacter coli</i>	10% casi umani	Sì
<i>Yersinia enterocolitica</i>		Sì
<i>Listeria monocytogenes</i>		
Nosocomiali (ospedali)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	LRT, ferite chirurgiche, pelle, batteriemia	Sì

Infezioni batteriche umane	Informazioni	Potenzialmente associate al suino
<i>Escherichia coli</i>	UTI, ferite chirurgiche, pelle	Sì
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	UTI, LRT, ferite chirurgiche, pelle, batteriemia	
<i>Enterococcus spp</i>	UTI, ferite chirurgiche, batteriemia	Sì
<i>Enterobacter spp</i>	UTI, LRT, ferite chirurgiche, batteriemia	
<i>Acinetobacter spp</i>	LRT	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	LRT	

Legenda: WW = diffusa in tutto il mondo; LRT = infezione del tratto respiratorio inferiore; UTI = infezione del tratto urinario

Dei 49 agenti infettivi segnalati, solo nove sono potenzialmente associati al suino (**circa il 18%**), ma possono infettare anche altre specie animali. Anche *Streptococcus suis* è potenzialmente trasmissibile all'uomo dal suino, ma di solito colpisce solo chi lavora a stretto contatto con i suini o la carne di suino.

Infezioni più rilevanti e potenzialmente associate al suino

La tabella 3 è una panoramica dell'incidenza dell'infezione e della mortalità in alcune patologie umane e potenzialmente associate al suino.

Tabella 3. Incidenza dell'infezione e della mortalità in alcune patologie umane su base di popolazione

Infezione	Incidenza (%popolazione)	Mortalità (% casi)	Associata al suino
Respiratoria			
URTI	13 pa (75% trattati = 9.75) (USA)		
LRTI(polmonite)	0.13 (USA)		
<i>S. pneumonia</i>	0.05-0.1 pa (USA)	8.7-22.0 (USA)	
Trasmessa sessualmente	2.6-3.3 pa (USA)		
Infezioni del tratto urinario (UTI)	2.7 (USA)		
Associate ad alimenti e acqua	0.76 (USA)		
<i>S. typhi</i>	0.0017 pa (USA)	<1.0 (USA)	
<i>Salmonella spp</i>	0.015 riportati; est 1.0 pa (USA)		Sì
<i>C. jejuni</i>	0.67 pa (USA)	0.005pa (USA)	
<i>C. coli</i>	0.07 pa (USA)		Sì

Legenda: popolazioni- USA 300 milioni; pa: per anno

Se le infezioni batteriche più importanti e potenzialmente associate alla trasmissione dal suino venissero ulteriormente esaminate, il loro impatto per quanto riguarda l'infezione, la trasmissione, la mortalità e la resistenza potrebbero essere ulteriormente chiarite (Tabella 4).

Tabella 4. Confronto della probabilità che gli agenti batterici elencati causino patologie o problemi di resistenza

Batterio	Colonizzazione	Infezione	Malattia	Morte	Resistenza
<i>S. aureus</i> (MRSA CC398)	Si (DK) No (UK)	Si (DK) No (UK)	Si (DK) No (UK)	? No	Si/No
<i>S. suis</i>	Si	Si	Si	Si	No (penicillina sens)
<i>B. anthracis</i>	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?	No (penicillina sens)
<i>C. perfringens</i>	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?	No (penicillina sens)
<i>C. difficile</i>	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?	Poss? (nosocomiale)
<i>A. baumannii</i>	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?	Poss? (nosocomiale)
<i>E. coli</i>	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?	Poss? (nosocomiale)
<i>Salmonella</i> spp	Si	Si	Si	Si ?	Si
<i>C. coli</i>	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?
<i>Enterococcus</i> spp	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?
<i>Y. enterocolitica</i>	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?	Poss?

Legenda: Poss? – possibile; penicillina sens – sensibile alla penicillina

Streptococcus suis*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens

Streptococcus suis è stato causa di malattia anche nell'uomo (Barlow et al, 2003) e, nel Regno Unito (UK), il 21% degli allevatori è risultato sieropositivo. Ci sono stati circa 2

casi / anno in 20 anni di monitoraggio, con isolati dal liquido cerebrospinale o dal sangue e con il **12,5%** dei casi con morte per l'infezione. La maggior parte dei casi ha presentato segni di meningite e setticemia e ha coinvolto principalmente allevatori di suini / mandriani e lavoratori in macelli e macellerie (93% dei casi con dati epidemiologici). La resistenza non è stata un problema, perché la maggior parte dei ceppi di *S. suis* erano sensibili alla penicillina. *Bacillus anthracis* è raramente rilevato nei suini in UK e potrebbe infettare l'uomo, se strettamente coinvolto in un focolaio, comunque la maggior parte degli isolati è considerato sensibile alla penicillina.

Clostridium perfringens potrebbe potenzialmente infettare l'uomo, ma non ci sono prove che questo sviluppi malattia. La resistenza, anche in questo caso, non rappresenta un problema, in quanto la maggior parte degli isolati suini sono sensibili alla penicillina.

***Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA)**

A differenza di *S. suis*, i ceppi di MRSA sono stati un grave problema per l'uomo, non solo associati ad infezioni ospedaliere, ma anche e sempre più anche a livello extra-ospedaliero. MRSA clone CC398 è stato rilevato nei suini in molti paesi dell'UE ed ora viene isolato nell'uomo, soprattutto nei paesi che hanno un'elevata vocazione per l'allevamento dei suini, come ad esempio Paesi Bassi, Germania, Spagna e Italia. Gli allevatori di suini in Germania risulterebbero altamente infettati (**83%**), ma in generale l'infezione è rimasta ristretta agli allevatori, ai loro familiari (**4,3%**) e non si è diffusa oltre nelle popolazioni a contatto monitorate, come le scuole (Cuny et al, 2009). Anche i veterinari di suini (**36%**), il loro personale di laboratorio e i lavoratori ai macelli (**14%**) hanno dimostrato di avere una maggiore incidenza d'infezione rispetto alla media nazionale (**1-2%**) in Germania (Blaha et al, 2009). In Danimarca, si è registrato un aumento dei casi di MRSA nell'uomo, se consideriamo sia quelli che si riferiscono alla colonizzazione, sia le infezioni cliniche (vedi Figura 1).

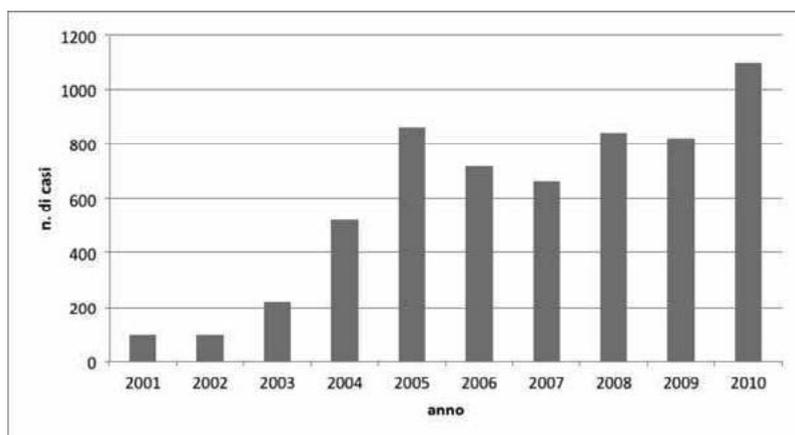


Figura 1. Numero di casi di MRSA nell'uomo in Danimarca (colonizzazione + infezione) (Danmap 2010, 2011)

Approssimativamente, il **4,95%** delle 646 infezioni cliniche umane da MRSA sono risultate associate a CC398, il clone correlato al bestiame (LA), nel 2010 (vedi Figura 2). I portatori asintomatici sono risultati maggiori, il **13,53%** dei 451 isolati (Danmap 2010, 2011).

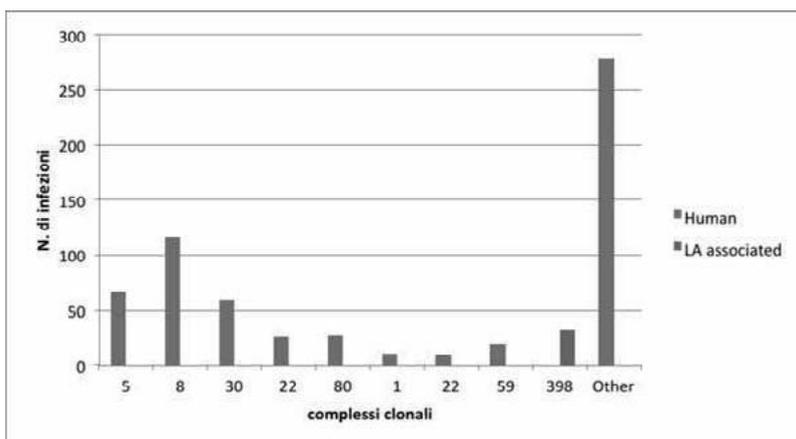


Figura 2. Complessi clonali di MRSA più comuni che causano infezioni nell'uomo in Danimarca (Danmap 2010, 2011)

Nel complesso, MRSA CC398 ha svolto un ruolo del **9,57%** in un problema in rapida crescita in Danimarca, dove i nuovi casi di MRSA (sia infetti, che solo colonizzati) sono aumentati da circa 100 nel 2001 a 1097 nel 2010 (11 volte superiore). Questo ha portato ad una sospensione volontaria dell'uso di cefalosporine di terza e quarta generazione in medicina veterinaria nel 2010 e all'attuazione di una serie di altre misure volte a ridurre l'uso di antibiotici. Su una base di popolazione (5,5 milioni), i casi di MRSA sono stati **0,02%** in Danimarca e i casi di LA-MRSA corrispondono ad un **0,002%**.

Nonostante il Regno unito sia 'free' da LA-MRSA nei suini, la Health Protection Agency (HPA) ha riportato una grave epidemia di MRSA, legata principalmente al campo medico e alle cattive pratiche igieniche ospedaliere (vedi Figura 2).

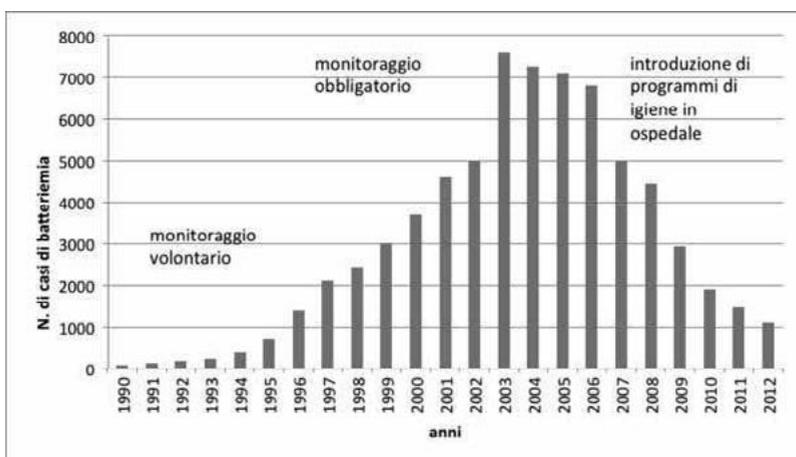


Figura 2. Epidemia di casi di batteriemia da MRSA in UK (HPA, 2006; HPA, 2012)

