

Tauxe #11

# La sfida di salute pubblica per la *Salmonella* non tifoidea antibiotico-resistente

Robert V Tauxe, M.D., M.P.H.  
Centers for Disease Control and Prevention,  
Atlanta, GA

March 29, 2006  
ISS, Roma



**SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™**



# **La salmonellosi antibiotico-resistente è un problema diffuso in tutto il mondo**

- **Una condizione dell'era moderna**
- **Nel mondo sviluppato: specie altamente resistenti emergono da serbatoi animali, causando tossinfezioni alimentari**
- **Nel mondo sviluppato : specie altamente resistenti emergono nelle installazioni ospedaliere, causando malattie nosocomiali**
- **Causa malattie più severe e più lunghe dei ceppi non resistenti**
- **La trasmissione che è facilitata dalla resistenza stessa**

# La salmonellosi antibiotico-resistente è un problema diffuso in tutto il mondo

- **Questione molto controversa – un motivo importante di discussione tra medicina veterinaria e umana**
- **Come definire il rischio nell'uomo dovuto all'uso di antibiotici nei mangimi?**
- **Come controllare e ridurre questo rischio?**

# ***Salmonella* e salmonellosi: Qual è la dose infettante?**

- **Trials sui cibi somministrati ai detenuti sani, pretrattati con antiacido:**
  - **100,000 a 10,000,000 organismi**
  
- **Osservazioni dirette nelle epidemie:**
  - **10 – 100 organismi in alcune circostanze**
    - **Protetti nei cibi grassi**
    - **Diluiti in cibi liquidi, transitano rapidamente**
    - **Pretrattati con antibiotici**

# Come considerare un aumento nella trasmissione della resistenza agli antibiotici?

## ➤ Bohnhoff Mouse Model

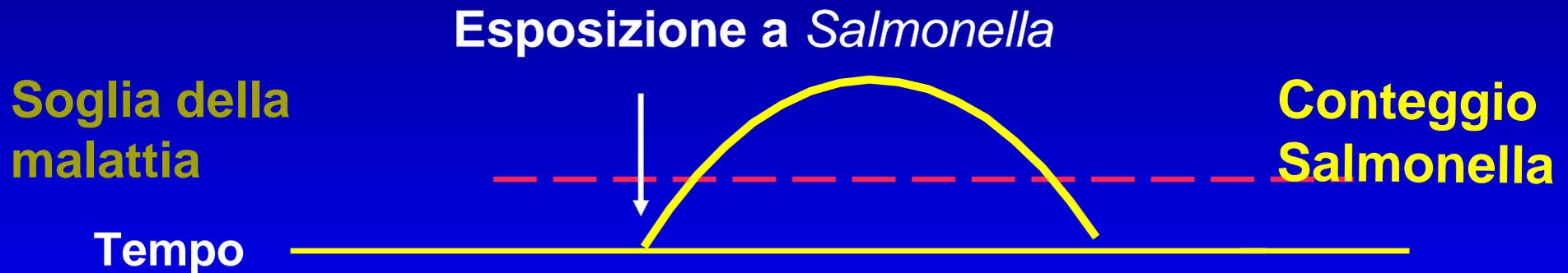
- Flora normale “tranquilla” – Dose infettante di *Salmonella*  $\sim 10^6$
- Flora normale “disturbata” – Dose infettante di *Salmonella*  $\sim 10$ 
  - Assumere antibiotici diminuisce la dose infettante alterando la flora anaerobica

## ➤ Se la *Salmonella* è antibiotico-resistente, si può avere un immediato effetto selettivo, che trasforma una colonizzazione asintomatica in una palese infezione

Bohnhoff M, et al. Enhanced Susceptibility to *Salmonella* Infection in Streptomycin-treated Mice. *Journal of Infectious Diseases* 1962; 111: 117-127.

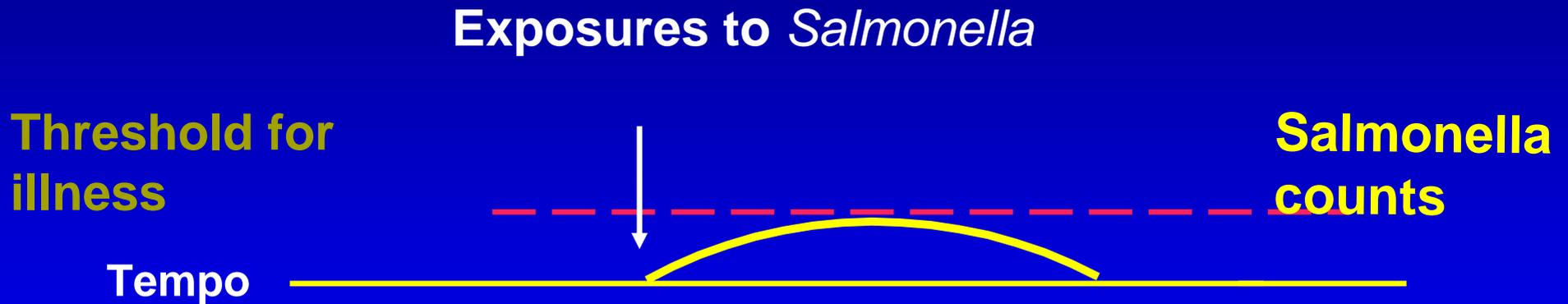


Esposizione a *Salmonella* in un ospite sano conduce al riprodursi della *Salmonella* nell'intestino e alla malattia quando si supera una soglia di conteggio



Una flora intestinale competitiva fornisce protezione contro piccole quantità di *Salmonella*

A una bassa dose di esposizione a *Salmonella* in un ospite sano spesso consegue una infezione silente



Una flora intestinale competitiva fornisce protezione contro piccole quantità di *Salmonella*

