

2 Sintesi

Resistenza nei batteri presenti in isolati clinici umani

Diverse sono le tendenze osservate a livello di batteri gram-positivi e gram-negativi a partire dal 2008. I tassi di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) hanno continuato a diminuire notevolmente negli isolati invasivi, perlopiù nella parte occidentale della Svizzera. La stessa tendenza è stata osservata in numerosi altri Paesi europei, incluse la Germania, la Francia e l'Austria. Per contro, i tassi di MRSA sono in aumento nei campioni prelevati da ferite e ascessi di pazienti ambulatoriali. È diminuita nel corso del tempo anche la resistenza alla penicillina in *Streptococcus pneumoniae*, perlopiù a seguito di una riduzione nella prevalenza di sierotipi più resistenti, dovuta all'introduzione di vaccini antipneumococchi. La resistenza degli enterococchi alla vancomicina è ancora molto bassa, ma sono stati osservati tassi di incremento preoccupanti negli ultimi mesi.

È stato invece riscontrato un costante aumento della resistenza al chinolone e alle cefalosporine di terza e quarta generazione in *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Lo stesso incremento è stato osservato nella maggior parte dei Paesi europei ed è in linea con l'ampia distribuzione di isolati produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Negli ultimi due anni questa tendenza sembra essersi stabilizzata in Svizzera e in altri Paesi europei. In *E. coli* e *K. pneumoniae* è fortunatamente ancora rara la resistenza ai carbapenemi. Mentre però la resistenza in *E. coli* è rara anche nella maggior parte dei Paesi europei, una crescente resistenza ai carbapenemi si osserva in Europa per *K. pneumoniae*; nel 2016 tassi di resistenza superiori al 25 per cento sono stati riportati in Italia, Grecia e Romania. Per consentire un monitoraggio più preciso della distribuzione delle enterobatterie produttrici di carbapenemasi, il 1° gennaio 2016 è stato introdotto in Svizzera l'obbligo di notifica di questi microrganismi.

In *Pseudomonas aeruginosa* l'aumento dei tassi di resistenza alla piperacillina-tazobactam e alla ceftazidima ha raggiunto un picco nel 2015 e da allora è leggermente diminuito, mentre i tassi di resistenza agli amminoglicosidi sono in costante aumento. Nessun cambiamento rilevante si segnala invece in *Acinetobacter* spp. A differenza che in Europa, i tassi di carbapenemasi sono rimasti stabili.

Consumo di antibiotici nella medicina umana

Tra il 2007 e il 2017, il consumo di antibiotici ad uso sistemico (gruppo ATC J01) negli ospedali svizzeri per cure acute è aumentato del 16 per cento a 62,2 dosi definite giornaliere

(DDD, Defined Daily Doses) per 100 giorni di degenza, mentre è rimasto relativamente stabile se espresso in DDD per 100 ricoveri. Tale discrepanza può essere spiegata da un tendenziale aumento del numero di ricoveri e una riduzione del numero di giorni di degenza, dovuta a una minore durata del soggiorno in ospedale. La classe di antibiotici più comunemente usata è stata quella delle penicilline (gruppo ATC J01C), seguita dagli altri antibatterici beta-lattamici, compresi le cefalosporine (gruppo ATC J01D) e i chinoloni (gruppo ATC J01M).

Nell'ambito delle cure ambulatoriali, nel 2017 il consumo totale di antibiotici ad uso sistemico (gruppo ATC J01) è stato di 10,7 DDD al giorno ogni 1000 abitanti. La classe di antibiotici più comunemente usata è stata quella delle penicilline (gruppo ATC J01C), seguita da macrolidi, lincosamidi e streptogramine (gruppo ATC J01F), tetracicline (gruppo ATC J01A) e fluorochinoloni (gruppo ATC J01MA). Il consumo relativo di fluorochinoloni e penicilline associati ad inibitori della beta-lattamasi è risultato comparativamente alto rispetto a quello dei Paesi che partecipano alla Rete europea di sorveglianza del consumo di antimicrobici (ESAC-Net).

Resistenza nei batteri zoonotici

Nel pollame, il tasso di resistenza alla ciprofloxacina e alla tetraciclina di *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) è aumentato significativamente negli ultimi anni, passando dal 15 per cento nel 2006 al 51,4 per cento nel 2016 per la ciprofloxacina e al 40 per cento per la tetraciclina. È invece stata rilevata raramente una resistenza all'eritromicina (2,9%). L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) considera i fluorochinoloni e i macrolidi degli antibiotici critici di massima priorità nella medicina umana, poiché questi gruppi di principi attivi costituiscono la terapia elettiva di gravi forme di campilobatteriosi o salmonellosi nell'uomo.