L'introduzione di programmi di igiene ospedaliera ha portato ad un drastico calo (-85%) di incidenza di casi di batteriemia da MRSA in UK, dallo **0,012%** fino al **0,0018%**. Questo mette in evidenza l'importanza dell'impatto nosocomiale nelle infezioni cliniche da MRSA nell'uomo, in confronto all'impatto dovuto alla trasmissione di LA-MRSA.

Focolai zoonotici e di origine alimentare (EFSA, 2011b)

EFSA (2011b) ha riportato l'incidenza di casi confermati di varie infezioni zoonosiche e di origine alimentare nell'uomo nel periodo 2005-09.

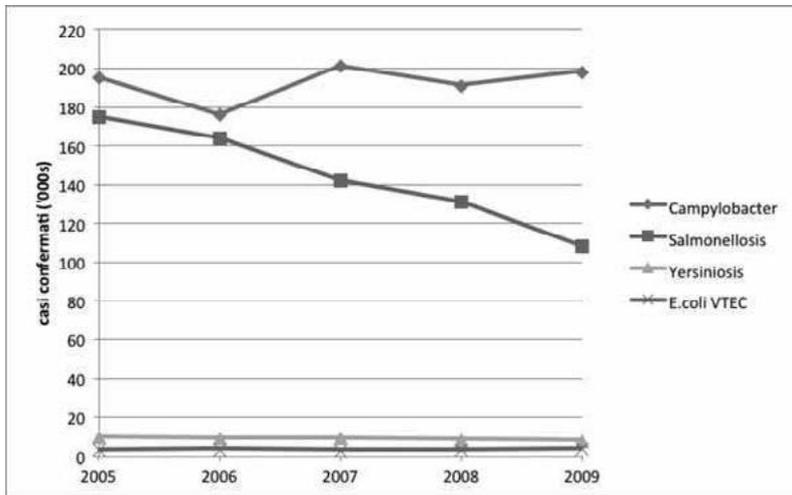


Figura 3. Incidenza di casi confermati di infezioni zoonosiche e di origine alimentare negli uomini nel periodo 2005-09 (EFSA, 2011b)

Le infezioni da *Campylobacter* sono rimaste abbastanza stabili nel corso dei 5 anni, ma vi è stata una costante diminuzione dei casi di *Salmonella*. I casi di *Yersinia* spp e di *E. coli* VTEC sono stati relativamente bassi in confronto, e quindi non saranno ulteriormente trattati.

Infezioni da *Campylobacter* spp

In un lavoro di Burch (2002) è stata rivalutata la probabile trasmissione di *C. coli* dai suini all'uomo. La maggior parte degli isolati nell'uomo era *C. jejuni* (92%) e *C. coli* (8%). Questo dato era in contrasto con i dati ottenuti nei suini (Tabella 5).

Tabella 5. Incidenza d'isolamento (%) di *Campylobacter* spp nell'uomo e negli animali (Burch, 2002)

Specie	<i>C. jejuni</i> (%)	<i>C. coli</i> (%)
Uomo	92	8
Pollo	90	10
Bovino	99	1
Suino	4	96

In generale, si è ipotizzato che i polli / la carne di pollo potessero essere la principale via di trasmissione di *C. jejuni* per l'uomo, vista l'elevata incidenza di contaminazione delle carcasse, nonostante i suini fossero ancora considerati la principale fonte di *C. coli*. EFSA (2011a) ha mostrato che il 31% delle carcasse di pollo e della carne di pollo è risultato contaminato da *Campylobacter* spp, mentre della carne suina solo lo 0,6%. Inoltre, le correlazioni delle specie nell'uomo con quelle nel suino erano in completo contrasto, mentre erano simili a quelli di pollo.

In quel momento (Burch, 2002), la tilosina era ancora ampiamente utilizzata nei suini e c'era un livello riferito relativamente elevato di resistenza all'eritromicina. Il modello di resistenza all'eritromicina è stato poi confrontato tra le diverse specie per vedere se potesse essere stimata un'associazione o valutata una trasmissione di *C. coli* agli esseri umani (Tabella 6).

Tabella 6. Confronto di resistenza all'eritromicina (macrolide) in *Campylobacter* spp da specie diverse (Burch, 2002)

Specie	<i>C. jejuni</i> (%)	<i>C. coli</i> (%)
Uomo	2	15
Pollo	4	15
Bovino	1	-
Suino	35	57

Poiché i profili di resistenza all'eritromicina di *C. Coli* nei suini erano completamente diversi da quelli nell'uomo, ma erano quasi identici a quelli nel pollo, si è ritenuto che il contributo di infezione da *C. coli* dai suini fosse probabilmente molto basso, praticamente pari a zero.