# Il trattamento contro un'altra infezione crea ipersuscettibilità a successive infezioni con *Salmonella*

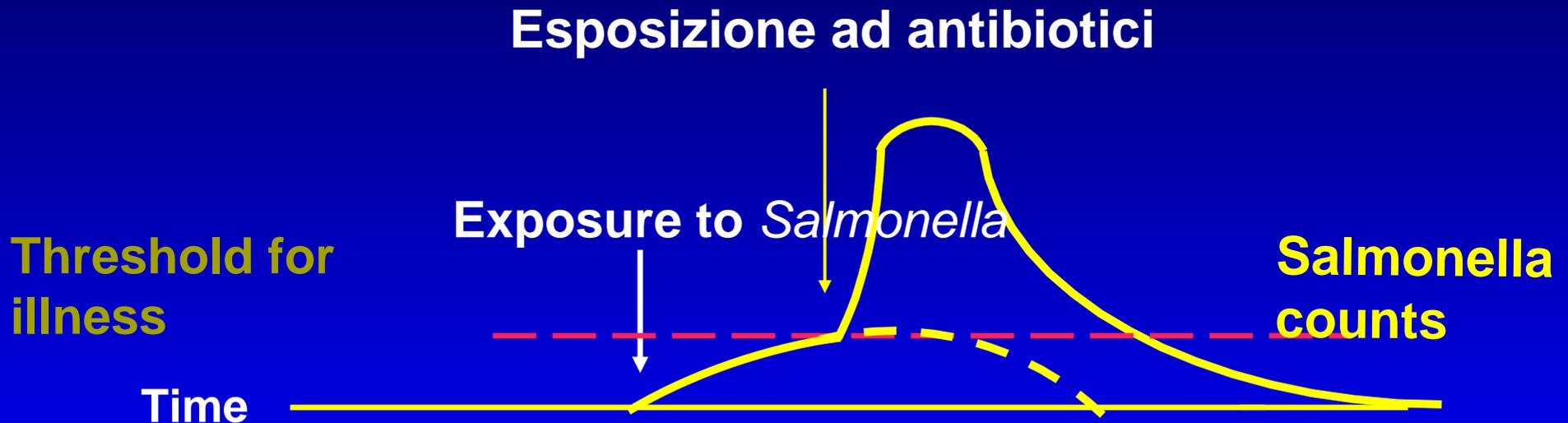
Esposizione ad antibiotici



Una flora intestinale competitiva fornisce protezione contro piccole quantità di *Salmonella*

Come se le dosi infettanti fossero notevolmente diminuite

Il trattamento contro un'altra infezione può trasformare infezioni silenti in malattie cliniche, se la *Salmonella* è resistente



Una flora intestinale competitiva fornisce protezione contro piccole quantità di *Salmonella*

Come se la dose infettante fosse notevolmente diminuita e il periodo di incubazione aumentato

# La resistenza implica epidemie più vaste e più casi sporadici di salmonellosi

- 1985: Vasta epidemia di MDR *Salmonella* Newport:
  - il 23% dei casi attribuibile a precedente esposizione ad antibiotici ai quali il ceppo era resistente
- 1990: Studio sulla Salmonellosi umana:
  - il 9% di infezioni resistenti alla ampicillina potenziato da precedenti trattamenti con ampicillina
- 1996: Infezioni da *Salmonella* Typhimurium DT104:
  - il 24% delle infezioni potenziato da precedente uso di antibiotici

Spika 1987. NEJM 316: 565-70

Lee 1997. JID 170:128-34

Glynn 2004. CID 38 (suppl 3): S227-36

# La resistenza significa anche malattie più severe

- Link tra dati NARMS e FoodNet:
  - Nel NARMS, 1996-2001, 7370 NTS da sangue o feci
    - se suscettibilità totale: 254 (6%) di 4490 da campioni ematici
    - se resistenza clinicamente significativa \*: 112 (8%) di 1495 da campioni ematici
    - Odds ratio = 1.4 (1.1-1.7)
  - Link con dati FoodNet in outcome, mostra l'ospedalizzazione per infezioni ematiche fortemente associate con la resistenza
    - Resistenza a droghe clinicamente significative, vs suscettibilità totale
    - Odds ratio per ospedalizzazione per infezioni ematiche = 3.1 (1.4-6.5)
- Usare dati epidemiologici e di resistenza per il nostro studio
  - Tassi di ospedalizzazione:
    - Suscettibilità totale: (N=22) 9.7%
    - Qualsiasi resistenza: (N=11) 26%
    - Resistenza importante clinicamente: (N=9) 26%