Nei suini da ingrasso, il tasso di resistenza alla streptomicina di *Campylobacter coli* (*C. coli*) è diminuito tra il 2006 e il 2012, per poi aumentare significativamente negli ultimi anni fino a toccare l'81,4 per cento nel 2017. I tassi di resistenza alla tetraciclina (62,1%) e alla ciprofloxacina (50,3%) non sono cambiati significativamente tra il 2015 e il 2017.

La *Salmonella* spp. è presente solo raramente negli animali da reddito in Svizzera. Il rischio di una sua trasmissione all'uomo tramite alimenti prodotti a partire da animali svizzeri è dunque considerato basso. Inoltre presenta tassi di resistenza costantemente bassi, specie nel caso di *S. enteritidis* e *S. typhimurium*.

Resistenza nei batteri indicatori negli animali

In generale l'antibiotico-resistenza è ampiamente diffusa negli enterococchi e nell'*E. coli* isolati da animali da reddito allevati in Svizzera.

I tassi di resistenza delle specie di enterococchi *E. faecalis* ed *E. faecium* isolate dai polli da carne presentano tendenze opposte. Mentre per *E. faecalis* la resistenza alla tetraciclina e all'ampicillina è aumentata dal 2012, nello stesso periodo i tassi di resistenza degli isolati di *E. faecium* sono diminuiti. Un effetto comparabile è stato osservato negli enterococchi isolati dai vitelli da carne, nei quali gli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) sono stati rilevati soltanto sporadicamente negli ultimi anni. Nel 2016 non sono stati rilevati VRE nei polli da carne, né nei suini da ingrasso e nei vitelli da carne nel 2017.

Sono stati riscontrati tassi elevati di resistenza all'ampicillina (14,2%-38,7%), al sulfametoxazolo (46,9%-26,8%) e alla tetraciclina (13,2%-41,2%) negli isolati di *E. coli* commensale provenienti da polli da carne, suini da ingrasso e vitelli da carne. Inoltre, è stata riscontrata un'elevata resistenza alla ciprofloxacina negli isolati provenienti da polli da carne (37,9%). In questi ultimi, la resistenza a questi principi attivi è aumentata dal 2006 al 2012, poi è nettamente diminuita fino al 2014, mentre per il 2016 non è stato riscontrato alcun decremento, fatta eccezione per le tetracicline. Dal 2006 al 2013 è stata osservata una tendenza alla diminuzione della resistenza negli isolati provenienti da vitelli, ma le resistenze alla tetraciclina, al sulfametoxazolo e all'ampicillina sono nuovamente aumentate fino al 2014, stabilizzandosi dal 2015 al 2017. Nei suini da ingrasso, i tassi di resistenza ai succitati antibiotici negli isolati di *E. coli* sono stabili o in leggera diminuzione dal 2013 al 2017.

Dei ceppi di *E. coli* produttori di ESBL/pAmpC sono stati rilevati nel 52,4 per cento dei gruppi di polli da carne, nel 17,6 per cento dei suini da ingrasso e nel 33,2 per cento dei vitelli da carne. Nei polli da carne, l'aumento della prevalenza di ESBL/pAmpC prosegue, anche se a un livello inferiore a quello degli anni precedenti (2014: 41,8%). La prevalenza di ESBL è invece diminuita nei suini da ingrasso (2015: 25,7%) ed è rimasta elevata per i vitelli (2015: 37,6%).

In nessuna specie di animali da reddito sono stati trovati *E. coli* produttori di carbapenemasi.

In Svizzera, la presenza di *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) nei suini da ingrasso alla macellazione è significativamente aumentata da quando l'MRSA è entrato a far parte del monitoraggio. Dal 2 per cento del 2009, la prevalenza è passata al 20,8 per cento nel 2013 e ha toccato il 44,0 per cento nel 2017. La stessa tendenza, seppur a un livello inferiore, si riscontra per la presenza di MRSA nei vitelli da carne. L'effettiva prevalenza nel 2017 è stata dell'8,1 per cento. I risultati riportati per l'MRSA confermano che lo spa tipo t034 e lo spa tipo t011 si stanno diffondendo nella popolazione svizzera di suini macellati. Entrambi questi genotipi appar-

tengono al complesso clonale CC 398, tipicamente associato agli animali da reddito (LA-MRSA). Il batterio LA-MRSA può essere trasmesso dagli animali all'uomo. Un'analisi della presenza dell'MRSA nei pazienti ricoverati in Svizzera ha rivelato due casi di pazienti svizzeri portatori di LA-MRSA (n=163).

