

Stafilococchi meticillino-resistenti negli animali d'affezione. Revisione della letteratura

RIASSUNTO

Il presente lavoro è una revisione della letteratura relativa al problema della meticillino-resistenza negli stafilococchi isolati negli animali d'affezione, con particolare riferimento a *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus pseudintermedius*. La meticillino-resistenza deriva dall'acquisizione del gene *mecA*, codificante per una transpeptidasi con bassa affinità per i β -lattamici che rende i microrganismi resistenti a tutti gli antibiotici appartenenti a questa classe. La preoccupazione legata alla diffusione degli stafilococchi meticillino-resistenti deriva soprattutto dal fatto che tali batteri risultano spesso resistenti anche ad altre classi di antibiotici, quali aminoglicosidi, macrolidi, tetracicline e fluorochinoloni, caratteristica che rende le infezioni molto difficili da trattare. La ricerca di *mecA* mediante tecniche molecolari rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di meticillino-resistenza negli stafilococchi. Molto spesso vengono impiegate metodiche fenotipiche complementari, rapide e poco costose ma che sono state validate per *S. aureus* meticillino-resistenti d'isolamento umano. Sarebbe quindi opportuno che le condizioni di esecuzione venissero meglio definite anche per altre *Staphylococcus* spp., al fine di ottenere risultati attendibili per le specie d'interesse veterinario.

INTRODUZIONE

Gli stafilococchi sono batteri Gram positivi, anaerobi facoltativi, largamente diffusi in natura. Molte delle 45 specie ad oggi riconosciute fanno parte della normale flora microbica della cute e delle mucose del tratto respiratorio e gastrointestinale dell'uomo e degli animali¹. In presenza di condizioni predisponenti, specie quali *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hyicus* e *Staphylococcus pseudintermedius* sono in grado di comportarsi da patogeni opportunistici, dando origine ad importanti processi infettivi nell'uomo e in diverse specie animali^{2,3}. Le infezioni stafilococciche sono state originariamente trattate con l'uso della penicillina e successivamente con la meticillina, penicillina sintetica resistente alle penicillinasi introdotta in medicina umana negli anni '50 proprio per fronteggiare le infezioni causate da *S. aureus* penicillino-resistenti⁴. Nel 1961, appena due anni dopo l'introduzione nella pratica clinica di questo antibiotico, in Inghilterra venne documentato per la prima volta l'isolamento di ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)⁵. Tra la fine degli anni '70 e l'inizio degli anni '80, col manifestarsi di sempre più diffuse epidemie nosocomiali da MRSA l'emergenza del problema fu riconosciuta a livello internazionale⁶ e da allora gli MRSA si sono affermati come i principali patogeni ospedalieri. Col passare degli anni, ceppi meticillino-resistenti sono stati isolati sempre più spesso anche da soggetti sani e senza una correlazione epidemiologica con le infezioni nosocomiali, passando in breve tempo da problema ospedaliero ad emergenza comunitaria⁷. Attualmente gli MRSA sono considerati i patogeni antibiotico-resistenti più diffusi in Europa, America, Africa e Asia, con ampie differenze di prevalenza e di politiche di controllo a seconda dell'area geografica⁸. Secondo i dati pubblicati nel 2009 dall'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), la diffusione di MRSA varia da meno del 5% in Islanda, Estonia, Paesi Bassi, Danimarca e penisola scandinava, ad oltre il 40% in Grecia, Portogallo e Malta⁸ (Tabella 1). Secondo i dati forniti dai 28 Paesi europei aderenti al programma di sorveglianza, in molti casi la proporzione di MRSA ha mostrato negli ultimi anni una diminuzione significativa. Il numero di batteriemie causate da MRSA, come riportato dal sistema di sorveglianza in Inghilterra, è diminuito del 56% tra il 2004 e il 2008⁹ e un calo significativo è stato segnalato nel 2008 in Francia¹⁰ e negli Stati Uniti¹¹. Tali riduzioni potrebbero derivare dall'efficacia delle misure di controllo mirate al contenimento delle infezioni da *S. aureus*, riportate in dettaglio nel successivo paragrafo "Trattamento e controllo delle infezioni da MRSA e MRSP", tra cui l'adozione di strategie igienico-sanitarie (decontaminazione delle superfici e delle attrezzature presenti negli ambienti ospedalieri, lavaggio delle mani e uso dei guanti da parte del personale, etc.) e l'uso prudente degli antibiotici, necessario per ridurre il rischio di selezione e diffusione dei ceppi MRSA. Nonostante questi segnali forniscano motivi di ottimismo,

Michele Vanni, PhD

Valentina Meucci, PhD

Rosalba Tognetti, PhD

Luigi Intorre, DVM, Dipl. ECVPT

Dipartimento di Clinica Veterinaria,

Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Pisa

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 27/10/2011 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 03/04/2012".

TABELLA 1
Proporzione di MRSA in casi di infezioni umane da *S. aureus* registrate nel 2009 in 28 Paesi europei*

Nazione	No. di infezioni umane da <i>S. aureus</i>	Proporzione MRSA (%)
Austria	1739	6,3
Belgio	949	21,1
Bulgaria	221	15,8
Cipro	89	32,6
Danimarca	1395	2,1
Estonia	213	3,3
Finlandia	978	1,9
Francia	4720	22,8
Germania	1885	18,5
Grecia	996	40,4
Irlanda	1261	26,8
Islanda	59	0
Italia	978	37,4
Lettonia	186	9,1
Lituania	254	11
Lussemburgo	113	13,3
Malta	86	58,1
Norvegia	907	0,3
Paesi Bassi	1035	1
Polonia	506	20,2
Portogallo	1824	49,1
Regno Unito	2883	27,8
Repubblica Ceca	1695	14,6
Romania	45	35,6
Slovenia	424	10,1
Spagna	1715	25,9
Svezia	2456	1
Ungheria	2883	29

*Fonte: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net annual report, 2009).
 MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti.

gli sforzi per un'ulteriore riduzione degli MRSA dovrebbero rimanere una priorità per la salute pubblica poiché la proporzione di ceppi meticillino-resistenti è risultata superiore al 25% in 10 dei 28 Paesi partecipanti, principalmente nell'Europa meridionale, Gran Bretagna e Irlanda⁸. Per quanto riguarda la situazione italiana, la proporzione di MRSA isolati nei laboratori coinvolti nel progetto EARS-Net durante il periodo 2002-2009 è risultata tra il 33 e il 40% (Tabella 2), valori piuttosto elevati se confrontati con la media del 19% degli altri Paesi europei⁸.