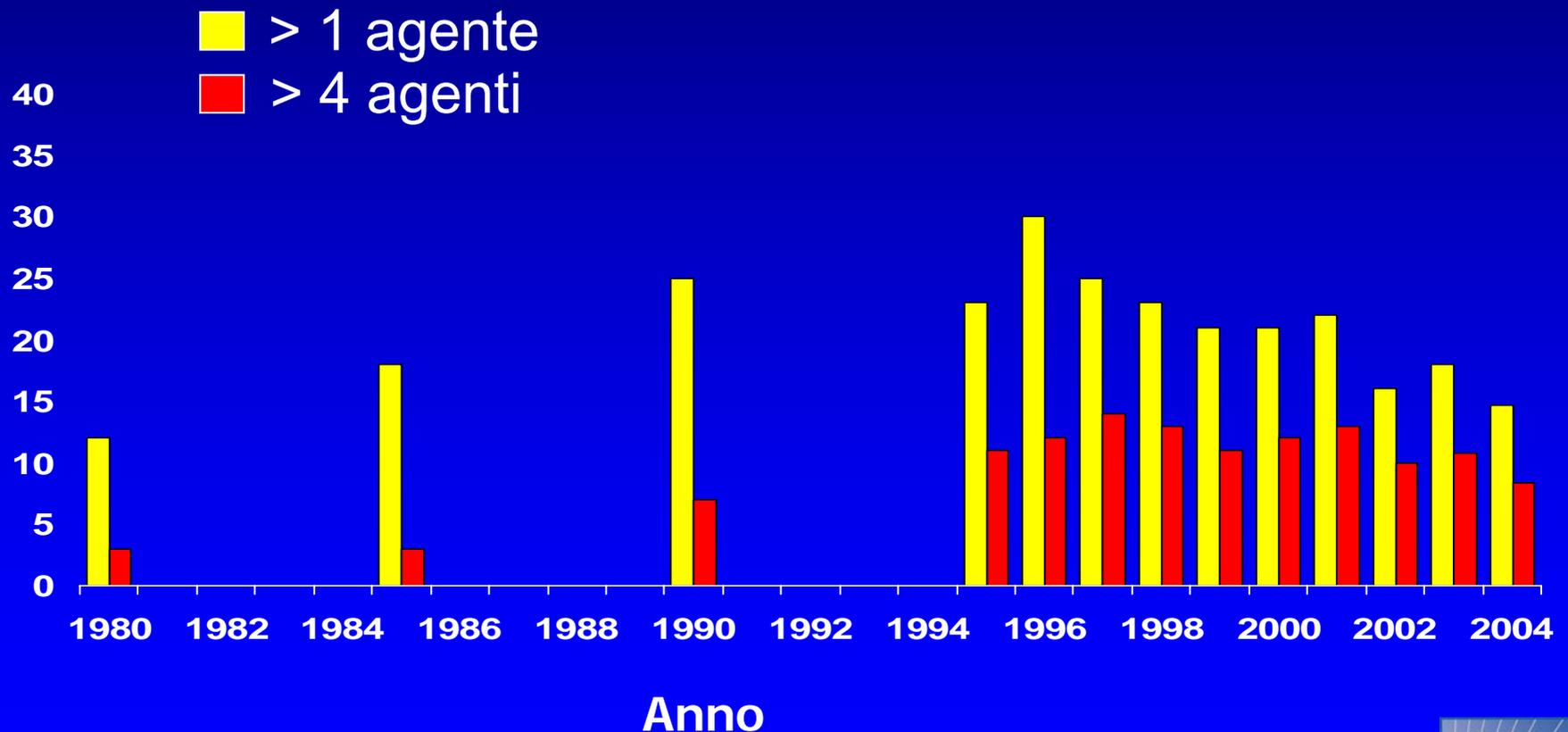
Varma 2005. JID 191

Varma 2005. EID 11:943-946

\*R to Amp, ceftriaxone,  
cipro, Gent or SXT

# Percentuale di isolati di *Salmonella* non tifoidea umana con resistenza multipla, USA, 1980-2004\*

Stimate 1.4 milioni di infezioni per anno



\*2004 data preliminary

[www.cdc.gov/narms](http://www.cdc.gov/narms)

# La salmonellosi antibiotico-resistente è un problema importante

- Due tipi multi-resistenti particolarmente preoccupanti:
  - *Salmonella* Typhimurium DT104 (ACSSuT)
  - *Salmonella* Newport MDR AmpC (ACSSuT+3GCef)
- Insieme, rappresentano l'11% di tutte le salmonelle umane (125,000 infezioni per anno)
- Entrambe hanno serbatoi in latticini e bovini e sono trasmesse attraverso manzo macinato, formaggi con latte crudo
- Preoccupante anche l'aumento della resistenza al quinolone

# Multidrug resistant *Salmonella* Typhimurium (phage type DT104)

- Emersa simultaneamente in Europa e negli Stati Uniti a metà degli anni '90
- Colpisce umani e animali, prima i bovini, poi le altre specie
- Resiste all'ampicillina, al cloro, strep, sulfa, tet
- Trattabile con fluoroquinolones, 3<sup>rd</sup> Gen cephalosporins
- Gene “sovrannumerario” si integra nei cromosomi
- Epidemie rare
- Fattori di rischio per infezioni umane: carne macinata, latte crudo, contatto con bovini, assumere antibiotici

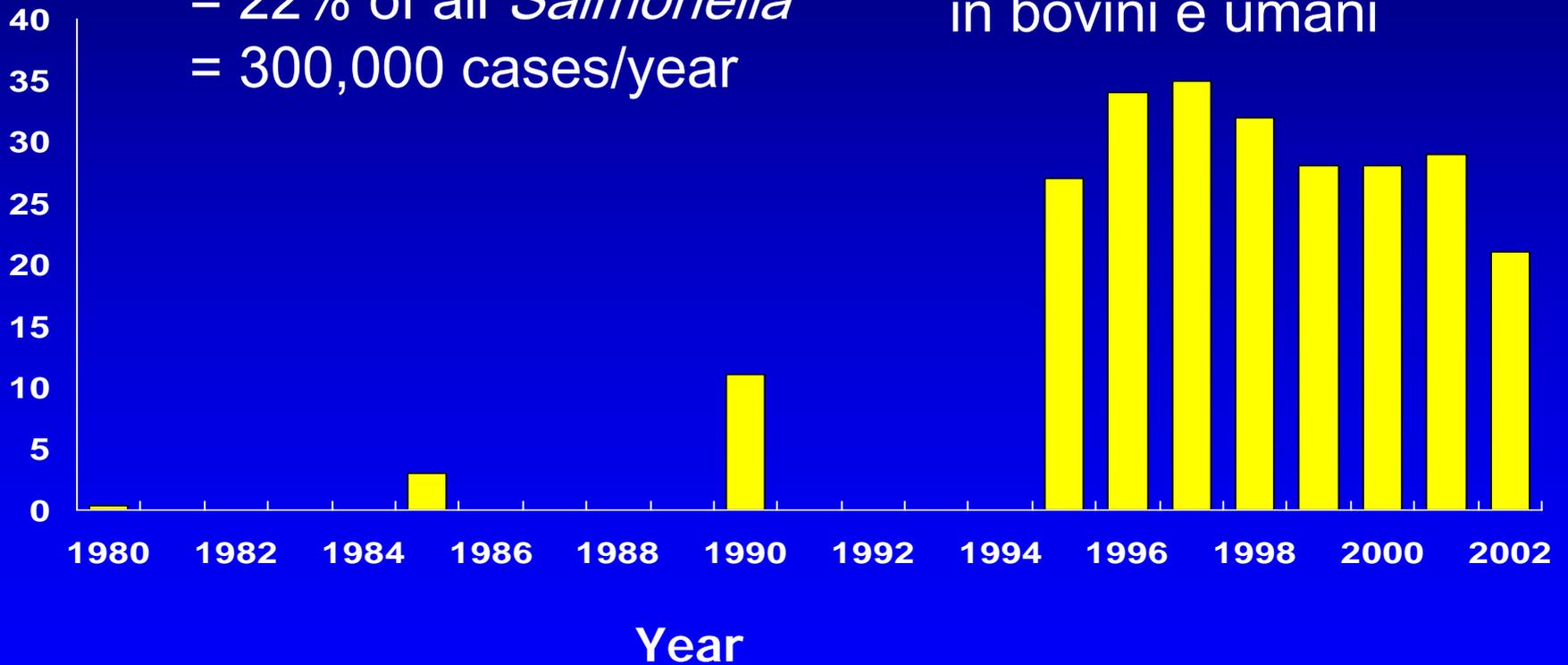
# Epidemia di *Salmonella* Typhimurium DT104, California, 1997