Resistenza nei batteri indicatori presenti nella carne

Nel 49,3 per cento dei campioni di carne di pollo sono stati riscontrati *E. coli* produttori di ESBL/pAmpC. La prevalenza varia notevolmente tra la carne svizzera (41,9%) e quella prodotta all'estero (64,9%). Per entrambe, la prevalenza complessiva è diminuita nel periodo oggetto del rapporto (2014: carne svizzera 65,5%; carne dall'estero: 85,6%). Nonostante sia stata rilevata una tendenza alla diminuzione, la prevalenza di *E. coli* multiresistenti è tuttora molto alta e corrisponde all'elevata prevalenza di *E. coli* produttori di ESBL/pAmpC nei polli da carne.

Per contro, si è registrata una sola occorrenza di *E. coli* produttori di ESBL/pAmpC nella carne di maiale (n=302); altre due sono state riscontrate in campioni di carne bovina (n=299). La differenza potrebbe essere correlata alla minore prevalenza di questi batteri nei maiali e nei vitelli svizzeri e ai processi di macellazione distinti di questi animali. Non sono stati trovati *E. coli* produttori di carbapenemasi nei campioni di carne fresca.

L'MRSA è stato rilevato in quantità notevoli soltanto nella carne di pollo prodotta all'estero (2016: 9,3%). Nel 2016 non è stata riscontrata alcuna contaminazione da MRSA nei campioni di carne di pollo svizzera (n=205), né nella carne di manzo svizzera (n=299) e sono stati segnalati soltanto due casi di MRSA nella carne di maiale di produzione nazionale (n=301). Quest'ultimo dato è particolarmente interessante poiché il forte incremento dell'MRSA nei suini da ingrasso (prevalenza 44,0%) non sembra averne aumentato la prevalenza nella carne suina fresca. I dati confermano che il cibo non è da considerarsi una fonte rilevante di trasmissione dell'MRSA all'uomo.

Resistenza nei batteri da isolati clinici di animali

Il monitoraggio della resistenza agli antimicrobici nei germi patogeni rilevanti provenienti da animali da reddito o da compagnia ammalati è importante per i veterinari perché consente loro di scegliere gli antibiotici più appropriati per la terapia, dato che spesso non è possibile effettuare un antibiogramma prima di iniziatarla. Inoltre, questi dati colmano un'altra importante lacuna nel monitoraggio della resistenza agli antimicrobici dal punto di vista One Health.

Pertanto, nel 2015 l'Ufficio federale della sicurezza alimentare e di veterinaria (USAV) ha lanciato un progetto pilota per il monitoraggio degli agenti patogeni veterinari in Svizzera, in collaborazione con il laboratorio di riferimento nazionale per

il riconoscimento precoce di nuove forme di resistenza agli antibiotici e con il Centro per le zoonosi, le malattie animali di origine batterica e la resistenza agli antibiotici (ZOBA).

Tutti i ceppi sono stati isolati da campioni clinici di animali malati analizzati dallo ZOBA. Sono stati esclusi dallo studio i campioni provenienti da animali già in terapia antibiotica prima del prelievo del campione. A differenza di quanto avviene nel monitoraggio degli isolati di animali da macello sani, i dati della concentrazione minima inibitoria (MIC) sono stati interpretati in base a breakpoint clinici. Sono riportati, a titolo di esempio per la medicina dei piccoli animali, i dati sulla resistenza di *S. pseudintermedius* isolato dalle infezioni di ferite del cane e di *E. coli* isolato dalle infezioni del tratto urogenitale del cane. Completano la raccolta di dati lo *Staphylococcus aureus* da campioni di mastite bovina e lo *Streptococcus equi* sub species *zooepidemicus* derivato dalle infezioni purulente del cavallo.