Anche in ambito veterinario è stato osservato un progressivo aumento della resistenza degli stafilo-

cocchi ai β -lattamici e numerosi studi hanno evidenziato come *Staphylococcus* spp. meticillino-resistenti (MRS, Meticillin-Resistant Staphylococci) possano essere isolate da varie specie di animali d'affezione e zootecnici¹²⁻¹⁵. Tale diffusione può avere conseguenze negative sia sulla salute degli animali sia su quella dell'uomo dal momento che gli MRS (e in particolare gli MRSA) rappresentano una potenziale fonte di colonizzazione e/o infezione per gli individui in contatto con essi¹⁵⁻¹⁷. Nonostante *S. pseudintermedius* sia raramente responsabile di infezioni umane¹⁸, la diffusione di ceppi meticillino-resistenti (Meticillin-resistant *S. pseudintermedius*, MRSP) può rappresentare comunque un potenziale serbatoio di geni di resistenza. Tali geni, inclusi spesso all'interno di elementi genetici mobili (plasmidi, trasposoni, integroni), possono infatti essere trasmessi orizzontalmente dalla specie batterica che infetta l'animale a specie diverse, antibiotico-sensibili, che colonizzano le mucose esterne dei proprietari e del personale veterinario che vi entra in contatto e che acquisiscono così la capacità di resistere all'azione degli antibiotici. Presentiamo una revisione della letteratura veterinaria relativa al problema della meticillino-resistenza negli stafilococchi isolati negli animali, con particolare riguardo alle specie d'affezione. Verranno presi in considerazione, tra l'altro, articoli pubblicati nel corso degli anni da riviste scientifiche di rilevanza internazionale e documenti diramati da organizzazioni quali l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) e l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), che negli ultimi anni hanno focalizzato il loro interesse sulla presenza degli MRS negli animali d'affezione.

RESISTENZA AI β -LATTAMICI E METICILLINO-RESISTENZA NEGLI STAFILOCOCCI

Gli antibiotici β -lattamici (penicilline, cefalosporine, monobattami e carbapenemi) sono caratterizzati da una struttura costituita da un nucleo principale, l'anello β -lattamico, cui sono aggiunti gruppi funzionali caratteristici di ciascun farmaco. Il meccanismo d'azione di questa classe di antibiotici prevede il legame con trans-peptidasi (definite Penicillin Binding Proteins, PBPs) coinvolte nella formazione di legami crociati che rafforzano la struttura del peptidoglicano, elemento fondamentale per la costituzione della parete batterica e particolarmente rilevante nei Gram positivi. Il meccanismo più comune attraverso il quale gli stafilococchi diventano resistenti ai β -lattamici consiste nell'acquisizione di geni che codificano per enzimi chiamati β -lattamasi. Tali enzimi agiscono determinando la rottura dell'anello β -lattamico e la conseguente perdita dell'attività farmacologica dell'antibiotico. Questo tipo di resistenza può es-

sere superata dall'impiego dell'antibiotico in associazione con i cosiddetti "inibitori suicidi", come l'acido clavulanico, privi di attività antibatterica ma in grado di impedire l'azione delle β -lattamasi¹⁹.

Un secondo meccanismo di resistenza ai β -lattamici, definito "meticillino-resistenza", è legato all'acquisizione del gene *mecA* che codifica per una variante della transpeptidasi PBP2, indicata come PBP2a, caratterizzata da una bassa affinità per la maggior parte dei β -lattamici. Tale proprietà fa sì che la transpeptidasi non venga inibita dai β -lattamici e continui a svolgere la sua funzione nella biosintesi della parete batterica, rendendo i microrganismi resistenti a tutti gli antibiotici appartenenti a questa classe²⁰.

Il gene *mecA* è inserito in un elemento genetico mobile chiamato Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*)²¹ di cui sono state descritte sette diverse varianti, indicate come tipo I-VII e distinguibili in base alle dimensioni e a differenze strutturali²². Recenti ricerche hanno evidenziato un'elevata variabilità nella distribuzione dei tipi SCC*mec* negli MRSA isolati negli animali d'affezione^{23,24}, mentre per quanto riguarda gli MRSP isolati nel cane è stata evidenziata una particolare diffusione del tipo II-III, risultante dalla combinazione di SCC*mec* II di *S. epidermidis* e SCC*mec* III di *S. aureus*^{25,26}. Questo tipo di SCC*mec* sembra essere presente soprattutto nei ceppi isolati in Europa, mentre in Nord America sarebbe più diffuso il tipo V²⁶. Il fatto che i cloni MRSP maggiormente diffusi in Europa non siano stati ancora riscontrati in Paesi extra-europei, e viceversa, rifletterebbe la recente emergenza della meticillino-resistenza in *S. pseudintermedius*^{2,27}. Oltre alla possibilità di diffondere orizzontalmente all'interno della stessa specie e tra specie stafilococciche diverse, le cassette SCC*mec* possono incorporare altri determinanti di resistenza contenuti in elementi genetici mobili. Ciò fa sì che i ceppi MRS che li acquisiscono risultino insensibili anche ad antibiotici appartenenti a classi diverse dai β -lattamici, quali aminoglicosidi²⁸, tetraciclina²⁸, macrolidi, lincosamidi e streptogramine²⁸.

Negli animali d'affezione, ceppi MRSA e MRSP sono indicati con sempre maggior frequenza come responsabili di importanti infezioni e patologie a carico della cute e delle superfici mucose²⁹⁻³¹. Gli MRS non sono necessariamente più virulenti degli stafilococchi meticillino-sensibili (MSS, Meticillin-Susceptible Staphylococci) e le infezioni risultano clinicamente non distinguibili. La preoccupazione causata dagli MRS deriva dalla difficoltà di trattare in maniera appropriata le infezioni da essi sostenute. Mentre l'approccio terapeutico nel caso di infezioni da MSS prevede preferibilmente l'impiego di penicilline potenziate (amoxicillina/acido clavulanico) e cefalosporine di prima generazione (cefalexina, cefadroxil)³², che presentano i vantaggi di maggiore concentrazione nei tessuti, bassa inci-

TABELLA 2
Proporzione di MRSA in casi di infezioni umane da *S. aureus* registrate in Italia dai laboratori partecipanti al progetto EARS-Net (2002-2009)*

Anno	No. di laboratori partecipanti	No. di infezioni umane da <i>S. aureus</i>	Proporzione MRSA (%)
2002	53	1343	38
2003	46	1480	39
2004	42	1225	40
2005	41	1479	37
2006	38	1164	38
2007	38	1167	33
2008	30	939	34
2009	23	987	37

*Fonte: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net annual report, 2009).

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti.

denza di effetti collaterali e più rapida azione battericida, i ceppi meticillino-resistenti sono da considerarsi insensibili a tutti i β -lattamici e spesso ad altre classi di antibiotici, rendendo necessaria un'accurata selezione dei farmaci più efficaci. La determinazione della sensibilità o della resistenza alla meticillina assume quindi un'importanza fondamentale dal momento che dal suo esito dipende la terapia che dovrà essere instaurata.

