

# EPIDEMIOLOGIA INTERSPECIFICA DELLE ANTIBIOTICO-RESISTENZE IN SUINICOLTURA: MRSA E SANITÀ PUBBLICA

SALA V.

*Dipartimento di Medicina Veterinaria – Università degli Studi di Milano*

## *Selezione delle antibiotico resistenze e MRSA*

Nel corso degli anni, le batteriosi opportunistiche hanno progressivamente acquisito una rilevanza spesso inattesa nell'uomo e negli animali domestici; così, agenti già conosciuti hanno modificato le loro caratteristiche epidemiologiche, definendo riemergenze evolutive di patologie già note, mentre situazioni predisponenti e condizionanti hanno determinato nuove malattie da microrganismi in precedenza apatogeni.

Le motivazioni di questi eventi sono state, di volta in volta, riferibili alle nuove modalità di allevamento degli animali, alle variazioni ambientali legate conseguenti all'attività dell'uomo, ma anche ai cambiamenti nelle abitudini alimentari e agli scambi commerciali di animali e loro prodotti; quando è stato coinvolto l'uomo, effetti non trascurabili sono stati provocati anche da fenomeni sociali, come l'inurbamento o l'inquinamento, dalle nuove sindromi immunodepressive e dagli errori terapeutici che, sia nell'ambito veterinario, sia in quello della medicina umana, hanno selezionato varianti batteriche ad elevata resistenza nei confronti degli antibiotici più frequentemente utilizzati per gli interventi clinici routinari.

È questo il caso delle varianti della specie *Staphylococcus aureus* divenute progressivamente multi - resistenti agli antibiotici, e che perciò sono state catalogate con l'acronimo MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* o Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*); la definizione può essere estesa a tutti i ceppi di *S. aureus* che hanno sviluppato resistenza agli antibiotici beta-lattamici che comprendono, oltre alle penicilline naturali o semi-sintetiche, anche meticillina, dicloxacillina, nafcillina, oxacillina e le cefalosporine.

*S. aureus* è comunemente presente nelle narici e, meno frequentemente, sulle altre mucose delle prime vie respiratorie; di conseguenza, anche gli MRSA mantengono lo stesso tropismo e gli individui sani possono localizzarli in modo asintomatico per tempi variabili da poche settimane a diversi anni.

Gli stafilococchi meticillino-resistenti sono storicamente coinvolti nelle infezioni ospedaliere e, negli ultimi anni anche in quelle degli ambiti delle comunità sociali e assistenziali; oggi, questi stafilococchi rappresentano una delle principali cause d'infezioni della pelle e dei tessuti molli dell'uomo e, in alcuni casi, possono determinare anche patologie gravi a prognosi infausta, come la fascite necrotizzante o la polmonite.

La colonizzazione asintomatica, caratteristica di questi batteri, unita alla pressione selettiva legata all'uso talvolta irrazionale di antibiotici nei mangimi, danno origine a situazioni epidemiologiche tali da favorire l'amplificazione del contagio e la trasmissione clinicamente silente; non è nemmeno da trascurare la possibile diffusione di MRSA nella catena alimentare e agli animali domestici.

Inevitabilmente, vista la diffusione e la pericolosità delle patologie correlate, ci si è interrogati riguardo al ruolo epidemiologico delle specie animali da cui originano le antibiotico-resistenze trasferibili all'uomo; è chiaro il riferimento alle tecnologie zootecniche intensive, nelle quali le medicazioni strategiche, scorrettamente impiegate, possono rappresentare un serio problema in questa prospettiva.

Anche l'European Food Safety Authority (EFSA), attraverso il suo Biohazard Panel, ha

valutato i fattori di insorgenza e amplificazione delle infezioni da MRSA nella produzione suinicola dell'Unione Europea; considerando le peculiarità epidemiologiche del sistema di allevamento nella propagazione delle infezioni e nell'insorgenza delle antibiotico-resistenze, è infatti logico considerare il suino una potenziale fonte d'infezione per l'uomo.

