

Corso
Salute del bambino e sicurezza alimentare:
analisi del rischio di agenti chimici e fattori associati a stili di vita

Effetto degli antibiotici sulla flora intestinale e antibiotico resistenza

Anna Maria Ferrini

ferrini@iss.it

**Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e
per i Rischi Alimentari
ISS**



Istituto Superiore di Sanità
22-23 giugno 2005

La flora batterica intestinale in cifre ...



Il tratto gastrointestinale ha una superficie di 250 - 400 m²

Si calcola che durante la vita, mediamente 60 tonnellate di cibo attraversino il tubo digerente interferendo con circa 500 differenti specie batteriche che si trovano nel suo interno.

La flora intestinale svolge molteplici e importanti funzioni contribuendo al benessere dell'organismo.

Il numero della popolazione batterica presente nel nostro intestino (miliardi) è almeno dieci volte il numero delle nostre cellule.

La flora intestinale, comincia a formarsi sin dalla nascita e si completa nel giro di pochi giorni con la formazione di diverse specie di microrganismi aerobi e anaerobi che raggiungono la loro concentrazione massima nei primi anni e perdurano, poi, per tutta la vita.

Principali funzioni della flora batterica

- Sintesi di vitamine e aminoacidi
 - Degradazione degli amidi a zuccheri semplici
 - Fermentazione dei polisaccaridi ad acidi grassi volatili
 - Degradazione delle proteine ad aminoacidi, amine ed ammoniaca
 - Idrogenazione degli acidi grassi poliinsaturi
 - Trasformazione degli acidi biliari primari in secondari
 - Trasformazione del colesterolo in steroli
 - Riduzione dei nitrati in nitriti
 - Detossificazione (es: bilirubina - urobilina)
-
- Resistenza alla colonizzazione da batteri patogeni
 - Stimolazione del sistema immunitario associato alla mucosa intestinale

In sintesi,

- ☺ contribuisce ai processi biochimici dell'organismo
- ☺ favorisce l'assimilazione aiutando i processi di digestione, assorbimento e peristalsi
- ☺ aiuta le difese dell'organismo.



The bacteria lining the skin and intestinal tract form a protective "armor" against invasion by pathogens and other foreign bacteria. If, during antibiotic therapy, this protective coat is killed, resistant "invaders" have room to colonize and potentially cause disease problems (Bonnie Marshall, Tufts University School of Medicine).

Fattori che influenzano la flora intestinale

- **Età**
- **stile di vita**
 - abitudini alimentari, igieniche, attività fisica, stress
- **acidità gastrica**
- **infezioni**
- **sistema immunitario**
- **assunzione di farmaci o antibiotici**

Relazione tra consumo di antibiotici e sviluppo di malattie allergiche

Studio effettuato su circa 2000 bambini inglesi, basato sui registri dei medici di famiglia

- I bambini che avevano ricevuto terapia antibiotica sotto i 2 anni avevano una probabilità maggiore di sviluppare malattie di tipo allergico come asma, febbre da fieno e eczema.
- Questa probabilità era indipendente dalla patologia ma sembrava più legata ad alcune classi di antibiotici (cefalosporine e macrolidi) e meno ad altre (penicilline)

Effetto degli antibiotici sulla flora intestinale

- riduzione della microflora sensibile (in particolare gli anaerobi) che conferisce resistenza alla colonizzazione
- incremento della crescita di batteri resistenti già presenti e possibilità di colonizzazione da parte di microrganismi esogeni resistenti o multiresistenti
- possibilità di meteorismo, diarrea, gravi infezioni, colite pseudomembranosa (da *Clostridium difficile*)

Effetto del residuo di antibiotico in alimenti di origine animale

Impiego di antibiotici nelle produzioni animali:

- Presenza di residuo negli alimenti
(effetto diretto o tossicologico)**

- Selezione di determinanti di resistenza**
 - nell'ambiente**
 - nell'uomo**
 - nell'animale (nei prodotti di origine animale)**

Definizione di MRLs (Maximum Residue Limits) di farmaci di uso veterinario nei prodotti alimentari di origine animale (EEC 2377/90)