La diagnosi d'infezione da MRS richiede la raccolta di campioni biologici (urine, fluido di lavaggio delle vie aeree, tamponi cutanei, biopsie) su cui eseguire gli esami colturali per l'identificazione a livello di specie del microrganismo infettante e i test per la determinazione fenotipica e/o genotipica della meticillino-resistenza. I metodi d'identificazione fenotipica più utilizzati sono rappresentati dalla diffusione in agar con dischetti di oxacillina, usata in sostituzione della meticillina per la sua maggiore stabilità alla conservazione, dall'impiego di terreni cromogeni addizionati con oxacillina e da test di agglutinazione al lattice per la messa in evidenza della produzione di PBP2a^{33,34}. L'applicazione di queste metodiche in medicina veterinaria presenta limitazioni legate soprattutto al fatto che i protocolli sono stati sviluppati e validati per gli MRSA di origine umana, benché in letteratura siano presenti studi in cui i vari test sono stati applicati a *Staphylococcus* spp. diverse da *S. aureus* con risultati soddisfacenti in termini di sensibilità e specificità^{35,36}. In molti casi, inoltre, una certa quota della popolazione batterica possiede il gene *mecA* senza esprimerlo, risultando fenotipicamente sensibile alla meticillina. In questo caso si parla di "resistenza eterogenea" alla meticillina (o eteroresistenza) indicando con ciò che solo una parte della popolazione batterica esprime effettivamente la resistenza (nei ceppi eteroresistenti,

l'espressione della meticillino-resistenza può interessare una sola cellula batterica su 10^6 - 10^9 cellule³⁴. Il problema della resistenza eterogenea si traduce perciò nella possibilità che i metodi di determinazione fenotipica portino ad una sottostima della reale prevalenza della meticillino-resistenza. Per questo motivo, tecniche genotipiche per la ricerca di *mecA* quali la PCR (Polymerase Chain Reaction) sono considerate il *gold standard* per la dia-

gnosi di meticillino-resistenza in *S. aureus* così come in altre *Staphylococcus* spp.^{35,37}. Il gene *mecA* è infatti altamente conservato nei ceppi resistenti e rappresenta un marcatore molecolare ideale per la rivelazione dei ceppi meticillino-resistenti.

S. AUREUS METICILLINO-RESISTENTI (MRSA)

Il primo caso documentato d'infezione da MRSA negli animali risale al 1972, durante un episodio di mastite bovina³⁸, mentre il primo isolamento negli animali d'affezione è stato riportato nel gatto nel 1988³⁹. A partire da queste prime segnalazioni, l'isolamento di MRSA è stato documentato sempre più spesso in letteratura, sia negli animali d'affezione^{13,40-53} sia nelle specie zootecniche^{41,44,54-69} con variazioni nella prevalenza a seconda dell'area geografica (Tabella 3). Ciò nonostante, *S. aureus* non rappresenta un patogeno comune negli animali d'affezione e la maggior parte degli studi pubblicati ha rilevato frequenze d'isolamento generalmente inferiori al 10%, sia nel caso di soggetti apparentemente sani sia in casi d'infezioni sintomatiche^{13,15,40,70}.

Negli animali, *S. aureus* è responsabile di infezioni a carattere suppurativo della cute e dei tessuti molli inclusi ascessi, dermatiti, infezioni di ferite post-operatorie, infezioni di impianti chirurgici e, meno frequentemente, infezioni delle basse vie urinarie, polmoniti e riniti croniche^{4,29,68}. Gli episodi infettivi risultano spesso associati all'ospedalizzazione prolungata del soggetto^{69,71}, a trattamenti immunosoppressivi^{69,71} e a procedure invasive con uso di materiali estranei (materiale di sutura, impianti ortopedici, cateteri urinari e centrali, drenaggi toracici)^{46,71}, così come all'inappropriata preparazione del sito chirurgico e al numero di persone presenti negli ambienti operatori, soprattutto nelle unità di terapia intensiva¹³. Particolare attenzione deve essere inoltre posta nella pulizia dei pavimenti e di altre superfici presenti nelle cliniche veterinarie, dato che un ambiente contaminato (condiviso dall'uomo e dagli animali) può favorire la disseminazione e la trasmissione di MRSA^{13,69,71,72}.

Un importante fattore di rischio per l'insorgenza d'infezioni da MRSA, particolarmente riscontrato in medicina umana, è rappresentato da precedenti esposizioni ad antibiotici quali β -lattamici, fluorochinoloni, macrolidi e glicopeptidi⁷³. Alcuni autori hanno evidenziato come anche nel cane e nel gatto ci possa essere una relazione causale tra la colonizzazione e/o l'infezione da MRSA e l'uso di antibiotici, in particolare i fluorochinoloni^{30,41,68,74}. La diffusione di ceppi MRSA negli animali d'affezione rappresenta un motivo di preoccupazione anche per ciò che riguarda la salute dell'uomo dato lo stretto contatto che spesso si stabilisce tra gli animali e i loro proprietari. L'isolamento simulta-

TABELLA 3
Prevalenza di MRSA isolati negli animali in diverse aree geografiche

Specie animale	Prevalenza MRSA (%)	Nazione	Autore
Cane	0	UK	Baptiste et al. (2005)
	9	UK	Loeffler et al. (2005)
	0	Canada	Lefebvre et al. (2006)
	0,4	UK	Rich e Roberts (2006)
	0	Slovenia	Vengust et al. (2006)
	0	Danimarca	Bagcigil et al. (2007)
	35,5	USA	Jones et al. (2007)
	0,7	Hong Kong	Boost et al. (2008)
	0	USA	Griffeth et al. (2008)
	0,5	Canada	Hanselman et al. (2008)
	4	USA	Kottler et al. (2008)
Gatto	2	Brasile	Lilenbaum et al. (1998)
	0	Australia	Malik et al. (2006)
	0	Canada	Murphy et al. (2009)
	6	Malesia	Aklilu et al. (2010)
Cavallo	12	UK	Baptiste et al. (2005)
	4,7	USA e Canada	Weese et al. (2005)
	0	Paesi Bassi	Busscher et al. (2006)
	0	Slovenia	Vengust et al. (2006)
	2,9	Canada	Weese et al. (2006)
	0,7	USA e Canada	Anderson e Weese (2007)
Bovino	10,9	Belgio	Van den Eede et al. (2009)
	28	Paesi Bassi	Graveland et al. (2008)
	0	Canada	Weese et al. (2009)
	1,6	Svizzera	Huber et al. (2010)
Suino	3,6	Belgio	Vanderhaeghen et al. (2010)
	80	Paesi Bassi	Huijsdens et al. (2006)
	39	Paesi Bassi	De Neeling et al. (2007)
	6	Singapore	Sergio et al. (2007)
	25	Canada	Khanna et al. (2008)
	13	Germania	Meemken et al. (2008)
	70	USA	Smith et al. (2008)
11	Paesi Bassi	Van Duijkeren et al. (2008)	