Questo presuppone che tutte le infezioni siano trasmesse con la carne. L'incidenza media di campilobatteriosi nell'uomo aumenta nei mesi estivi. Sono quindi state valutate varie cause che potrebbero aver influenzato questo dato, ad esempio l'aumento di grigliate a base di carne nei mesi estivi o anche le vacanze al mare e la frequentazione di piscine. Questo in associazione al fatto che negli Stati Uniti, le anatre selvatiche, come ad esempio le oche canadesi (52%) sono state identificate come escrettrici di *C. jejuni*, così come le anatre domestiche (40%) (Fallacra et al, 2001). Ancora sono stati considerati anche i pic-nic in aree di pascolo di bovini, così come i pic-nic in spiaggia. Dingle et al (2002) hanno dimostrato che il *C. jejuni* rilevato nelle spiagge era identico ai ceppi umani. Questo potrebbe derivare dal rilascio di acque reflue in mare?

Infezioni da *Salmonella* spp

Nel Regno Unito, negli ultimi dieci anni si sono verificati molti cambiamenti nell'incidenza delle infezioni da *Salmonella* nell'uomo (VLA, 2002, VLA, 2007; AHVLA, 2012).

Tabella 7. Principali sierotipi di *Salmonella* riscontrati nell'uomo, nel Regno Unito tra il 2001-2011

Anno	2001	2006	2011
N. di casi riportati	18036	13412 (-25.6%)	8937 (-50.4%)
Principale serovar			
Enteritidis	65.1	55.3	30.4
Typhimurium*	13.0	12.1	25.9 (*+monophasic)
Virchov	2.2	3.2	1.5
Hadar	1.5	<0.7	<1.0
Newport	1.0	1.8	2.0
Infantis	1.0	1.2	1.9
Braenderup	0.9	0.7	<1.0
Agona	0.8	<0.7	1.6
Paratyphi B var Java	0.7	<0.7	1.3
Stanley	0.6	1.2	<1.0
Altri	13.2	23.8	35.2

Il numero di casi segnalati è infatti sceso del 50,4%, una forte flessione, ed i casi di *S. Enteritidis*, in particolare, sono drasticamente calati da 11747 a 2720 (-76,8%). *Salmonella Enteritidis* è stata principalmente rilevata nei polli e nelle uova ed è notevolmente diminuita grazie all'attuazione di iniziative di EFSA e delle industrie di pollame per ridurre l'incidenza, come la vaccinazione di galline da riproduzione e il monitoraggio degli allevamenti. Nei casi considerati sono stati inclusi anche quelli non autoctoni, ma associati a viaggi all'estero. Al contrario, *S. Typhimurium*, il sierotipo maggiormente associata al suino, è aumentata in termini percentuali, mentre in termini di casi è rimasto quasi identico (2340 nel 2001 e 2315 nel 2011). Su questa base, l'incidenza delle infezioni da *Salmonella* nei casi segnalati nell'uomo nel Regno Unito è di 0,014%, per *S. enteritidis* dello 0,0043% e per *S. Typhimurium* dello 0,0037%.

Tabella 8. Confronto tra i principali sierotipi di *Salmonella* riscontrati nell'uomo e negli animali nel 2011 (AHVLA, 2012)

Uomo	Casi (%)	Suini	Casi (%)	Polli	Casi (%)	Bovini	Casi (%)
Enteritidis	30.4	Typhimurium	42.3	Montevideo	21.0	Dublin	65.0
Typhimurium*	25.9	4,5,12:i:-	22.0	Kedougou	19.3	Mbandaka	12.9
Newport	2.0	4,12,:i:-	11.0	Senftenberg	11.7	Typhimurium	7.3
Infantis	1.9	Derby	7.1	Livingstone	10.2	4,5,12:i:-	3.8
Montevideo	1.9	Bovismorbificans	3.3	Mbandaka	9.5	Montevideo	3.5
Agona	1.6	Kedougou	2.2	Ohio	7.1	Anatum	1.7
Kentucky	1.5	London	2.2	Typhimurium	2.9	Agama	0.8
Virchow	1.5	Newport	2.2	Enteritidis	2.0	Enteritidis	0.8
Paratyphi B var Java	1.3	Panama	2.2	Derby	1.5	4,12:i:-	0.6
Oranienburg	1.1			Thompson	1.2	Infantis	0.4
Altri	30.7	Altri	5.5	Altri	13.7	Altri	3.1

*Typhimurium + monophasics; Suini = 75.3% isolati; Bovini = 11.7%

È molto difficile attribuire responsabilità alle diverse specie dei sierotipi animali che contribuiscono alla incidenza di malattia nell'uomo. Inoltre l'incidenza di ceppi monofasici nell'uomo non è registrata separatamente, questo dato sarebbe molto utile per aumentare la conoscenza epidemiologica della trasmissione. I suini sono portatori di *S. Typhimurium* (75,3% degli isolati), e quindi sono da sempre considerati responsabili per la trasmissione all'uomo, nonostante anche il pollame e i bovini siano portatori.

Nel 2012, AHVLA (2012) ha ulteriormente suddiviso i sierotipi di *S. typhimurium* in fagotipi (PTs).