Maximum Residue Limit:

la concentrazione massima di residuo da trattamento veterinario (mg/kg or $\mu\text{g}/\text{kg}$ su prodotto fresco) che la Comunità Europea può ammettere legalmente

si basa sul tipo e sulla quantità di residuo che si ritiene non comporti alcun pericolo tossicologico per la salute umana, l'ADI (Acceptable Daily Intake) o su un valore di ADI temporaneo che utilizza un fattore di sicurezza aggiuntivo

I residui degli antibiotici negli alimenti, nella legislazione attuale, rappresentano un rischio significativamente meno importante per l'uomo del rischio correlato all'antibiotico resistenza.

Joint FAO/OIE/WHO workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance.

Dicembre 2003

- Gli antibiotici sono utilizzati per l'uomo, gli animali, le piante come strumento insostituibile per il trattamento delle malattie batteriche infettive.

- L'antibiotico resistenza è il naturale meccanismo di difesa dei batteri nei confronti degli antibiotici ed è fortemente accelerata dalla pressione selettiva esercitata dall'uso e dall'abuso degli antibiotici in campo clinico e principalmente veterinario.

- Purtroppo il fenomeno crescente della comparsa di ceppi antibiotico resistenti in specie un tempo sensibili è responsabile di sempre più preoccupanti fallimenti terapeutici.