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti.

neo dello stesso ceppo MRSA da un animale e da individui a contatto suggerisce la possibilità di una trasmissione interspecie, nonostante gli studi effettuati non siano riusciti a definire la direzione della trasmissione (uomo-animale o animale-uomo), né ad escludere del tutto una fonte d'infezione comune^{13,24,74}. Ad oggi non c'è un numero di studi sufficiente ad affermare che i soggetti che possiedono un animale d'affezione sono a maggior rischio d'infezione o di colonizzazione da MRSA, tuttavia alcuni autori ritengono che l'esposizione ad animali infetti possa rappresentare un fattore di rischio per l'uomo. In un recente studio condotto in Nord America è stata rilevata una frequenza di colonizzazione significativamente più alta nelle persone che vivevano a contatto con animali d'affezione infetti da MRSA (18%)⁷⁴ rispetto a quella stimata nella popolazione generale della stessa area geografica (1-3%)^{75,76}.

La maggior parte degli studi pubblicati indica che la presenza di MRSA è particolarmente elevata nei soggetti che hanno frequenti contatti con gli animali per motivi professionali^{13,14,23,45,57,61,77-83} (Tabella 4) rispetto alla popolazione generale^{4,30,84,85}. Considerato anche il potenziale zoonotico dell'infezione, questi dati suggeriscono che gli MRSA debbano essere considerati come un rischio occupazionale in medicina veterinaria, soprattutto nei settori ippico e suinicolo, nei quali sono stati isolati ceppi raramente riscontrati nella popolazione generale^{14,56,77-79,81}. Al contrario, nei veterinari che operano sui piccoli animali risultano predominanti cloni comunemente epidemici nell'uomo, gli stessi che vengono normalmente isolati nel cane e nel

gatto^{79,80} e ciò rende più difficile determinare l'origine di un'eventuale colonizzazione umana. Nonostante in molti casi descritti in letteratura i tassi di colonizzazione del personale veterinario siano risultati simili o leggermente superiori a quelli previsti per la popolazione generale^{79,81,83}, alcune recenti indagini hanno evidenziato percentuali significativamente più elevate. Uno studio pubblicato nel 2009⁸⁰, condotto sui partecipanti ad una conferenza di chirurgia veterinaria negli Stati Uniti, ha rilevato la colonizzazione del 17% del personale veterinario operante sui piccoli animali, un dato simile a quello riscontrato nel personale a contatto con gli equini. Ciò potrebbe essere dovuto a differenze intrinseche nelle popolazioni studiate, ma potrebbe anche indicare un vero aumento di MRSA nel personale veterinario dei piccoli animali.

In sintesi, i dati a disposizione suggeriscono che gli MRSA possono "muoversi" tra le persone e gli animali d'affezione, nel caso in cui vi siano soggetti colonizzati o infetti. Ulteriori ricerche sono necessarie per definire la frequenza di trasmissioni interspecie e l'effettivo rischio per l'uomo e per gli animali.

S. PSEUDINTERMEDIUS METICILLINO-RESISTENTI (MRSP)

S. pseudintermedius è un componente della normale flora batterica commensale muco-cutanea del cane e del gatto^{46,86,87}. Viene comunemente isolato soprattutto dal vestibolo nasale e dalla regione ana-

TABELLA 4
Prevalenza di MRSA isolati nel personale tecnico/veterinario in diverse aree geografiche

Popolazione studiata	Prevalenza MRSA (%)	Nazione	Autore
Personale di clinica veterinaria per piccoli animali	17,9	Regno Unito	Loeffler et al. (2005)
Personale di ospedale veterinario per equini	14	Canada	Weese et al. (2005)
Personale di allevamenti equini	13	Stati Uniti/Canada	Weese et al. (2005)
Veterinari (piccoli animali)	4,4	Stati Uniti	Hanselman et al. (2006)
Veterinari/studenti partecipanti ad una conferenza	4,6	Paesi Bassi	Wulf et al. (2006)
Veterinari (equini)	10,1	Stati Uniti	Anderson et al. (2008)
Veterinari (piccoli animali)	22	Canada	Kottler et al. (2008)
Veterinari (piccoli e grandi animali)	3,9	Danimarca	Moodley et al. (2008)
Veterinari/tecnici partecipanti ad una conferenza sui suini	12,5	Paesi Bassi	Wulf et al. (2008)
Veterinari/tecnici partecipanti ad una conferenza di chirurgia	17,3	Stati Uniti	Burstiner et al. (2009)
Veterinari/tecnici partecipanti ad una conferenza	0,7	Repubblica Ceca	Zemlicková et al. (2009)
Veterinari/tecnici (equini)	0	Italia	De Martino et al. (2010)
Veterinari (suini)	3	Svizzera	Huber et al. (2010)
Veterinari/tecnici/studenti (clinica per animali domestici)	9,6	Giappone	Ishihara et al. (2010)

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti.

le²⁷, oltre che da inguine, ascella, muso, prepuzio, vagina, condotto uditivo e spazio interdigitale. Soprattutto nel cane, *S. pseudintermedius* si comporta da patogeno opportunisto ed è la principale causa di piodermite¹⁵, nonché di otiti esterne, infezioni di ferite, ascessi e di infezioni a carico di altri tessuti e cavità⁸⁸. Sebbene con frequenza inferiore, infezioni causate da *S. pseudintermedius* sono state descritte anche nel gatto^{89,90}. Dal suo primo isolamento nel 1976⁹¹ fino a pochi anni fa, si riteneva che l'agente eziologico della piodermite canina fosse *S. intermedius*, specie isolata come commensale anche da altri animali⁹². Uno studio pubblicato nel 2005⁹³ ha dimostrato, mediante la tecnica dell'ibridazione DNA-DNA, che i ceppi batterici precedentemente identificati come *S. intermedius* consistono in realtà di tre specie distinte anche se geneticamente molto simili: *S. pseudintermedius*, *S. intermedius* e *Staphylococcus delphini*, che insieme costituiscono lo *Staphylococcus intermedius* Group (SIG)². Utilizzando metodiche molecolari diverse dalla tradizionale PCR, quali il sequenziamento dei geni *sodA* e *hsp60* o l'analisi dei polimorfismi di restrizione (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP), studi

successivi hanno confermato *S. pseudintermedius*, e non *S. intermedius*, quale commensale e patogeno opportunisto del cane e del gatto^{94,95}.