- Dal 1 gennaio, > 50 casi riconosciuti di *S. Typhimurium* (ACSSuT pattern) penta resistente
- Tutti testati con DT104
- Gruppo etnico ispanico, bambini
- Malattia associata con il queso fresco, tipico formaggio messicano molle
- I produttori di formaggio "fatto in casa" lo vendono porta a porta in nero
- Fatto con latte crudo ottenuto direttamente dai lavoratori delle fattorie locali

# Percentuale di *Salmonella* Typhimurium isolata resistente all'ACSSuT\*, 1980-2002

Typhimurium  
= 22% of all *Salmonella*  
= 300,000 cases/year

Emergenza per DT104  
in bovini e umani



\*Ampicillin, Chloramphenicol, Streptomycin, Sulfamethoxazole, Tetracycline

# Salmonella Newport multi resistente

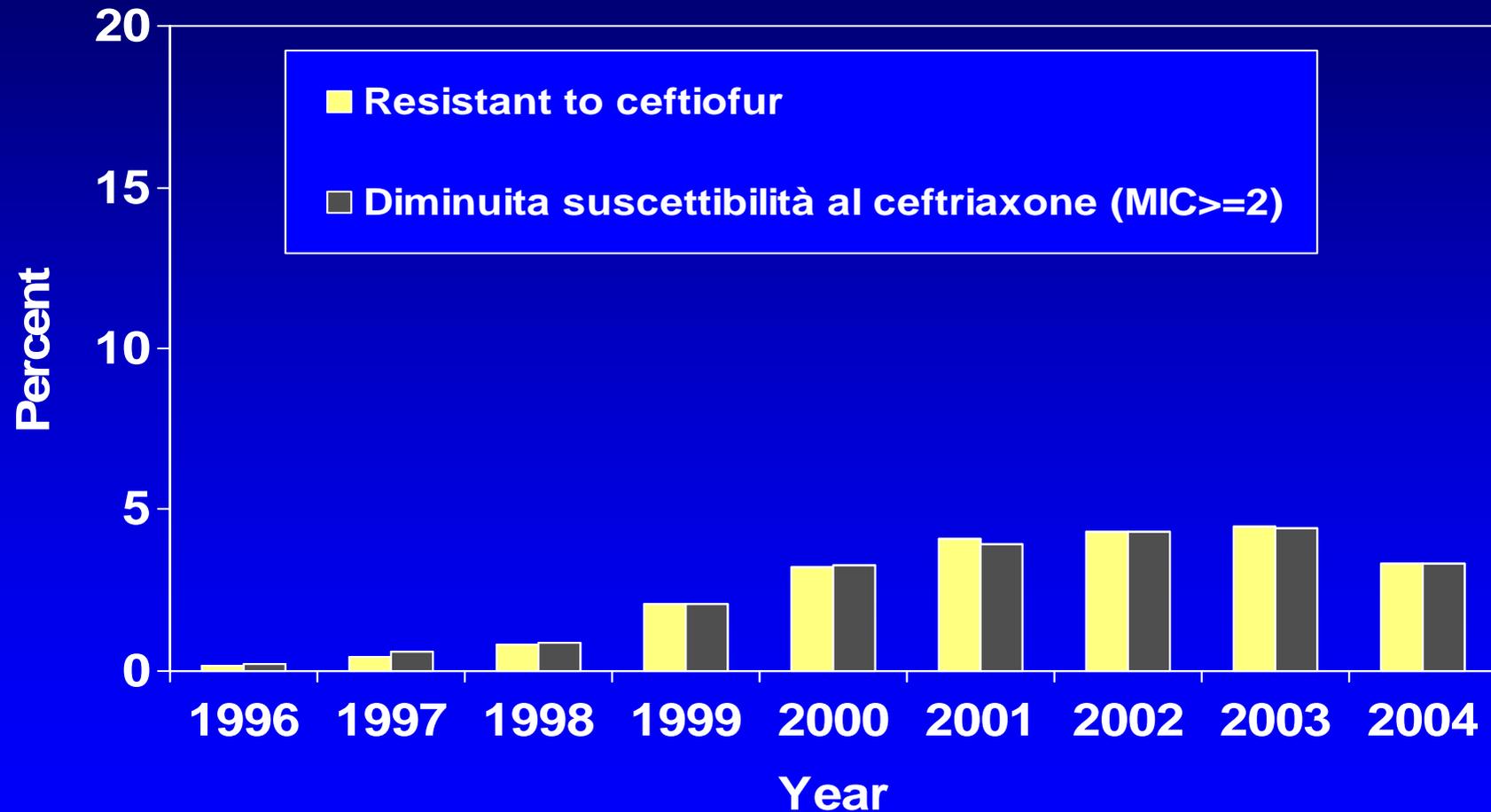
- Appare per la prima volta nel 1999
- Causa epidemie nei bovini e negli umani
- Estremamente resistente:
  - Resistente a nove agenti, spesso di più
  - Plasmid with CMY2 ceftiofur Res
  - Chiamata “Newport MDR AmpC”
- Fattori di rischio:
  - Manzo magro poco cotto
  - Formaggi con latte crudo
  - Contatto con animali malati



Ricercatori dello Stato e dei CDC in un allevamento del New England dove sono morti 6 mucche da latte