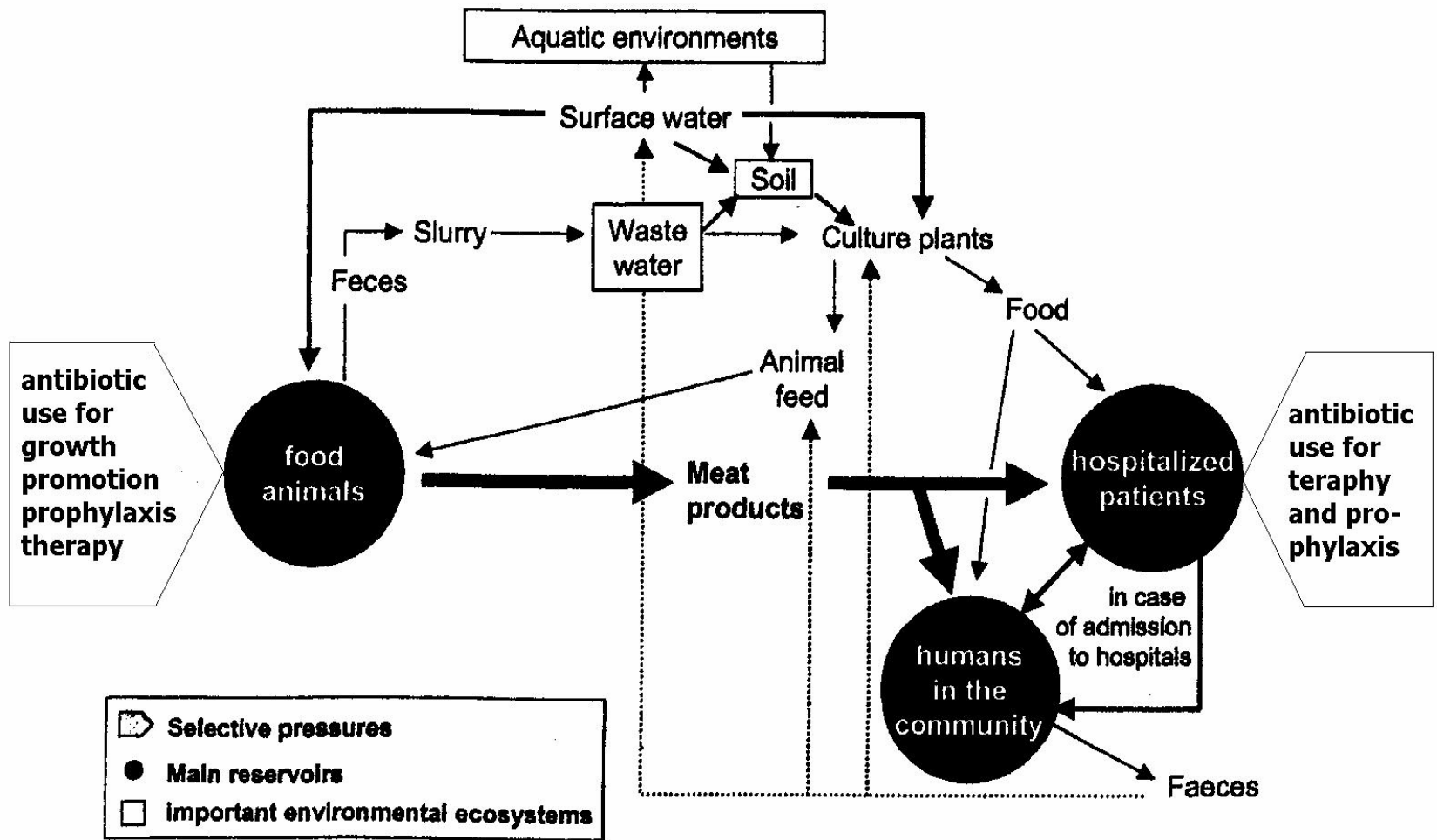


Fig. 1. Routes of transmission of antibiotic resistant bacteria and resistance genes.

Resistenza ai farmaci antibatterici

un ceppo batterico è resistente ad un antibiotico quando è in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni di questo che risultano inibenti per la massima parte dei ceppi della stessa specie

oppure, operativamente

quando un ceppo batterico sia in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni di antibiotico pari a quelle massime raggiungibili nel corso di un trattamento terapeutico.

Resistenza ai farmaci antibatterici



resistenza naturale o intrinseca
(trasferimento verticale)



resistenza acquisita
(trasferimento orizzontale)

si stima che in 60 anni siano stati prodotti globalmente circa 1-10 milioni di tonnellate di antibiotici.

ASM News, 67 (3):128-129



Aumento dei patogeni resistenti ai farmaci



**Drammatica riduzione della scoperta di molecole attive
nei confronti dei patogeni multiresistenti**

Costi e tempi per la produzione di una nuova molecola utilizzabile:

*100-350 milioni di dollari
10-12 anni di sperimentazione*



**Nei paesi industrializzati, negli ultimi 10 anni,
le malattie infettive sono passate
dal 5° al 3°
posto fra le cause di morte**

**Aumento di antibiotico resistenza in patogeni
alimentari**



**Aumento delle malattie da patogeni
alimentari**

Campylobacter

2.5 milioni casi/USA/anno



20% in soggetti sotto i 10 anni di età*



432 000 casi

* Incidenza doppia della popolazione media per i bambini < 1 anno

**Emergenza in clinica di ceppi resistenti
in seguito ad impiego non umano di
antibatterici**

Campylobacter

frazione attribuibile 18 000 casi /anno

Campylobacter

**Il trattamento delle infezioni pediatriche da Campylobacter è a base di eritromicina (macrolide)
Negli adulti si usano anche fluorochinoloni e tetracicline**

Normalmente il 5% dei campylobacter jejuni sono eritromicina-r

Center for Disease Control and Prevention

il 24% del pollame venduto in Giappone è contaminato da campylobacter resistenti ai fluorochinoloni.

Questi vengono usati anche negli allevamenti di pesce, alimento molto consumato in oriente anche dai bambini