#### *La situazione europea*

In particolare, negli allevamenti intensivi di animali destinati alla produzione alimentare, è stato ripetutamente segnalato un clone di MRSA, identificato con la sigla ST-398 e in grado di determinare localizzazioni asintomatiche; in Europa, la sua frequenza è molto variabile, ma sono stati descritti casi d'infezione nelle categorie professionalmente esposte al contatto con gli animali, come allevatori e veterinari. Questa variante è diffusa tra gli allevatori in Olanda, con una prevalenza aziendale compresa tra 23 e 81%, ma altre segnalazioni provengono da Belgio, Danimarca, Germania e Francia.

Studi caso-controllo hanno inoltre indicato il trasferimento dell'infezione dagli allevatori di suini ad altri individui, principalmente conviventi; su queste basi è stata riconosciuta la potenzialità zoonosica di MRSA.

Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato la variabilità della virulenza e della trasmissibilità di ST398, isolata dagli animali e dall'uomo negli allevamenti, sia da riproduzione, sia destinati alla produzione di suini da macello. Perciò, considerando il numero elevato di individui potenzialmente portatori nella zootecnia intensiva, la sua diffusione dovrebbe essere limitata, a tutela della salute pubblica.

#### *La situazione italiana*

Considerando quanto già dimostrato riguardo alla capacità di *Staphylococcus aureus* di selezionare la meticillino-resistenza in ambito suinicolo e di stabilire, di conseguenza, veri e propri cicli epidemiologici interspecifici, il nostro gruppo di lavoro si è proposto, in questi ultimi anni, di indagare il rischio occupazionale, in particolare per ciò che riguarda l'esposizione professionale dei medici veterinari operanti nel settore.

Le indagini sono state condotte in collaborazione con il Laboratorio di Microbiologia, Virologia e Diagnostica delle Bioemergenze del Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco" dell'Università di Milano, da qualche tempo impegnato nella connotazione epidemiologica delle infezioni da MRSA in altre categorie umane a rischio, in ambito ospedaliero e socio-sanitario.

È stata così segnalata, in occasione del Meeting SIPAS 2014, la presenza di pattern genomici sovrapponibili nei maiali da macello, nelle scrofe e in quattro medici veterinari; questi ultimi, portatori di MRSA a livello nasale, erano in tre casi responsabili diretti del management di grossi insediamenti suinicoli intensivi della pianura padana (localizzati a Brescia, Mantova e Modena) mentre il quarto era impiegato a tempo pieno in un macello industriale di suini.

I risultati del lavoro, in seguito divulgati anche in ambito internazionale, hanno inoltre dimostrato la scarsità delle localizzazioni negli operatori della macellazione, circoscrivendo di fatto il rischio infettivo al contatto con i suini in vita; la conferma incontrovertibile di questa indicazione è derivata dalla maggiore numerosità degli isolamenti di MRSA provenienti dai tamponi nasali delle scrofe, rispetto a quella ottenuta dai suini in sede di macellazione.

Durante lo stesso Meeting annuale della Società, 117 partecipanti, comprendenti Veterinari Aziendali, operanti nelle Aziende Sanitarie Locali e negli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, professionisti operanti per conto di Companies commerciali del settore suinicolo e tecnici aziendali, si sono volontariamente sottoposti al campionamento mediante tampone nasale per estendere i rilievi già eseguiti in precedenza.

I risultati dell'indagine, ancora condotta in collaborazione con l'Ospedale Luigi Sacco di Milano, sono stati presentati durante il Meeting SIPAS 2015 e hanno evidenziato una

presenza di MRSA maggiore rispetto all'indagine precedente, con una percentuale di soggetti positivi passata dal 25% a un ben più rilevante 41,9%; è stato così confermato come MRSA sia diffusamente presente negli operatori a vario titolo impiegati in suinicoltura, indipendentemente dall'età e dagli anni di occupazione nel settore. I dati anamnestici rilevati al momento del prelievo hanno permesso di dimostrare la corrispondenza tra il tempo effettivamente speso a stretto contatto con i suini e, ancora una volta, i veterinari aziendali hanno costituito il nucleo centrale delle positività.

È stata di nuovo dimostrata la sovrapposibilità dei disegni genomici degli isolamenti da uomo con quelli da suino, confermando l'ipotesi epidemiologica, già in precedenza elaborata, della interspecificità dei cloni di MRSA; questa caratteristica svolge un importante effetto di potenziamento della diffusione e della capacità patogena di qualsiasi patogeno e MRSA ne rappresenta la conferma sperimentale.