Tabella 9. Fagotipi (PT) di *S. Typhimurium* da uomo e differenti specie animali (AHVLA, 2012)

Uomo	PT (%)	Suini	PT (%)	Polli	PT (%)	Bovini	PT (%)
DT193	28.6	U288	37.7	DT40	16.7	DT104	32.7
DT120	14.1	DT193	22.1	DT193	16.7	DT193	19.2
DT104	7.5	DT120	14.3	UNTY	16.7	DT120	11.5
DT8	5.4	U302	7.8			U302	9.6
RDNC	4.1	UNTY	6.5			DT8	5.8
U320	2.9	DT104B	3.9			DT2	3.8
DT191a	2.4					DT12	3.8
DT104b	2.1					U289	3.8
U323	1.9					UNTY	3.8
Altri	31	Altri	7.8	Altri	50	Altri	5.8
Totale dei principali 4	55.6		36.4		16.7		69.2
<i>Stima del contributo proporzionale (%)</i>	<i>55.6</i>		<i>28.4</i>		<i>8.2</i>		<i>28.7</i>

E' ipotizzabile che i suini rappresentino solo il **28,4%** delle principali infezioni da *S. Typhimurium* nell'uomo e il 7,4% dei casi di *Salmonella* e lo **0,0011%** su base di popolazione nel 2011.

Sono stati esaminati i profili di resistenza per gli antibiotici d'importanza critica come i fluorochinoloni e le cefalosporine di 3a e 4a generazione nel Regno Unito. Non è stata rilevata resistenza di *S. Typhimurium* a cefotaxime o ceftazidime (3a generazione) o a amoxicillina / acido clavulanico, ma è stata riportata, e sorprendentemente, in 4 isolati di *S. Derby*. Non è stata riferita alcuna resistenza a ciprofloxacina o ad amikacina, ma c'era un 23% di resistenza ad apramicina / gentamicina, soprattutto nei ceppi di *Salmonella* monofasica. La resistenza agli antibiotici critici è quindi relativamente bassa nel Regno Unito e, di conseguenza, i fallimenti della terapia a causa della resistenza sono anch'essi molto bassi.

In Europa (EFSA, 2011c) è stato riportata la resistenza comparativa di isolati di *S. Typhimurium* da uomo, suini, bovini e pollame nel 2009 (vedi Figura 4).

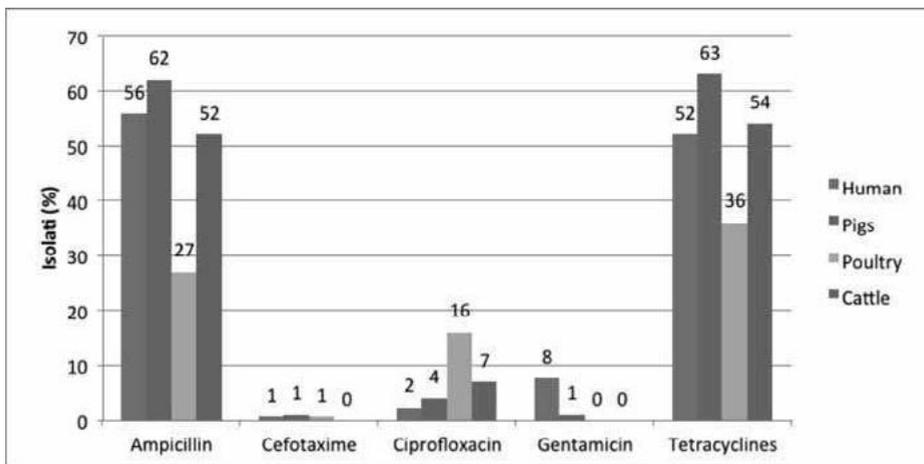


Figura 4. Profili di resistenza comparativi di vari antibiotici *S. Typhimurium* isolati da uomo, suini e pollame nell'UE (EFSA, 2011c)

Dal confronto si evince che vi è qualche variazione nei profili di resistenza tra ceppi animali e umani. Nessuno corrisponde con precisione, ma quelli di suini e bovini sono più simili di quelli del pollame, ad eccezione della gentamicina, per la quale la resistenza nei ceppi di origine umana è relativamente elevata. La resistenza agli antibiotici critici, come i fluorochinoloni (4%), per *S. Typhimurium* isolate da suino rappresenterebbe solo lo **0,000044%** della resistenza su base di popolazione e per le cefalosporine di 3a generazione (1%), ancora meno, lo **0,000011%**.

Infezioni da *Escherichia coli*

Dal punto di vista della salute pubblica, gli isolati di *E. coli* VTEC sono i più significativi, con il sierotipo O157 che corrisponde al 51,7% dei ceppi isolati nel 2009 (EFSA, 2011c). Le fonti principali sono la carne di bovini (2,3% dei campioni), il latte crudo e la carne di pecora (3,2%). La incidenza maggiore si registra in piena estate ed i bambini sono la categoria più comunemente colpita. La carne di suino non sembra essere coinvolta.

La trasmissione di *E. coli* agli allevatori di suini è stata studiata da Nijsten et al (1996) nei Paesi Bassi. I risultati ottenuti indicano che la resistenza agli antibiotici degli isolati di *E. coli* in campioni fecali di allevatori era significativamente più bassa rispetto ai campioni ottenuti da suini. Solo il 4% di *E. Coli* isolati dagli allevatori presentava modelli di resistenza identici a quelli degli isolati dai suini dello stesso allevamento. Sotto molti punti di vista questi risultati sono sorprendenti, in quanto ci si sarebbe aspettati che un'elevata esposizione diretta, per un periodo prolungato (nonostante la via di trasmissione sia quella fecale / orale), avrebbe causato un tasso maggiore di colonizzazione / contaminazione, soprattutto in confronto con l'alto tasso di colonizzazione da MRSA visto negli allevatori olandesi, attraverso la via di trasmissione nasale.