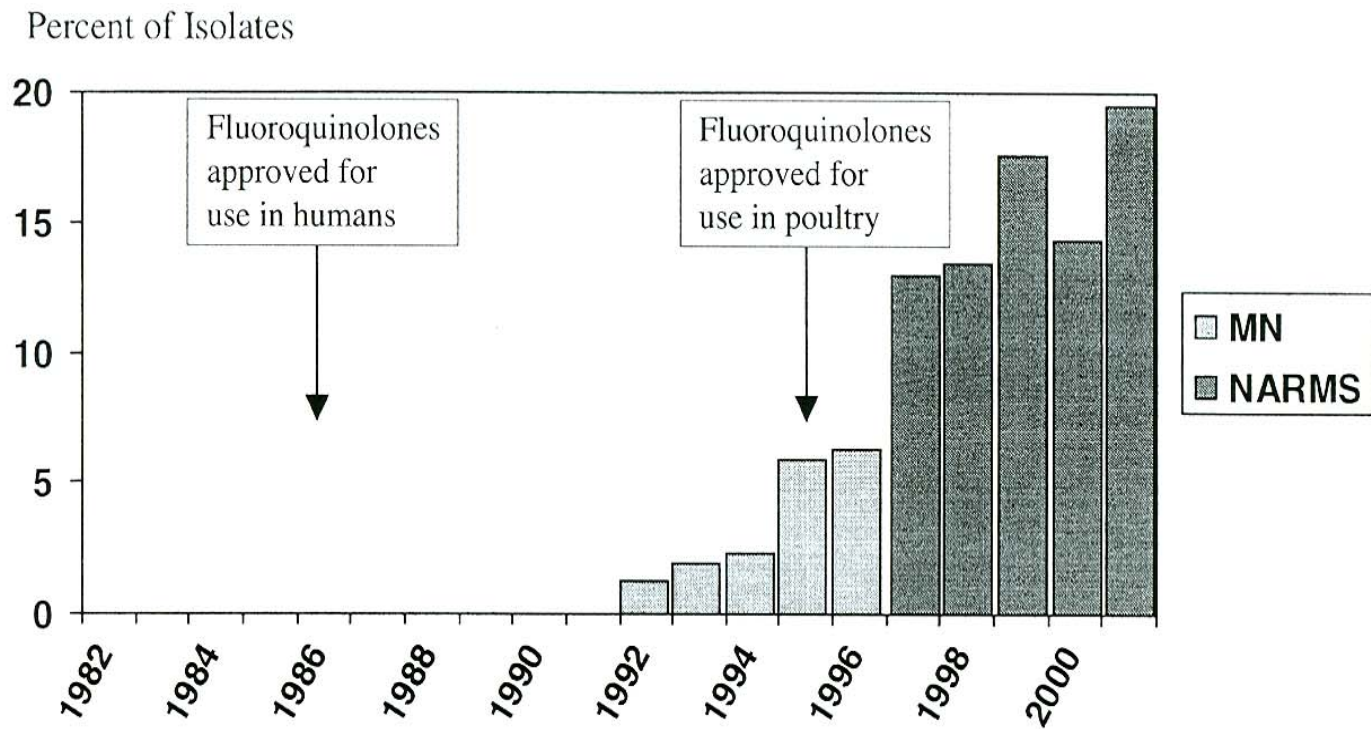


Figure 1. 1992 to 1996 quinolone-resistant *Campylobacter* in Minnesota³¹ and 1997 to 2001 fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* in NARMS (unpublished data).²⁹

NARMS National Antimicrobial Resistance Monitoring System

MN Minnesota

Salmonella

1.4 milioni casi/anno (95% da alimenti)



40% in soggetti al di sotto dei 10 anni



560 000 casi /anno

Center for Disease Control and Prevention

Emergenza in clinica di ceppi resistenti in seguito ad impiego non umano di antibatterici

salmonella

**Dati Usa per ~ 1 400 000 casi (95% di origine alimentare)
(600 mortali) /anno**

>1/3 dei casi al di sotto dei 10 anni di età

incidenza 10x sotto 1 anno (128.9 vs 12.4 per 100 000)

“frazione attribuibile” 30 000 casi

(300 ospedalizzazioni e 10 casi fatali)

salmonella

American Association of Pediatrics:

- “Il trattamento delle infezioni da salmonella, specialmente nei bambini, sta diventando progressivamente più difficile a causa dell’antibiotico resistenza”
- Uno studio del 2001 ha valutato che il 20% della carne macinata destinata alla preparazione di hamburger era contaminata da salmonella e che l’80% dei ceppi era resistente ad 1 antibiotico e il 53% ad almeno 3 antibiotici

Multidrug-resistant *Salmonella* typhimurium infection from milk contaminated after pasteurization

93 casi: 76 persone in Pennsylvania + 17 New jersey
età media 9 anni (3 mesi - 88 anni)

ceppo isolato:

Salmonella enterica sierotipo Typhimurium

resistenza a ampicillina kanamicina, streptomina,
sulfametossazolo, tetraciclina

Emerging Infect Dis 10,5, 932, 2004

Emergenza in clinica di ceppi resistenti in seguito ad impiego non umano di antibatterici

Enterococcus

**comparsa di ceppi vancomicina-resistenti (VRE)
messa in relazione con l'uso di un altro
glicopeptide, l'avoparcina (come fattore di
crescita nei mangimi per pollame e suini) che è
stato quindi sospeso dalla Commissione
dell'Unione Europea insieme a quello di altri
antimicrobici.**

Use of Avoparcin / VRE

Country	Avoparcin used	VRE in animal husbandry
Belgium	+	+
Denmark	+	+
Finland	+	+
France	+	+
Germany	+	+
Great Britain	+	+
The Netherlands	+	+
Norway	+	+
Sweden	-	-
United States	-	-

Listeriosi

■ Relativamente rara:

- ~5 casi per 1 000 000 persone
- U.S. FoodNet
- 2500 casi di of listeriosi severa
 - di cui 500 esiti mortali

■ Severità:

- il più alto tasso di ospedalizzazione da patogeni alimentari
- la più alta mortalità (20 - 30%)

Listeriosi

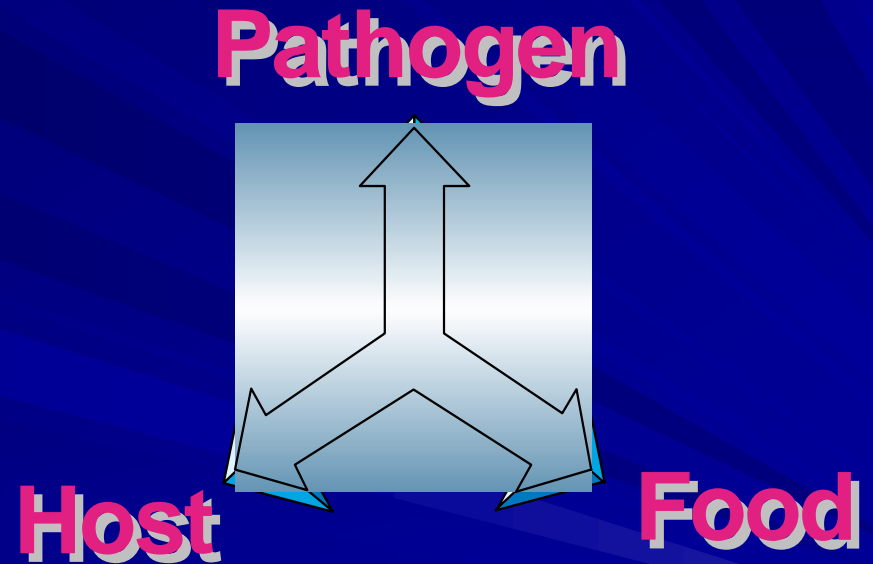
I casi più severi da *L. monocytogenes* riguardano prevalentemente soggetti con sistema immunitario debole

- anziani
- gestanti, feto, neonati
- soggetti reduci da trattamenti medici importanti (trapianti, chemioterapia)
- pazienti con AIDS