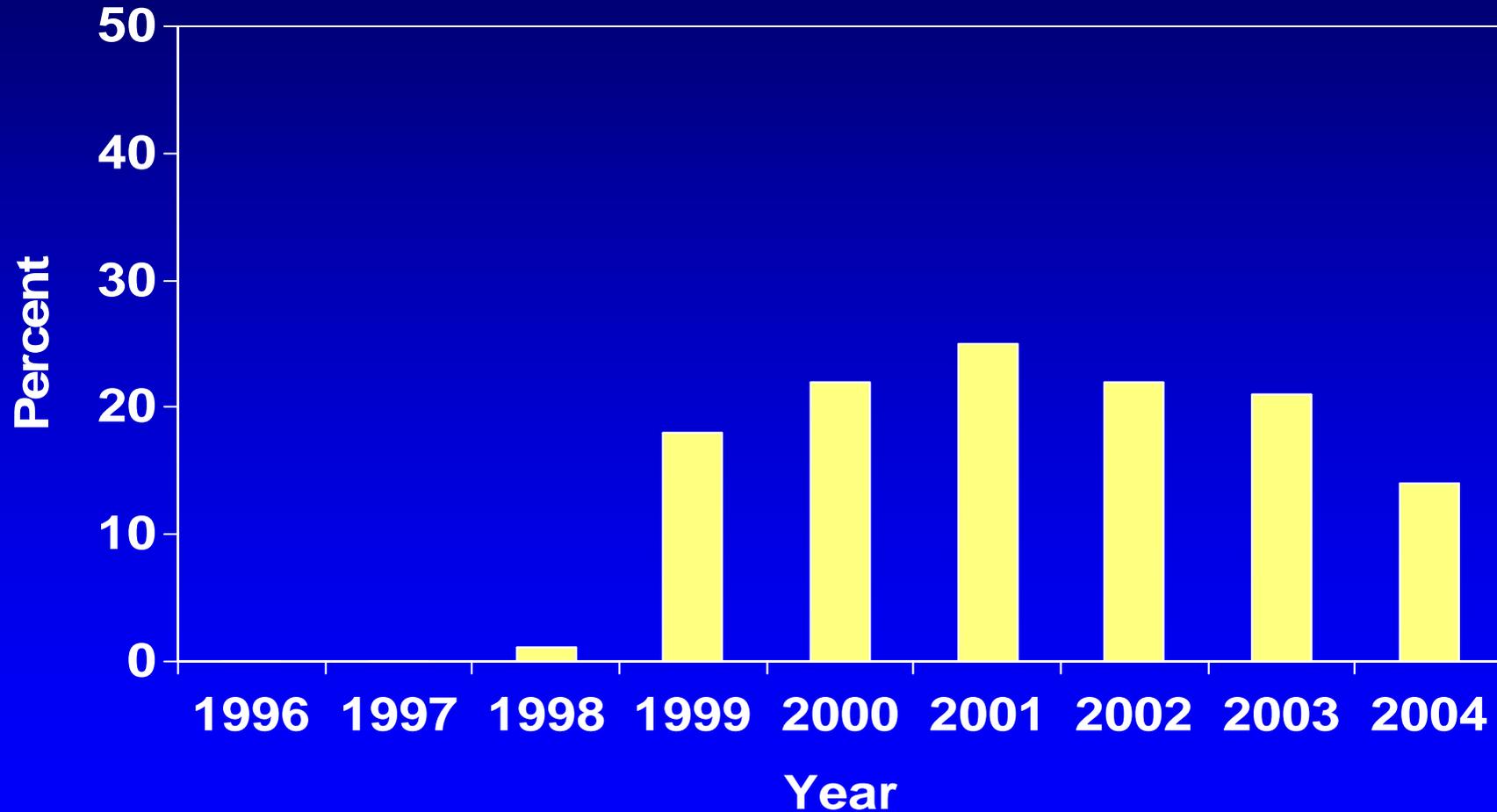
Gupta 2003. JID 188:1707-1716  
Zansky 2002. MMWR 51:545-548

# Percentuale di *Salmonella* non tifoidea resistente al ceftiofur, 1996-2004\*



\* 2004 preliminary data

# Percentuale di *S. Newport* con pattern resistente a MDR-AmpC, 1996-2004\*



\* NARMS 2004 preliminary data

# Confronto: *S. Typhimurium* DT104 e *S. Newport* MDR-AmpC

## *S. Typhimurium* DT104

- infezione nei bovini
- infezione in persone a contatto con i bovini
- veicolato da carne bovina (formaggio, macinato)
- ACSSuT
- Resistenza dei geni nei cromosomi
- Epidemia in USA, Europa Giappone

## *S. Newport* MDR-AmpC

- infezione nei bovini
- infezione in persone a contatto con bovini
- veicolato da carne bovina (formaggio, macinato)
- ACSSuT
- Resistenza dei plasmidi nei geni
- Epidemia confinata negli USA

# Resistenza emergente al fluorochinolone - *Salmonella*

- In 1999, 1% degli isolati di *Salmonella* hanno diminuito la sensibilità alla to ciprofloxacina (MIC  $\geq 0.25$ )
  - Quasi tutti sono resistenti all'acido nalidixico
  - Infezioni cliniche possono rispondere meno bene
  - Rappresenta un serbatoio per nuovi isolati con alta resistenza
  - Fluorochinolone-resistenza può essere associata all'uso di fluorochinolone nei paesi sviluppati

*NARMS Annual Report - 1999*

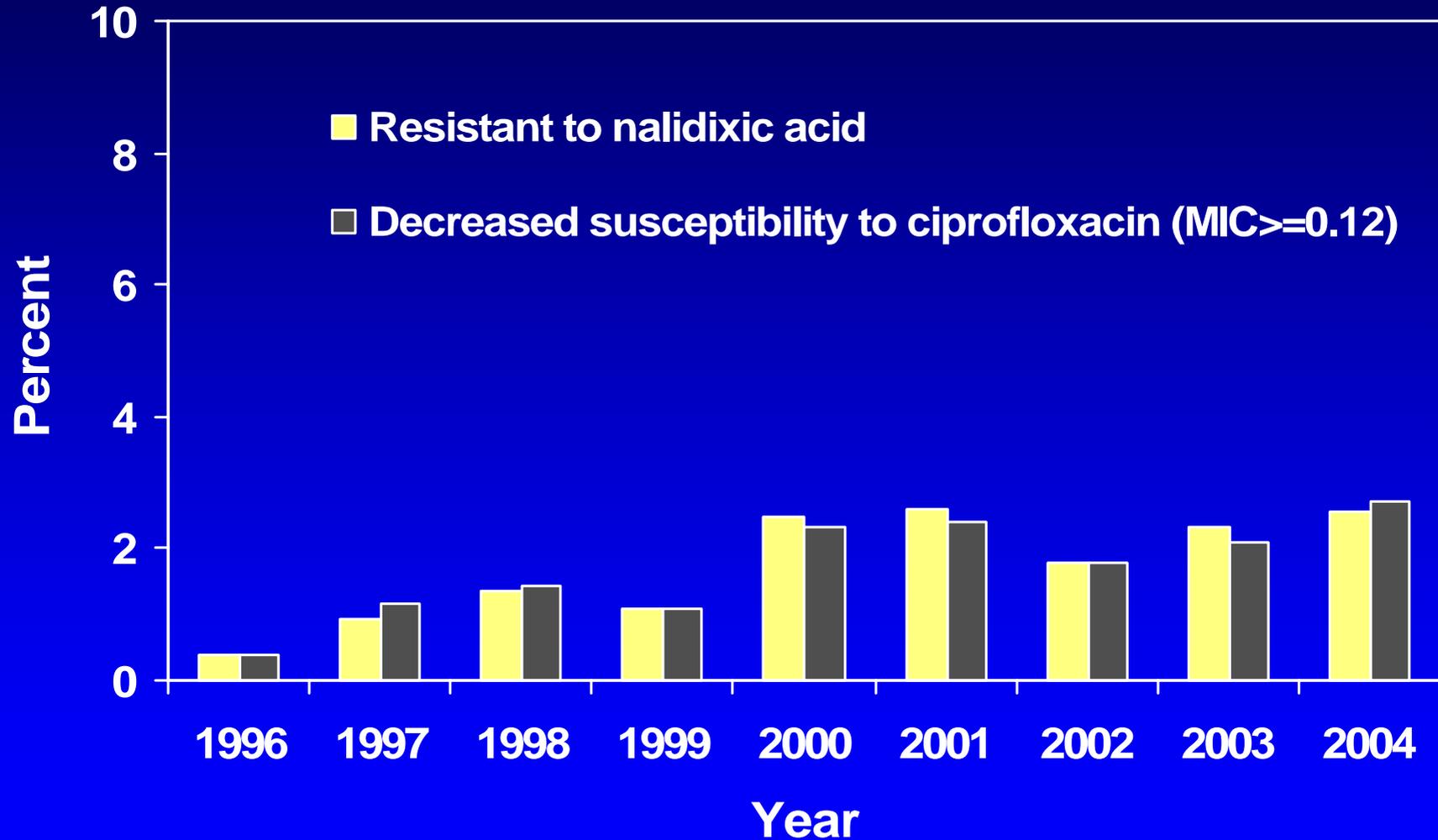
# Resistenza al fluorochinolone emergente: *Salmonella*