Ciò suggerisce che i ceppi di *E. coli* suini potrebbero non essere in grado di colonizzare l'intestino umano intatto e con tutti i suoi meccanismi di difesa (ad esempio l'acidità dello stomaco, la flora intestinale competitiva e ospite-adattata). Il risultato di una colonizzazione fallita non sembra nemmeno contribuire notevolmente alla resistenza antimicrobica. L'eventuale impatto sui consumatori di carne suina può essere considerato poco importante in confronto a quello sugli allevatori, ma non esiste una quantificazione di questo dato.

Tabella 10. Confronto dei profili di resistenza di *E.Coli* da suini e allevatori di suini (Nijsten et al, 1996)

Antibiotico	Resistenza nel suino (%)	Resistenza negli allevatori (%)
Amoxicillina	25	28
Amoxicillina/ac. clavulanico	0	0
Apramicina	0	0
Cloramfenicolo	13	7*
Nitrofurantoina	8	3*
Acido Nalidixico	0	2
Neomicina	7	3
Ossitetraciclina	57	32*
Streptomicina	71	35*
Sulfametosazolo	45	35*
Trimethoprim	16	10

Legenda: * = p = <0.05

Il VMD (2010) ha confrontato la sensibilità agli antibiotici di ceppi di *E. Coli* che hanno causato batteriemia in uomini con quelli isolati da suini e polli in UK.

Table 11. Confronto tra ceppi clinici di *E. coli* da uomini e suini e tra le loro resistenze (%) (VMD, 2010)

Antibiotico	Uomo (n=>10,000 isolati)	Suino (n=73-231 isolati)	Pollo (n=68-71 isolati)
Ampicillina	61	46	44
Amoxicillina/ acido clavulanico	20	1	-
Cefpodoxime (3 rd gen)	-	1	1
Ceftazidime (3 rd gen)	11	-	-
Cefotaxime (3 rd gen)	12	-	-
Enrofloxacin/ Ciprofloxacin	23	6	6
Neomicina	-	9	3
Apramicina	-	10	1
Gentamicina	9	-	-
Tetraciclina	-	78	51
Trimethoprim (sulfamidico)	40	53	24
Piperacillina/ Tazobactam	8	-	-

La prima osservazione riguarda il fatto che vi è una differenza tra i farmaci antibiotici che vengono utilizzati per uso umano o animale. Ampicillina / amoxicillina dimostrano un'elevata resistenza sia nell'uomo che negli animali, ma quando combinate con un inibitore delle beta-lattamasi, acido clavulanico, la resistenza diminuisce drasticamente negli animali ma non nell'uomo, dove sembra esserci una resistenza del 20%. Tutte le cefalosporine di 3a generazione presentano, ancora una volta, un livello molto basso di resistenza in suini e polli in confronto con gli isolati umani. Probabilmente non tutti questi isolati resistenti presentano anche geni di resistenza ESBL, che comunque sono stati rilevati nel 9,2% dei ceppi di *E. Coli* umani cefalosporina-resistenti ed anche in quelli animali, soprattutto negli isolati da bovini, ed una sola volta negli isolati da pollo. La resistenza ai fluorochinoloni è inferiore negli animali che nell'uomo. La resistenza agli aminoglicosidi è simile in uomo e suino, 9-10%, e quella al trimetoprim (+ sulfamidici) è elevata nei ceppi da uomo e suini in confronto a quelli di pollo.

Nel complesso, i dati suggeriscono che il trasferimento di *E. coli* ai consumatori di carne è relativamente basso, che anche il trasferimento di resistenza può essere considerato basso e che l'impiego di antibiotici in medicina umana ha il maggiore impatto sulla resistenza agli antibiotici nell'uomo.

Infezioni da *Enterococcus spp*

E' difficile ottenere dati precisi riguardanti la colonizzazione dell'intestino umano da parte di Enterococchi di origine animale. DANMAP 2006 (2007) offre alcuni spunti per ottenere questi dati, come il confronto dei profili di resistenza di *E. faecium* ed *E. faecalis* isolati da suini, polli da carne e tacchini e da uomini sani.

Tabella 12. Confronto dei profili di resistenza in *E. faecium* da suini sani, uomo e broiler (DANMAP, 2007)

Antibiotico	Uomo	Suini	Broiler
Tetraciclina	8	61	7
Ampicillina	4	0	0
Eritromicina	8	34	29
Gentamicina	0	0	0
Kanamicina	13	25	0
Streptomicina	4	30	14
Vancomicina	0	3	0*
Quinupristin/dalfopristin	0	1	1

Legenda: * Usando terreni selettivi resistenti alla vancomicina, *E. faecium* è stato rilevato nel 47% dei campioni di broiler, ma non in suini e bovini (DANMAP, 2011)

I profili di resistenza di *E. faecium* nell'uomo sono molto diversi da quelli che si trovano nei suini e nei broiler, con particolare riguardo a tetraciclina, ampicillina (opposto), eritromicina, kanamicina e streptomicina. Utilizzando la tetraciclina può essere trasmesso un massimo del 13%, ma purtroppo, i profili precisi per ogni isolato non sono stati confrontati.

Le differenze nei profili di resistenza di *E. faecalis* sono state meno evidenti, ma ancora una volta erano molto diversi. I singoli profili non sono stati confrontati, quindi non è stato possibile determinare una percentuale corretta.

Tabella 13. Confronto dei profili di resistenza di *E. faecalis* da suini sani, umani e broiler (DANMAP, 2007)

Antibiotici	Uomini	Suini	Broiler
Tetraciclina	39	85	27
Ampicillina	0	0	0
Eritromicina	7	38	20
Gentamicina	0	4*	0
Kanamicina	10	23	0
Streptomicina	10	32	0
Vancomicina	0	0	0

Legenda: * potenziale serbatoio / associazione con endocardite dal tipo ST16 in MLST gentamicina-resistente nell'uomo (DANMAP, 2011) o a problemi nosocomiali/ ospedalieri non determinati.