Relazione Dose-Risposta

Funzione dell'
interrelazione tra

- agente biologico,
- popolazione interessata,
- alimento

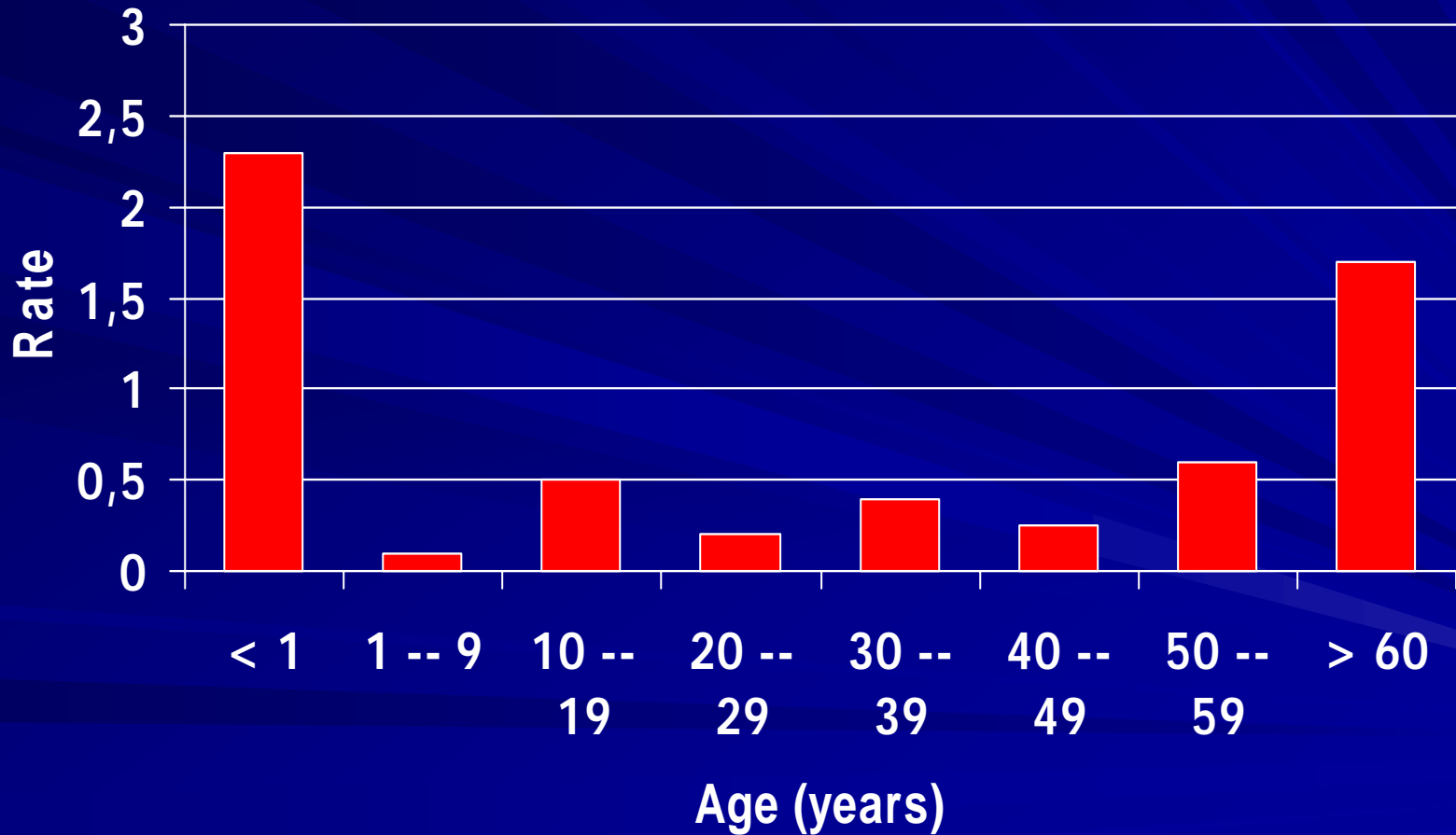


Relazione Dose-Risposta



- ?
- mancanza di studi su volontari umani dovuti alla severità della patologia
- comunque il vero target è rappresentato da subpopolazioni a rischio.

Host Factors: Age



Risk Characterization:

***L. monocytogenes*: Interpretazione**

- lo standard di 100 cfu/g porterebbe approssimativamente a 5 - 25 casi per anno*
- lo standard di 1 cfu/25 g porterebbe a meno di 1 caso l'anno*

* In USA

conclusioni

- La risoluzione dell'uso inappropriato di antibiotici in clinica e in veterinaria richiede l'impegno congiunto di medici, veterinari, allevatori, industria e organismi della Sanità pubblica a livello nazionale e internazionale.
- Occorre operare una continua sorveglianza sull'andamento del fenomeno dell'antibiotico resistenza e sull'uso degli antibiotici, sia in campo medico che veterinario.
- E' importante ridurre i livelli di contaminazione dei patogeni negli alimenti.
- E' importante inserire dati di antibiotico resistenza nella valutazione del rischio