Gli sviluppi più recenti del nostro gruppo di ricerca, in fase di pubblicazione, hanno riguardato lo spa-Typing di un gruppo di MRSA isolati da suini e medici veterinari nel corso delle indagini precedenti; dai risultati ottenuti, è stata confermata la netta prevalenza dello spa-tipo ST-398 nei veterinari e nei suini. Al di là del dato, comunque importante in termini di numerosità del campione e degli isolamenti, questa indicazione equipara, in termini di epidemiologia interspecifica di questa infezione, il nostro sistema suinicolo a quelli nord-europei.

## CONCLUSIONI

Quanto finora ottenuto, conferma appieno l'esistenza di un percorso epidemiologico delle antibiotico-resistenze, lungo il quale la selezione avviene in ambito animale e l'esposizione professionale dell'uomo legata specificatamente a fattori di rischio non solo ambientali, può rappresentare la via d'accesso alla circolazione interumana.

Questa indicazione corrisponde a quella fornita dal Biohazard Panel di EFSA nella sua valutazione analitica dei fattori di rischio per la diffusione di MRSA nel sistema suinicolo europeo, secondo la quale i suini portatori inapparenti sono una fonte di contagio, soprattutto per le categorie professionalmente esposte, potendo anche rappresentare l'origine di cicli epidemiologici interumani.

Per quanto specificamente riguarda gli allevamenti, sia da riproduzione sia da ingrasso, le dimensioni e numerosità dei capi sono un fattore d'incremento del rischio, ovviamente correlato all'aumento numerico dei contatti infettanti tra gli animali e con l'uomo; inoltre, tutte le azioni condizionanti, di natura infettiva o manageriale che diminuiscono la reattività immunitaria possono favorire la replicazione batterica, aumentare l'eliminazione e amplificare le cariche infettanti.

È dunque indispensabile verificare la presenza dell'infezione, oltre che nei veterinari, nelle categorie occupazionalmente esposte, come allevatori, addetti di allevamento, trasportatori, macellatori e sezionatori, valutando il tempo di contatto, la sua continuità e la ciclicità, ma anche considerando tempi e modalità di sopravvivenza di *S. aureus* negli ambienti di lavoro; ugualmente importante sarebbe valutare il rischio del personale addetto alle preparazioni mangimistiche, considerando tempi e frequenza di contatto con le preparazioni a base di antibatterici.

In ogni caso, è possibile affermare che le indagini sull'epidemiologia interpecifica di MRSA possono avere una funzione dirimente nella comprensione delle correlazioni tra esposizione professionale e rischio biologico; rivedere la definizione di quest'ultimo alla luce della progressiva selezione dei cloni batterici circolanti e della modificazione evolutiva delle antibiotico-resistenze negli ambiti occupazionali di cui la suinicoltura intensiva fa parte, deve rappresentare l'indispensabile "contributo veterinario" alla prospettiva "One Health" della gestione sanitaria.

Perciò, solo un approccio interdisciplinare realmente “integrato”, al quale possano liberamente contribuire medici e veterinari potrà precisare l’importanza, spesso sovrastimata e altrettanto frequentemente ignorata, delle infezioni animali rispetto alla salute individuale e sociale dell’uomo.

## **BIBLIOGRAFIA**

- De Faveri E., Rimoldi S., Pagani C., Sala V. (2014). Epidemiologia interspecifica di MRSA nell’ambito suinicolo. Atti XL Meeting Annuale SIPAS. 197-2013.
- De Faveri E., Rimoldi S., Pagani C., Sala V. (2014). Interspecific epidemiology of MRSA in Pig Farming. *Infectious Diseases and Therapy*. 2:2. <http://dx.doi.org/10.4172/2332-0877.1000135>.
- De Faveri E., Rimoldi S., Pagani C., Sala V. (2015). Presenza di MRSA nei partecipanti al meeting SIPAS 2014. Atti XL Meeting Annuale SIPAS. 209-216.
- EFSA, Biohazard Panel (2009). 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* 2009; 7(11):1376.
- EFSA, Biohazard Panel (2009). 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* 2010; 8(6):1597.