Considerando che il batterio viene trasmesso attraverso la carne di suino, che può essere consumata anche cruda in Danimarca, ma più frequentemente è cotta o affumicata, il profilo di resistenza suggerisce un basso tasso di colonizzazione e una bassa velocità di trasferimento della resistenza ad uomini sani, per un massimo del **18%** dai suini, utilizzando l'eritromicina come indicatore. I profili di resistenza dei singoli isolati non sono stati confrontati.

Altri batteri

Con altri batteri, come *C. difficile*, i tipi riscontrati negli animali (suini, bovini e polli) e nei casi clinici umani non sono mai stati confrontati direttamente, ma nel 2011 gli isolati umani sono stati selezionati per la tipizzazione basata sul ribotipo O27 mediante PCR ed anche per la resistenza alla moxifloxacin (DANMAP, 2011). Il ribotipo O78, identificato in casi nell'uomo, è stato rilevato in isolati di bovini e suini, che erano però moxifloxacin-sensibili. Gli isolati di *Acinetobacter baumannii* da infezioni nosocomiali nell'uomo non hanno mostrato alcuna derivazione da ceppi animali, utilizzando i profili PFGE (Hamouda et al, 2011).

Conclusioni

Se si valuta l'incidenza stimata di malattie causate da suini, trasmesse all'uomo, questa può essere considerata relativamente bassa e può essere calcolata come uno **0.003103%** su base di popolazione (Tabella 14).

Tabella 14. Potenziali infezioni trasmesse dal suino all'uomo

	Infezioni da batteri zoonosici			
Organismo	<i>S. suis</i>	MRSA	<i>C. coli</i>	<i>S. Typhimurium</i>
Fonte	Suino	Suino	Suino	Suino
Ospite	Allevatore/uomo	Allevatore/uomo	Uomo	Uomo
Via	Respiratoria/ferite	Respiratoria	Alimenti/carne	Alimenti/carne
Sensibilità dell'ospite	Moderate	High	High	High
Colonizzazione	Bassa, 21% negli allevatori/ Molto bassa nell'uomo in generale	Alta, >83% negli allevatori/ 9.57% casi/ Molto bassa nell'uomo in generale	No	Si 25.9% dei casi
Infezione	Molto bassa	Moderata 4.94%	No	Moderata 7.4%
Incidenza della malattia	0.000003%	0.002%	0%	0.0011%
Trasferimento di resistenza	No	No	No	Si, potenzialmente
Incidenza di mortalità	12.5%	No	No	Bassa
Incidenza di fallimento della terapia	No	No	No	Bassa
	Infezioni da batteri commensali			
Organismo	<i>E. coli</i>	Enterococchi	<i>C. difficile</i>	<i>A. baumannii</i>

Fonte	Suino	Suino	Suino	Suino
Ospite	Allevatore/uomo	uomo	Uomo	Uomo
Via	F/O; alimenti/ carne	alimenti/carne	alimenti/carne	alimenti/carne
Sensibilità dell'ospite	Bassa, 4% degli allevatori	Non definita	Non definita	Non definita
Colonizzazione	Bassa- Non definita	Non definita	Non definita	Non definita
Infezione	No (commensale)	No (commensale)	No (nosocomiale)	No (nosocomiale)
Incidenza della malattia	No (commensale)	No (commensale)	No	No
Trasferimento di resistenza	Si, potenzialmente	Si, potenzialmente	No	No
Incidenza di mortalità	No (commensale)	No (commensale)	No	No
Incidenza di fallimento della terapia	Molto bassa, non definita	Molto bassa, non definita	No	No

Key: F/O = Fecale/orale

Se l'incidenza delle malattie causate da suini viene confrontata con le infezioni nell'uomo, che possono essere trattate con antibiotici e che quindi possono potenzialmente selezionare ceppi resistenti, la percentuale dovuta all'utilizzo di antibiotici nei suini può essere considerata minima, quasi irrilevante (vedi Tabella 15).

Tabella 15. Casi relativi e trasmissione di resistenza dai suini all'uomo

Trasmissione dal suino	Trasmissione (%) su base di popolazione	Infezioni nell'uomo	Popolazione affetta e trattata (%)
<i>S. suis</i>	0.000003	Respiratorie (URTI & LRTI)	9.88
MRSA	0.002	A trasmissione sessuale	2.6-3.3 (say 3.0)
<i>Campylobacter</i> spp	0.0	Del tratto urinario	2.7
<i>S. Typhimurium</i>	0.0011	Trasmesse con gli alimenti o l'acqua	0.76
Totale	0.003103	Totale	16.34
	Trasmissione (singolo caso)		
Casi/100,000 popolazione	3.1		16,340
Caso di potenziale trasmissione dal suino all'uomo	0.019%		100%
Trasmissione della resistenza nei confronti di antibiotici critici (al 2%)	0.00034%		100%

Se l'incidenza delle malattie negli esseri umani associate con batteri provenienti da suini (**0,003103%** su base di popolazione) viene confrontata con quella di infezioni umane (**16,34%** su base di popolazione/anno), che possono essere trattate con antibiotici, la percentuale di infezioni potenzialmente causate dai suini è circa lo **0,019%** delle infezioni umane. Se tutti i batteri provenienti da infezioni di suini fossero resistenti, contribuirebbero per uno **0,019%** alla resistenza nell'uomo. Inoltre se il tasso di resistenza agli antibiotici 'criticamente importanti' è circa del **2% (0-6%)**, il contributo alla resistenza nell'uomo è verosimilmente dello **0,00034% (0,0-0,001%)**, quindi molto basso. Questo è il motivo per cui la resistenza agli antibiotici nel suino non è così importante per la salute pubblica, in confronto alle resistenze che vengono prodotte direttamente dall'uso di antibiotici in medicina umana, soprattutto a livello ospedaliero.