- due epidemie in case di cura con specie FQ-resistenti di *Salmonella*
- OR, 1996-1998: *Salmonella* Schwartzengrund, caso indice trasferito dalle Filippine, 11 casi
- FL, 2000: *Salmonella* Senftenberg, 8 casi, ? associati all'India
- Nel 2000: nel 0.3% degli isolati di *Salmonella* dal NARMS *Salmonella* erano FQ resistenti
- La resistenza al Fluoroquinolone nella *Salmonella* può essere associata all'uso nei paesi sviluppati

Olson et al., NEJM 344:1572-1579, 2000

Traeger, M. Abstract, 51<sup>st</sup> EIS Conference, CDC , Atlanta, GA 4/24/2002

# Percentuale di *Salmonella non tifoidea* resistente all'acido nalidixico, per anno, 1996-2004\*



\* NARMS 2004 preliminary data

# Epidemia multistato di *Salmonella* Typhimurium DT104 associata con manzo macinato

Amy Dechet, M.D.

Foodborne and Diarrheal Diseases Branch  
Centers for Disease Control and Prevention

August 10, 2004

# Individuazione dell'epidemia

- Dicembre 2003: Bureau of Health del Maine nota un aumento nella *S. Typhimurium*
- 12 isolati hanno pattern PFGE indistinguibili se ristretti a due enzimi
  - Confermato il tipo DT104
- team del CDC invitato ad assistere alle indagini

Now published: Dechet 2006. Clin Infect Dis 42:747-52.

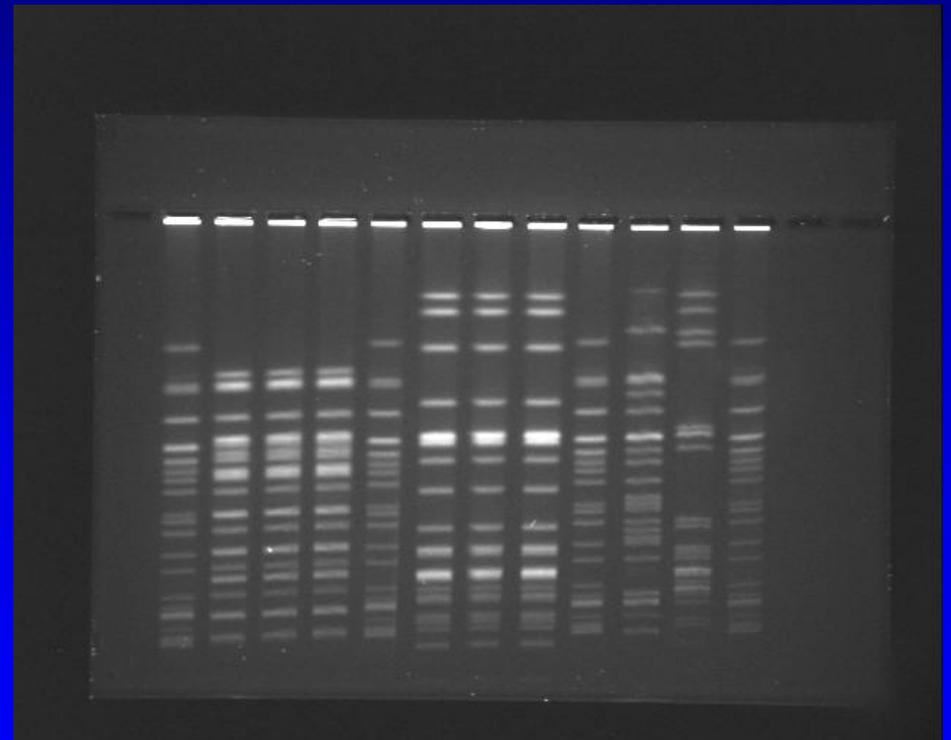
# Metodi

- Identificazione dei casi
- Verifica delle ipotesi
- Studio caso-controllo
- Traceback del prodotto



# Identificazione del caso: PulseNet

- National Molecular Subtyping Network for Foodborne Disease Surveillance
- Più di 8000 pattern ricercati
- Pattern dell'epidemia raro nel database
- 5 stati con isolati coincidenti



# Verifica delle ipotesi



# Studio caso-controllo

- Definizione di caso:
  - Persona con coltura positiva per *S. Typhimurium*
  - PFGE pattern non differenziabile dal cluster del Maine
  - Raccolta dei dati della specie dopo il 6 ottobre 2003
  - Nordest degli USA: Maine, New Hampshire, Vermont, Massachusetts, Rhode Island, Connecticut, New York e Pennsylvania