S. pseudintermedius è generalmente sensibile agli antibiotici β -lattamici ma l'isolamento di ceppi meticillino-resistenti è ormai ampiamente riportato in letteratura, sia da animali sani che da soggetti con processi infettivi in atto^{31,44,96}. Come dimostrato da recenti indagini, gli MRSP rappresentano un problema diffuso nell'ambito degli animali d'affezione, con percentuali di prevalenza che possono raggiungere il 30% nel cane^{12,13,31,33,35,40,44,46,52,88,96-99} e il 5% nel gatto^{13,31,52,53,87,88,97} (Tabella 5). La minor diffusione registrata nel gatto sarebbe dovuta soprattutto al fatto che la piodermite, così come altre condizioni patologiche causate da *S. pseudintermedius*, si presenta di solito con frequenza minore nei felini domestici rispetto al cane^{15,100}. Si ritiene comunque che i dati riportati in letteratura rappresentino in realtà una sottostima dovuta principalmente a due motivi: la difficoltà di una corretta identificazione degli isolati nei laboratori che utilizzano tecniche biochimiche o metodiche molecolari convenzionali e la mancanza di parametri interpretativi dei test di sensibilità specifici per *S. pseudintermedius*. Anche per MRSP la ricerca del gene *mecA* mediante PCR è riconosciuta come la tecnica più affidabile per caratterizzare gli stafilococchi meticillino-resistenti^{35,37}, tuttavia in molti laboratori vengono di solito impiegate metodiche fenotipiche complementari, in genere rapide e poco costose. Tali metodiche potrebbero rappresentare un'alternativa alla PCR ma i dati attualmente disponibili riguardo alla loro affidabilità, in termini di sensibilità e specificità, derivano da studi eseguiti con isolati clinici umani di *S. aureus*^{13,37}. Dal momento che le condizioni ottimali per l'esecuzione dei test possono variare a seconda della specie batterica, sarebbe necessario che venissero meglio definite anche per *S. pseudintermedius* al fine di ottenere risultati attendibili.

A differenza di quanto riportato per gli MRSA, la colonizzazione dell'uomo da parte degli MRSP è poco comune anche in individui aventi frequenti contatti con gli animali¹⁵. L'importanza di *S. pseudintermedius* quale agente zoonotico risulta quindi inferiore rispetto a *S. aureus*, ciò nonostante è possibile che la difficoltà di discriminare tra *S. pseudintermedius* e *S. aureus* nei processi identificativi convenzionali abbia come conseguenza una sottostima della sua incidenza come agente zoonotico¹⁵. Gli episodi riportati in letteratura sono soprattutto conseguenza di ferite da morso o del contatto diretto con le lesioni¹⁵. L'esposizione dell'uomo ad animali d'affezione che presentano infezioni da *S. pseudintermedius* desta quindi una certa preoccupazione, soprattutto per il possibile trasferimento delle SCC*mec* dagli MRSP a ceppi meticillino-sensibili di *S. aureus* e la conseguente possibilità di convertire questi ultimi in MRSA.

TABELLA 5
Prevalenza di MRSP isolati negli animali d'affezione in diverse aree geografiche

Specie animale	Prevalenza MRSP (%)	Nazione	Autore
Cane	0	USA	Medleau et al. (1986)
	2,2	USA	Kania et al. (2004)
	0	Regno Unito	Loeffler et al. (2005)
	0,27	USA	Morris et al. (2006)
	1,5	Slovenia	Vengust et al. (2006)
	29,8	Giappone	Sasaki et al. (2007)
	4,6	USA	Griffeth et al. (2008)
	2,1	Canada	Hanselman et al. (2008)
	16,7	Hong Kong	Epstein et al. (2009)
	4,5	Canada	Hanselman et al. (2009)
	0	Canada	Murphy et al. (2009)
	0,8	Germania	Ruscher et al. (2009)
	1,7	Italia	De Lucia et al. (2010)
	2,9	Italia	Meucci et al. (2010)
Gatto	5,4	Brasile	Lilenbaum et al. (1998)
	0	Regno Unito	Loeffler et al. (2005)
	0,02	USA	Morris et al. (2006)
	2	USA	Abraham et al. (2007)
	1,2	Canada	Hanselman et al. (2009)
	0	Canada	Murphy et al. (2009)
	0,1	Germania	Ruscher et al. (2009)

MRSP: *Staphylococcus pseudintermedius* meticillino-resistenti.

TRATTAMENTO E CONTROLLO DELLE INFEZIONI DA MRSA E MRSP

Le infezioni causate da MRSA e MRSP negli animali d'affezione necessitano generalmente di un trattamento antibiotico. Nel caso d'infezioni locali di ferite, un'attenta cura a livello topico con rimozione del materiale necrotico, l'applicazione di sulfadiazina argentica (da sola o in combinazione con clorexidina) e la somministrazione di farmaci anti-infiammatori possono evitare il ricorso a terapie antibiotiche sistemiche^{29,32}. Nel caso di batteriemie o di infezioni profonde, la scelta di antibiotici battericidi è consigliabile rispetto a quelli batteriostatici per contrastare l'azione immunosoppressiva di un eventuale trattamento iniziale a base di corticosteroidi. Inoltre, secondo i principi di uso prudente, l'impiego di antibiotici a spettro ristretto sarebbe preferibile, anche se la necessità di trattare infezioni miste rende talvolta indispensabile l'utilizzo di antibiotici a medio e ampio spettro¹⁰¹.

La scelta dell'antibiotico per i trattamenti sistemici deve tenere conto del profilo di sensibilità dell'isolato, dello stato clinico del paziente e del potenziale sviluppo di ulteriori resistenze. Le setticemie ad esempio, sebbene rare nelle specie d'affezione, sono di particolare gravità data la frequente resistenza di MRSA e MRSP ad antibiotici ampiamente utilizzati quali penicilline potenziate (amoxicillina/acido clavulanico), cefalosporine (cefalexina, cefadroxil) e fluorochinoloni (enrofloxacin, marbofloxacin)³². In questi casi si rende necessario il ricorso a farmaci criticamente importanti per il trattamento delle setticemie umane da MRSA, inclusi vancomicina, linezolid, daptomicina e tigeciclina¹⁰².

Le infezioni stafilococciche possono diffondere direttamente per contatto cutaneo con soggetti infetti o colonizzati, così come indirettamente attraverso oggetti contaminati o via aerosol¹⁰³. In ambito domestico, l'adozione di misure igieniche quali il frequente lavaggio delle mani rappresenta un importante fattore di riduzione del contagio. L'isolamento dell'animale per alcune settimane è necessario solo qualora l'infezione si sia diffusa in maniera incontrollata ed il nucleo familiare debba essere sottoposto a terapia di eradicazione. Dal momento che le infezioni sostenute da MRSA e MRSP possono essere contratte anche durante i periodi di ospedalizzazione degli animali d'affezione¹⁰⁴, una misura necessaria per eliminare eventuali fonti di colonizzazione-infezione per gli animali e per il personale che vi opera consiste nella decontaminazione degli ambienti, mediante disinfezione delle superfici e delle attrezzature presenti. Oltre a ciò, in ambito ambulatoriale è opportuno l'uso di guanti, da cambiare tra un paziente e l'altro, e la pulizia delle mani con alcool dopo la rimozione dei guanti.