La presenza di livelli di resistenza elevati ad antibiotici importanti sottolinea la necessità di un monitoraggio sistematico. Negli animali ci si deve attendere delle infezioni causate da agenti patogeni veterinari multiresistenti. Questi dati non devono tuttavia incoraggiare il ricorso agli antimicrobici di importanza critica, dato che esistono antibiotici di prima scelta sufficientemente efficaci per i diversi quadri clinici. L'inclusione di isolati da altri laboratori svizzeri a partire dal 2019 renderà questo monitoraggio ancora più rappresentativo.

Vendite di antibiotici nella medicina veterinaria

Nel 2016 e nel 2017, il volume di vendita degli antimicrobici ha continuato a diminuire. Complessivamente, nel settore della medicina veterinaria sono stati venduti 38 377 kg di antimicrobici nel 2016 e 32 328 kg nel 2017, con un calo del 53 per cento (37 tonnellate) dal 2008, dovuto prevalentemente a una diminuzione delle vendite di premiscele medicate. La classifica di vendita delle diverse classi di antibiotici è rimasta invariata: i sulfamidici sono al primo posto, seguiti da penicilline e tetracicline. Queste tre classi sono spesso vendute come premiscele medicate. La quantità di antibiotici omologati unicamente per gli animali da compagnia costituisce il 2,5 per cento del volume totale. Nel 2016 e nel 2017, le vendite di classi di antibiotici critici di massima priorità per la medicina umana sono diminuite; quelle dei macrolidi hanno subito una contrazione del 25 per cento nel 2016 e di un altro 20 per cento nel 2017. Le vendite di fluorichinoloni sono scese del 21 per cento nel 2016 e del 25 per cento nel 2017, quelle di cefalosporine di terza e quarta generazione del 23 per cento circa nel 2016 e nel 2017. Il volume di vendita della colistina è diminuito approssimativamente del 79 per cento dal 2008. Espresso in correlazione alla biomassa esposta, il livello per la Svizzera è di 0,4 mg/PCU di colistina, inferiore alla media europea e in linea con la richiesta di riduzione della colistina a un livello pari o inferiore a 1 mg/PCU per i Paesi europei, in modo da preservarne l'efficacia nel trattamento di gravi infezioni nell'uomo.

Analisi

Questo rapporto è il primo in Svizzera a effettuare un'analisi che confronta i dati sull'uso di antibiotici nei settori umano e veterinario e a cercare di valutare le correlazioni tra uso e resistenza. Lo scopo era quello di analizzare i dati sul consumo di antibiotici e sulle antibiotico-resistenze in Svizzera, sulla falsariga del rapporto JIACRA. Tuttavia, data la mancanza di dati e di tempo, è stata condotta solo un'analisi preliminare. Migliorando i dati sarà possibile negli anni a venire condurre analisi più significative, focalizzandosi sulle potenziali correlazioni tra uso di antibiotici e antibiotico-resistenze.

Al fine di comprendere l'epidemiologia dello *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e il rischio di trasmissione dagli animali all'essere umano, è stato condotto uno studio delle caratteristiche molecolari di questo agente patogeno. Nella fattispecie, sono stati confrontati i ceppi di MRSA isolati da animali da reddito e carne svizzeri con isolati di MRSA provenienti da veterinari e allevatori sani e isolati umani prelevati da ospedali svizzeri. L'analisi ha permesso di ottenere informazioni utili sulla distribuzione dei tipi «MRSA acquisito in ospedale (HA-MRSA)», «MRSA acquisito in comunità (CA-MRSA)» e «MRSA associato ad animali da reddito (LA-MRSA)» in contesti umani e veterinari, e dunque di capire meglio i rischi di trasmissione in Svizzera. Nei suini svizzeri da ingrasso si è registrato un forte aumento della prevalenza di MRSA negli ultimi dieci anni. La prevalenza di MRSA nella carne di maiale, manzo e pollo svizzeri era molto bassa e il ceppo di MRSA rilevato era del tipo LA-MRSA. Uno studio realizzato insieme a veterinari e allevatori ha rilevato che il ceppo di MRSA più diffuso tra questi attori era del tipo LA-MRSA. Questo dato è in linea con i risultati delle analisi di MRSA isolato da animali da reddito, anch'esso del tipo LA-MRSA. Nei pazienti ricoverati, invece, si riscontrano per la maggior parte i tipi HA-MRSA e CA-MRSA; in due pazienti, tuttavia, è stata rilevata la presenza del tipo LA-MRSA. È necessario un monitoraggio continuo, che comprenda la tipizzazione molecolare di isolati di MRSA sia umani che animali.