# Studio caso-controllo

- Controlli
  - Persone sane residenti nella comunità
  - 2-3 controlli per caso
  - Appaiati per gruppi di età e geograficamente
- Periodo di esposizione
  - Casi: 5 giorni prima dell'inizio dei sintomi
  - Controlli: 5 giorni precedenti all'intervista

# Pubblicità sulla “mucca pazza”

- Gennaio 2004, riscontrata la malattia della mucca pazza
- Questo fatto avrebbe condizionato il consumo di bistecca nei controlli?
  - Aggiunte due domande sulla modifica delle abitudini al consumo di carne



# Demografica

- 31 persone rispondevano alla definizione di caso
- 28 casi reperiti per l'intervista
  - Età media: 48 anni (range 1-85 yo)
  - Sesso: 71% femmine
  - Residenza: ME (10), MA (9), NH (4), CT (3), VT(2)
  - Durata della malattia Ottobre-Dicembre 2003

# Caratteristiche cliniche dei sintomi riferiti dai casi

Diarrea	96%
Diarrea con sangue	29%
Febbre	71%
IV fluidi	54%
Antibiotici	64%
Ospedalizzazione	39%
Media numero giorni degenza	4.2
Decessi	0

# Confronto con i controlli

- Nessuna differenza
  - Viaggi
  - Esposizione animali
  - Precedente uso antibiotici
  - Precedente uso antiacidi
  - Presenza di malattie che predispongono all'immunodepressione
- Differenze
  - Maggiore probabilità di problemi medici (OR=4.57)
  - Minore tasso di scolarizzazione (OR = 4.66)

# Esposizione ai cibi

	Esposizione casi	Esposizione controlli	Matched Odds Ratio (95% CI)
Hamburger a casa	14/28 (50%)	12/74 (16%)	5.4 (1.9-15.3) **
Banane	15/28 (54%)	25/74 (34%)	2.6 (1.0-6.7)
Uova	15/28 (54%)	56/74 (76%)	0.4 (0.2-1.0)

\*\*Analisi multivariata: OR 6.5 (1.6-27.6)

# Esposizione ai cibi

- Manzo crudo macinato

- Esposti:

- 7/16 casi

- 0/74 controlli



- Fisher's exact test

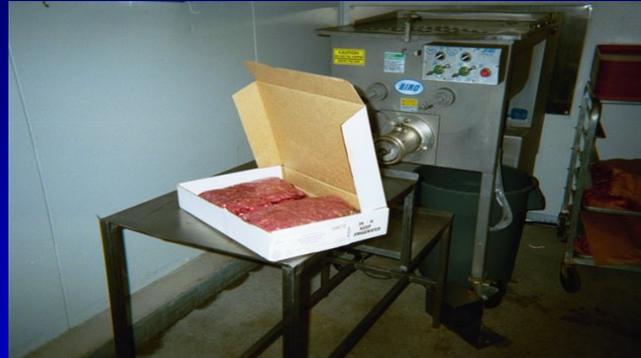
- $p < 0.001$

# Traceback dei prodotti

- Pazienti contattati
  - Testati campioni di carne
  - Scontrini dei negozi e ricevute delle carte di credito
- Ispezione alle macellerie e ai centri di distribuzione

# Traceback del prodotto

- La carne rimasta in casa risultava negativa
- Le ricevute hanno permesso di identificare un “tube stock”, carne pre-macinata cruda e poi macinata nuovamente in macelleria
- Le etichette non hanno permesso l’identificazione del lotto
- Le macellerie avevano lo stesso fornitore di tube stock