Nelle strutture ospedaliere veterinarie, lo screening di cani o gatti sani per rilevare la colonizzazione da stafilococchi meticillino-resistenti non è indicato di routine. Anche nei casi in cui la colonizzazione di un animale d'affezione venga rilevata, ad oggi non sono disponibili sufficienti dati scientifici riguardanti le procedure di decolonizzazione degli animali e nessun sistema di eradicazione si è dimostrato efficace negli animali d'affezione²⁹. Soprattutto nel caso di MRSA, bisogna inoltre considerare che gli animali d'affezione possono essere colonizzati anche temporaneamente e che spesso eliminano spontaneamente il microrganismo dopo brevi periodi di tempo, rendendo inutili i tentativi di decolonizzazione²⁹.

CONCLUSIONI

La comparsa e la diffusione di stafilococchi meticillino-resistenti hanno rappresentato negli ultimi anni uno degli aspetti più importanti dell'antibiotico-resistenza in medicina umana e in ambito veterinario. Un numero crescente di recenti indagini ha documentato come la presenza di MRSA e MRSP sia ormai diffusa negli animali d'affezione^{4,62,87} e come ciò possa avere conseguenze negative anche sulla salute umana, dal momento che gli MRSA rappresentano una potenziale fonte di colonizzazione e/o infezione per gli individui in contatto¹⁷. Anche gli MRSP, che raramente causano infezioni umane, rappresentano un potenziale serbatoio di geni di resistenza per i batteri che colonizzano le mucose esterne dei proprietari degli animali e/o del personale veterinario in contatto.

CONFLITTO D'INTERESSE

Tutti gli autori certificano che non vi è conflitto di interessi con qualsiasi organizzazione finanziaria per quanto riguarda il materiale discusso nel manoscritto.

Parole chiave

Meticillino-resistenza, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius*, animali d'affezione.

Methicillin-Resistant staphylococci in companion animals. A review

Summary

A review of the literature on methicillin resistance in staphylococci isolated from companion animals, with special reference to *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius*, is presented. Methicillin resistance is conferred by the ac-

quisition of the *mecA* gene, whose product is a transpeptidase with low affinity for the β -lactam which makes microorganisms resistant to the whole antimicrobial class. The concern related to the spread of methicillin-resistant staphylococci is mainly due to the fact that these bacteria are often resistant to other antimicrobial classes, such as aminoglycosides, macrolides, tetracyclines and fluoroquinolones, which makes infections very difficult to treat. Molecular techniques for *mecA* detection are considered the most reliable tool for diagnosis of methicillin-resistance in staphylococ-

ci. Complementary phenotypic methods, usually rapid and inexpensive, are often employed but these tests have been validated for methicillin-resistant *S. aureus* of human origin. It would be suitable that the performance conditions were better defined for other *Staphylococcus* spp. in order to obtain reliable results for staphylococci of veterinary interest.

Key words

Methicillin resistance, Staphylococcus aureus, Staphylococcus pseudintermedius, companion animals.

BIBLIOGRAFIA

1. List of prokaryotic names with standing in nomenclature - Genus *Staphylococcus*. Available at: <http://www.bacterio.cict.fr/s/staphylococcus.html>. Accesso al sito 25 ottobre 2011.
2. Fitzgerald JR: The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of methicillin resistance. *Vet Dermatol* 20 (5-6):490-495, 2009.
3. Rogers KL, Fey PD, Rupp ME: Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am* 23 (1):73-98, 2009.
4. Leonard FC, Markey BK: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *Vet J* 175 (1):27-36, 2008.
5. Barber M: Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 14:385-393, 1961.
6. Wenzel RP: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Int Med* 97 (3):440-442, 1982.
7. Kluytmans-Vandenbergh MF, Kluytmans JA: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. *Clin Microbiol Infect* 12 (suppl 1):9-15, 2006.
8. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf. Accesso al sito 25 ottobre 2011.
9. Pearson A, Chronias A, Murray M: Voluntary and mandatory surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) bacteraemia in England. *J Antimicrob Chemother* 64 (suppl 1):i11-i17, 2009.
10. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N46/art19035.pdf>. Accesso al sito 25 ottobre 2011.
11. Kallen AJ, Mu Y, Bulens S, et al: Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA* 304 (6):641-648, 2010.
12. Epstein CR, Yam WC, Peiris JS, et al: Methicillin-resistant commensal staphylococci in healthy dogs as a potential zoonotic reservoir for community-acquired antibiotic resistance. *Infect Genet Evol* 9 (2):283-285, 2009.
13. Loeffler A, Boag AK, Sung J, et al: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. *J Antimicrob Chemother* 56 (4):692-697, 2005.
14. De Martino L, Lucido M, Mallardo K, et al: Methicillin-resistant staphylococci isolated from healthy horses and horse personnel in Italy. *J Vet Diagn Invest* 22 (1):77-82, 2010.
15. Weese JS, van Duijkeren E: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 140 (3-4):418-429, 2010.
16. van Duijkeren E, Kamphuis M, van der Mije IC, et al: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* between infected dogs and cats and contact pets, humans and the environment in households and veterinary clinics. *Vet Microbiol* 150 (3-4):338-343, 2011.
17. Van Duijkeren E, Houwers DJ, Schoormans A, et al: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus intermedius* between humans and animals. *Vet Microbiol* 128 (1-2):213-215, 2008.
18. Riegel P, Jesel-Morel L, Laventie B, et al: Coagulase-positive *Staphylococcus pseudintermedius* from animals causing human endocarditis. *Int J Med Microbiol* 301 (3):237-239, 2011.
19. Song JY, Jensen SE, Lee KJ: Clavulanic acid biosynthesis and genetic manipulation for its overproduction. *Appl Microbiol Biotechnol* 88 (3):659-669, 2010.
20. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda L, et al: The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 9 (10):486-493, 2001.
21. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K: A new class of genetic element, *staphylococcus cassette chromosome mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (6):1549-1555, 2000.
22. Higuchi W, Takano T, Teng LJ, et al: Structure and specific detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type VII. *Biochem Biophys Res Commun* 377 (3):752-756, 2008.
23. Ishihara K, Shimokubo N, Sakagami A, et al: Occurrence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an academic veterinary hospital. *Appl Environ Microbiol* 76 (15):5165-5174, 2010.
24. Boost MV, O'Donoghue MM, Siu KH: Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from dogs and their owners. *Clin Microbiol Infect* 13 (7):731-733, 2007.
25. Descloux S, Rossano A, Perreten V: Characterization of new staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) and topoisomerase genes in fluoroquinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Clin Microbiol* 46 (5):1818-1823, 2008.
26. Perreten V, Kadlec K, Schwarz S, et al: Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 65 (6):1145-1154, 2010.
27. Reflection paper on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WVC500097080.pdf. Accesso al sito 25 ottobre 2011.
28. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, et al: The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 13 (3):222-235, 2007.
29. Cohn LA, Middleton JR: A veterinary perspective on methicillin-resistant staphylococci. *J Vet Emerg Crit Care* 20 (1):31-45, 2010.
30. Cattrly B, Van Duijkeren E, Pomba MC, et al: Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiol Infect* 138 (5):626-644, 2010.
31. Ruscher C, Lübke-Becker A, Wleklinski CG, et al: Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Vet Microbiol* 136 (1-2):197-201, 2009.
32. Guardabassi L, Houser GA, Frank LA, et al: Guidelines for antimicro-