Bibliografia

1. AHVLA (2012) Salmonella in livestock production in GB, 2011. http://vla.defra.gov.uk/reports/rep_salm_rep11.htm
2. Barlow, A.M., Hunt, B.W., Heath, P.J. and Smith, R.M.M. (2003) The prevalence and clinical diseases caused in pigs by different serotypes of *Streptococcus suis* (June 200-September 2002) and human infection (1981 to October 2002) in England and Wales. *Pig Journal*, 51, 164-176.
3. Blaha, T., Eckmans, T., Cuny, C., Witte, W. And Meemken, D. (2009) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in veterinarians and meat inspectors. Proceedings of the 14th International Society for Animal Hygiene (ISAH) Congress, Vechta, Germany, vol 2, pp 645-648.
4. Burch, D.G.S. (2002) Risk assessment – *Campylobacter* infection transmission from pigs to man using erythromycin resistance as a marker. *Pig Journal*, 50, 53-58.
5. BuRo (2010) Bureau of Risk Assessment and Research Programming (BuRo) report – Advice on increased resistance due to concentration of AB (antibiotics) after CO (carry-over). Dated 10/12/2010.
6. Cuny, C., Nathaus, R., Strommenger, B., Altmann, D. and Witte, W. (2009) Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS ONE*, August: pp e6800.
7. Danmap 2006, (2007) Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.
8. Danmap 2010, (2011) Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.
9. Dingle, K.E., Colles, F.M., Ure, R., Wagenaar, J.A., Duim, B., Bolton, F.J., Fox, A.J., Wareing, D.R.A. and Maiden, M.C.J. (2002) Molecular characterization of *Campylobacter jejuni* clones: a basis for epidemiologic investigation. *Emerging Infectious Diseases*, 8, 9, 949-955.
10. EC (2011) European Commission – Communication from the Commission to the European Parliament and the Council – Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance.
11. European Council (2012) Council of the European Union – Council conclusions on the impact of antimicrobial resistance in the human health sector and in the veterinary sector – A “One Health” perspective.
12. EFSA (2009) Scientific report of EFSA – Analysis of the Baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008. Part A: MRSA prevalence estimates. *EFSA Journal*, 7, 11: 1376.

13. EFSA (2010) Scientific report of EFSA – Analysis of the Baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008. Part B: Factors associated with MRSA contamination of holdings. EFSA Journal, 8, 6: 1597.
14. EFSA (2011a) European Food Safety Authority, Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) – Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum beta-lactamases and/or AmpC beta-lactamases in food and food-producing animals. EFSA Journal, 9, 8, 2322.
15. EFSA (2011b) Scientific report of EFSA and ECDC – The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents, and food-borne outbreaks in 2009. EFSA Journal, 9, 3, 2090.
16. EFSA (2011c) Scientific report of EFSA and ECDC – The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. EFSA Journal, 9, 7, 2154.
17. Fallacara, D.M., Monahan, C.m., Morishita, T.Y., Bremer, C.A. and Wack, R.F. (2004) Survey of parasites, and bacterial pathogens from free-living waterfowl in zoological settings. Avian Diseases, 48, 759-767.
18. Foxman, B. (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. American Journal of Medicine, Supplement 1A: 5S-13S.
19. Hamouda, A., Findlay, J., Hassan, L.A. and Amyes, S.G.B. (2011) Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* of animal origin. International Journal of Antimicrobial Agents, 38, 314-318.
20. HPA (2006) Report Health Protection Agency – *Staphylococcus aureus* bacteraemia: England, Wales and Northern Ireland, January to December 2005.
21. HPA (2012) Report Health Protection Agency – Quarterly Epidemiological Commentary: Mandatory MRSA, MSSA and *E. coli* Bacteraemia and *C. difficile* Infection Data (up to January –March 2012).
22. MARAN 2009 (2011) Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2009.
23. Mossad, S.B. (2010) Upper respiratory tract infections. Cleveland Clinic, Center for Continuing Education. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/upper-respiratory-tract-infection/>
24. Nijsten, R., London, N., van den Bogaard, A. and Stobberingh, E. (1996) Antibiotic resistance among *Escherichia coli*, isolated from faecal samples of pig farmers and pigs. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 37, 1131-1140.
25. Prescott, L.M., Harley, J.P. and Klein, D.A. (2005) Chapter 37. The epidemiology of infectious disease and 39. Human diseases caused by bacteria. Microbiology, 6th Edition. Eds Prescott, L.M., Harley, J.P. and Klein, D.A. McGraw-Hill, New York, USA.
26. VMD (2010) Veterinary Medicines Directorate Report – Overview of Antimicrobial Usage and Bacterial Resistance in Selected Human and Animal Pathogens in the UK: 2007.
27. VLA (2002) Salmonella in livestock production in GB, 2001.
28. VLA (2007) Salmonella in livestock production in GB, 2006.
29. Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaasen, C. and Wulf, M. (2005) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. Emerging and Infectious Diseases, 11, 1965-1966.