- bial use in dogs and cats. In: Guide to antimicrobial use in animals. Eds L Guardabassi, LB Jensen, H Kruse. Ames, IA, Blackwell Publishing, 2008, pp 183-206.
33. Meucci V, Vanni M, Guardabassi L, et al: Evaluation of methicillin resistance in *Staphylococcus intermedius* isolated from dogs. *Vet Res Commun* 34 (Suppl 1):S79-S82, 2010.
 34. La resistenza agli antibiotici negli stafilococchi. Available at: http://www.biolifeit.com/biolife/upload/file/Documenti/Documenta_imp_2002.PDF. Accesso al sito 25 ottobre 2011.
 35. Kania SA, Williamson NL, Frank LA, et al: Methicillin resistance of *Staphylococci* isolated from the skin of dogs with pyoderma. *Am J Vet Res* 65 (9):1265-1268, 2004.
 36. Loeffler A, Linek M, Moodley A, et al: First report of multidrug-resistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Vet Dermatol* 18 (6):412-421, 2007.
 37. Velasco D, del Mar TM, Cartelle M, et al: Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 55 (3):379-382, 2005.
 38. Devriese LA, Van Damme LR, Fameree L: Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. *Zentralbl Veterinarmed B* 19 (7):598-605, 1972.
 39. Scott GM, Thomson R, Malone-Lee J, et al: Cross-infection between animals and man: possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans? *J Hosp Infect* 12 (1):29-34, 1988.
 40. Hanselman BA, Kruth S, Weese JS: Methicillin-resistant staphylococcal colonization in dogs entering a veterinary teaching hospital. *Vet Microbiol* 126 (1-3):277-281, 2008.
 41. Baptiste KE, Williams K, Williams NJ, et al: Methicillin-resistant staphylococci in companion animals. *Emerg Infect Dis* 11 (12):1942-1944, 2005.
 42. Rich M, Roberts L: MRSA in companion animals. *Vet Rec* 159 (16):535-536, 2006.
 43. Boost MV, O'Donoghue MM, James A: Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage among dogs and their owners. *Epidemiol Infect* 136 (7):953-964, 2008.
 44. Vengust M, Anderson ME, Rousseau J, et al: Methicillin-resistant staphylococcal colonization in clinically normal dogs and horses in the community. *Lett Appl Microbiol* 43 (6):602-606, 2006.
 45. Kottler S, Middleton JR, Weese JS, et al: Prevalence of *Staphylococcus aureus* and MRSA carriage in three populations. 26th Annual Conference of the American College of Veterinary Internal Medicine, San Antonio, TX, USA, 2008, p 701.
 46. Griffeth GC, Morris DO, Abraham JL, et al: Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Vet Dermatol* 19 (3):142-149, 2008.
 47. Jones RD, Kania SA, Rohrbach BW, et al: Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1772 samples (2001-2005). *JAVMA* 230 (2):221-227, 2007.
 48. Bagcigil FA, Moodley A, Baptiste KE, et al: Occurrence, species distribution, antimicrobial resistance and clonality of methicillin- and erythromycin-resistant staphylococci in the nasal cavity of domestic animals. *Vet Microbiol* 121 (3-4):307-315, 2007.
 49. Lefebvre SL, Waltner-Toews D, Peregrine AS, et al: Prevalence of zoonotic agents in dogs visiting hospitalized people in Ontario: implications for infection control. *J Hosp Infect* 62 (4):458-466, 2006.
 50. Malik S, Peng H, Barton MD: Partial nucleotide sequencing of the *mecA* genes of *Staphylococcus aureus* isolates from cats and dogs. *J Clin Microbiol* 44 (2):413-416, 2006.
 51. Aklilu E, Zunita Z, Hassan L, et al: Phenotypic and genotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from dogs and cats at University Veterinary Hospital, Universiti Putra Malaysia. *Trop Biomed* 27 (3):483-492, 2010.
 52. Murphy C, Reid-Smith RJ, Prescott JF, et al: Occurrence of antimicrobial resistant bacteria in healthy dogs and cats presented to private veterinary hospitals in southern Ontario: A preliminary study. *Can Vet J* 50 (10):1047-1053, 2009.
 53. Lilenbaum W, Nunes EL, Azeredo MA: Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from the skin surface of clinically normal cats. *Lett Appl Microbiol* 27 (4):224-228, 1998.
 54. Vanderhaeghen W, Cerpentier T, Adriaensen C, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 associated with clinical and subclinical mastitis in Belgian cows. *Vet Microbiol* 144 (1-2):166-171, 2010.
 55. de Neeling AJ, van den Broek MJ, Spalburg EC, et al: High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol* 122 (3-4):366-372, 2007.
 56. Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, et al: Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 5:26, 2006.
 57. Huber H, Koller S, Giezendanner N, et al: Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock, and in food of animal origin, Switzerland, 2009. *Euro Surveill* 15 (16):pii: 19542, 2010.
 58. Van den Eede A, Martens A, Lipinska U, et al: High occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in equine nasal samples. *Vet Microbiol* 133 (1-2):138-144, 2009.
 59. Weese JS, Rousseau J, Willey BM, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses at a veterinary teaching hospital: frequency, characterization, and association with clinical disease. *J Vet Intern Med* 20 (1):182-186, 2006.
 60. Anderson ME, Weese JS: Evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from nasal swabs in horses. *Vet Microbiol* 122 (1-2):185-189, 2007.
 61. Weese JS, Rousseau J, Traub-Dargatzis JL, et al: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and humans who work with horses. *J Am Vet Med Assoc* 226 (4):580-583, 2005.
 62. Busscher JF, van Duijkeren E, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM: The prevalence of methicillin-resistant staphylococci in healthy horses in the Netherlands. *Vet Microbiol* 113 (1-2):131-136, 2006.
 63. Graveland H, Wagenaar JA, Broekhuizen-Stins M, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in veal calf farmers and veal calves in The Netherlands. ASM Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens, Copenhagen, Denmark, 2008, pp 62-63.
 64. Weese J, Avery BP, Gow S, et al: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) surveillance in slaughter-age pigs and feedlot cattle. (ASM)-ESCMID Conference on Methicillin-Resistant *Staphylococci* in Animals, London, England, 2009, p 47.
 65. Khanna T, Friendship R, Dewey C, et al: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol* 128 (3-4):298-303, 2008.
 66. Smith TC, Male MJ, Harper AL, et al: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in the midwestern United States. 6th International Conference on Emerging Infectious Diseases, Atlanta, GA, USA, 2008, p 10.
 67. van Duijkeren E, Ikwatay R, Broekhuizen-Stins MJ, et al: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Vet Microbiol* 126 (4):383-389, 2008.
 68. Meemken D, Cuny C, Witte W, et al: Occurrence of MRSA in pigs and in humans involved in pig production—preliminary results of a study in the northwest of Germany. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 115 (4):132-139, 2008.
 69. Sergio DM, Koh TH, Hsu LY, et al: Investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs used for research. *J Med Microbiol* 56 (Pt 8):1107-1109, 2007.
 70. Loeffler A, Pfeiffer DU, Lindsay JA, et al: Lack of transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between apparently healthy dogs in a rescue kennel. *Vet Microbiol* 141 (1-2):178-181, 2010.
 71. Scheftel JM, Elchos BL, Cherry B, et al: Compendium of veterinary standard precautions for zoonotic disease prevention in veterinary personnel: National Association of State Public Health Veterinarians, Veterinary Infection Control Committee 2010. *J Am Vet Med Assoc* 237 (12):1403-1422, 2010.
 72. Heller J, Innocent GT, Denwood M, et al: Assessing the probability of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a dog using a nested stochastic simulation model and logistic regression sensitivity analysis. *Prev Vet Med* 99 (2-4):211-224, 2011.
 73. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al: Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 61 (1):26-38, 2008.
 74. Faires MC, Tater KC, Weese JS: An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the

- same household with an infected person or infected pet. *J Am Vet Med Assoc* 235 (5):540-543, 2009.
75. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al: Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 197 (9):1226-1234, 2008.
 76. Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in schoolteachers in Ontario. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 19 (6):405-408, 2008.
 77. Anderson ME, Lefebvre SL, Weese JS: Evaluation of prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Vet Microbiol* 129 (3-4):410-417, 2008.
 78. Moodley A, Nightingale EC, Stegger M, et al: High risk for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Danish veterinary practitioners. *Scand J Work Environ Health* 34 (2):151-157, 2008.
 79. Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel. *Emerg Infect Dis* 12 (12):1933-1938, 2006.
 80. Burstiner L, Faires M, Weese J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of veterinary personnel at a surgical conference. (ASM)-ESCMID Conference on Methicillin-Resistant *Staphylococci* in Animals, London, England, 2009, p 38.
 81. Wulf M, van Nes A, Eikelenboom-Boskamp A, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary doctors and students, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 12 (12):1939-1941, 2006.
 82. Wulf MW, Sørnum M, van Nes A, et al: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians: an international study. *Clin Microbiol Infect* 14 (1):29-34, 2008.
 83. Zemlicková H, Fridrichová M, Tyllová K, et al: Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary personnel. *Epidemiol Infect* 137 (9):1233-1236, 2009.
 84. Weese JS: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J* 51 (3):233-244, 2010.
 85. Joint scientific report of ECDC, EFSA and EMEA on methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in livestock, companion animals and food. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/10/WC500004306.pdf. Accesso al sito 25 ottobre 2011.
 86. Jousson O, Di Bello D, Vanni M, et al: Genotypic versus phenotypic identification of staphylococcal species of canine origin with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans*. *Vet Microbiol* 123 (1-3):238-244, 2007.
 87. Abraham JL, Morris DO, Griffeth GC, et al: Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* ssp. *schleiferi*. *Vet Dermatol* 18 (4):252-259, 2007.
 88. Morris DO, Rook KA, Shofer FS, et al: Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-04). *Vet Dermatol* 17 (5):332-337, 2006.
 89. Kadlec K, Schwarz S, Perreten V, et al: Molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* of feline origin from different European countries and North America. *J Antimicrob Chemother* 65 (8):1826-1828, 2010.
 90. Pomba C, Couto N, Moodley A: Treatment of a lower urinary tract infection in a cat caused by a multi-drug methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* and *Enterococcus faecalis*. *J Feline Med Surg* 12 (10):802-806, 2010.
 91. Hájek V: *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. *Int J Syst Bacteriol* 26:401-408, 1976.
 92. Wakita Y, Shimizu A, Hájek V, et al: Characterization of *Staphylococcus intermedius* from pigeons, dogs, foxes, mink, and horses by pulsed-field gel electrophoresis. *J Vet Med Sci* 64 (3):237-243, 2002.
 93. Devriese LA, Vancanneyt M, Baele M, et al: *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *Int J Syst Evol Microbiol* 55 (Pt 4):1569-1573, 2005.
 94. Devriese LA, Hermans K, Baele M, et al: *Staphylococcus pseudintermedius* versus *Staphylococcus intermedius*. *Vet Microbiol* 133 (1-2):206-207, 2009.
 95. Bannoehr J, Franco A, Iurescia M, et al: Molecular diagnostic identification of *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Clin Microbiol* 47 (2):469-471, 2009.
 96. Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital. *J Clin Microbiol* 45 (4):1118-1125, 2007.
 97. Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, et al: Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. *Can Vet J* 50 (9):954-958, 2009.
 98. De Lucia M, Moodley A, Latronico F, et al: Prevalence of canine methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary diagnostic laboratory in Italy. *Res Vet Sci* doi:10.1016/j.rvsc.2010.09.014, 2010.
 99. Medleau L, Long RE, Brown J, et al: Frequency and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from canine pyoderma. *Am J Vet Res* 47 (2):229-231, 1986.
 100. Nienhoff U, Kadlec K, Chaberny IF, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* among cats admitted to a veterinary teaching hospital. *Vet Microbiol* 153 (3-4):414-416, 2011.
 101. Guardabassi L, Kruse H: Principles of prudent and rational use of antimicrobials in animals. In: *Guide to antimicrobial use in animals*. Eds L Guardabassi, LB Jensen, H Kruse. Ames, IA, Blackwell Publishing, 2008, pp 1-12.
 102. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 14 (Suppl 4):S7-S11, 2010.
 103. Kluytmans J, Struelens M: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital. *BMJ* 338:b364, 2009.
 104. Walther B, Wieler LH, Friedrich AV, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from small and exotic animals at a university hospital during routine microbiological examinations. *Vet Microbiol* 127 (1-2):171-178, 2008.