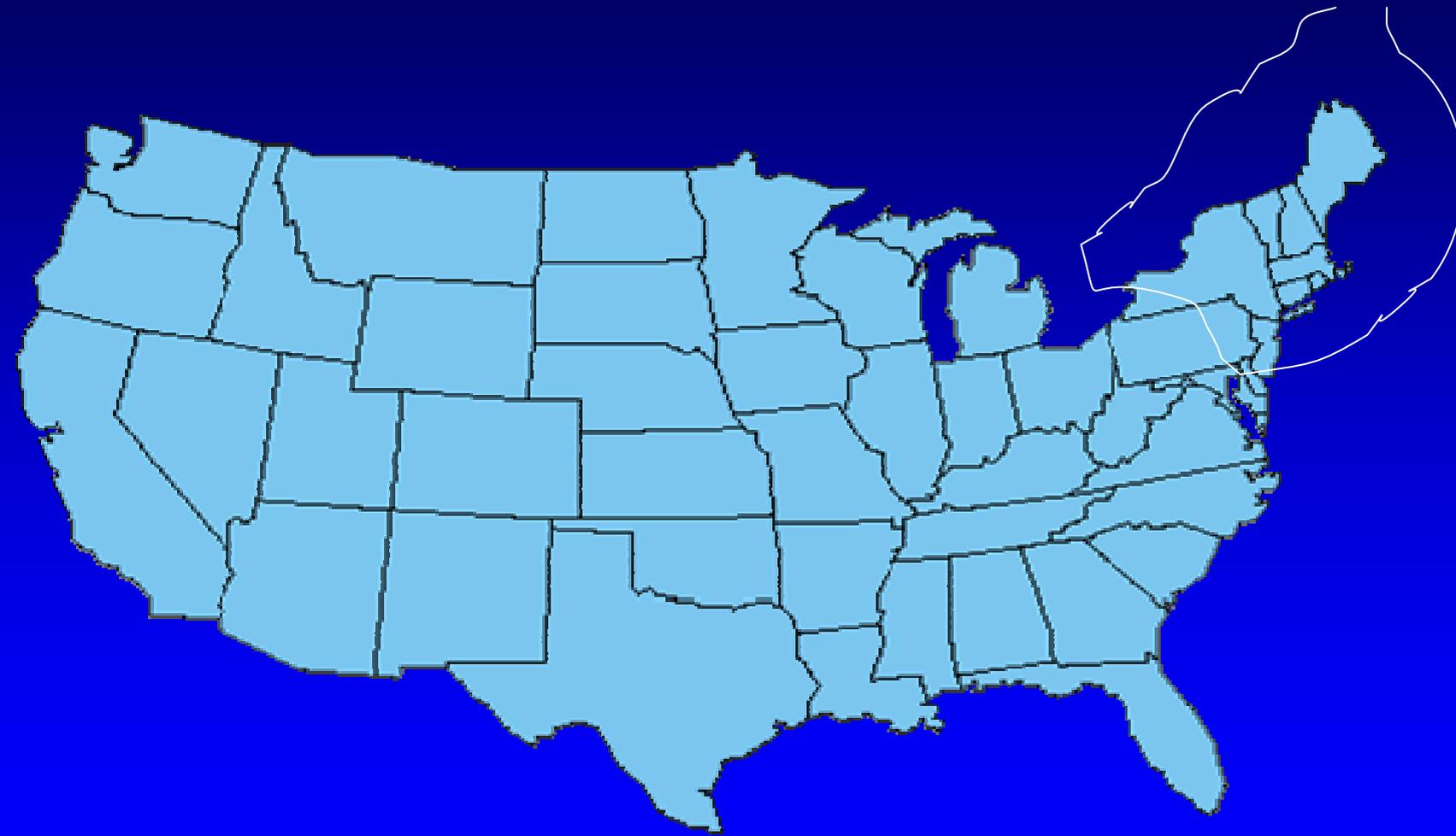
# Traceback: Impianto di lavorazione

- Impianto di lavorazione A
  - Implicato nell'epidemia di MDR *Salmonella* a Newport nel 2002
- Nessun difetto nel procedimento
- 2 di 283 campioni di prodotti positivi alla *Salmonella* in Ottobre-Dicembre 2003
- Campioni isolati o serotipi non disponibili

# Azioni intraprese

- Nessun ritiro dal mercato
  - Impossibile identificare il numero del lotto
  - Nessuna presenza di adulteranti
- 29 gennaio 2004 FSIS lancia l'allarme sull'importanza di cuocere e maneggiare in modo appropriato la carne di manzo macinata

# Follow-up: da aprile 2004, identificati 25 nuovi casi



ME = 12  
NH = 4  
VT = 3  
MA = 10  
NY = 19  
CT = 4  
RI = 3  
NJ = 1

# Conclusioni

- Epidemia multistato dovuta al manzo macinato
  - Prima epidemia documentata negli USA dovuta a un alimento a grande distribuzione
  - Traceback del prodotto: un impianto di lavorazione comune
- Contaminazione in corso
  - Serbatoio nel bestiame
- La pratica corrente e le soluzioni sono inadeguate a prevenire malattie

# Raccomandazioni

- Educazione ai consumatori
  - Cuocere bene il manzo macinato
- Riduzione agente patogeno
  - Irradiazione del manzo
- Azioni legali
  - Rielaborazione del metodo HACCP per il manzo macinato e soprattutto per la MDR Salmonella
  - La salmonella MDR è un “adulterante”?

# Raccomandazioni

- Tracking systems
  - Migliorata la raccolta dei dati
  - Conservazione dei campioni isolati
- Pratiche in allevamento
  - Eliminazione dell'uso non medico degli antibiotici
  - Isolamento animali malati nell'allevamento
  - Nessun animale malato al mattatoio

# Cattive notizie dall'Asia sulla forte resistenza della salmonella

- ***Salmonella* Choleraesuis a Taiwan**
  - Dal 2000, rapida crescita di infezioni negli uomini da ceppi MDR, incluso un 60% di resistenza a ciprofloxacina, Amp, Chl, TMP/SXT
  - Incredibilmente invasiva e difficile da trattare
  - Ceppi isolati da maiali non differenziabili
  - 40% degli allevatori di maiali di Taiwan usa la fluoroquinolones
- 
- Ceppi di *Salmonella* Typhimurium con plasmidi CMY2 e resistenza a ceftriaxone notificati di recente da Taiwan

Hsueh, Emerg Infect Dis 10:60-8, 2004

Yan, Emerg Infect Dis 9:323-8, 2003

# Gestire e diminuire l'impatto

- **Approvazione di antibiotici in animali da cibo positivi per la salute umana**
- **1997: Quadro normativo dell'FDA definisce quanto sono critici per la medicina umana**
- **Mettere insieme una migliore valutazione del rischio dell'impatto di questo uso**
- **1998: FDA proibisce avoparcin o altre vancomycine analoghe negli animali per il rischio di sviluppo di resistenza agli enterococchi**
- **2005: FDA ritira l'approvazione dell'uso di fluoroquinolone nel pollame (R Campylobacter)**
- **Adesso: considerazione della salmonella multi-resistente**
  - **Opzioni:**
  - **Attenzione concentrata sull'uso di antibiotici da industrie di latticini e manzo**
  - **Attenzione concentrata su impianti di macellazione per la riduzione dei patogeni, specialmente per il manzo macinato**

# Promuovere l'uso prudente di antibiotici

- **“Fatti furbo”**: programma del CDC per promuovere l'uso prudente in medicina
  - **Pediatricians for upper respiratory infections**
- **“Fatti furbo nell'allevamento”**
  - **Basato sullo sviluppo di politiche di prudenza dell'uso**
  - **Promosso dalla facoltà di veterinaria (Mich State U)**
  - **Progetto pilota per altri progetti:**
    - **Dati locali sulla resistenza per i veterinari (Mich)**
    - **Sviluppo dell'uso prudente (Wash State Dairy Association)**



[www.cdc.gov/narms/get\\_smart.htm](http://www.cdc.gov/narms/get_smart.htm)

# Sicurezza alimentare negli USA - qualche progresso, ma ancora molto da fare

- La salmonella multi-resistente è ancora un problema negli USA
- Le mucche da latte sembrano essere il principale serbatoio
- La carne macinata è il principale veicolo
- **Necessarie nuove strategie di controllo**
  - Cambiamenti nelle etichette del macinato per l'identificazione
  - Cambiamenti negli approcci di regolamentazione dei macelli
  - Cambiamento nell'uso di antibiotici negli allevamenti
- May see introductions from other continents as well



**SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™**



# Websites

FoodNet: [www.cdc.gov/foodnet](http://www.cdc.gov/foodnet)

PulseNet: [www.cdc.gov/pulsenet](http://www.cdc.gov/pulsenet)

Foodborne outbreak surveillance:  
[www.cdc.gov/foodborneoutbreaks](http://www.cdc.gov/foodborneoutbreaks)

NARMS: [www.cdc.gov/narms](http://www.cdc.gov/narms)

Get Smart on the Farm:  
[www.cdc.gov/narms/get\\_smart.htm](http://www.cdc.gov/narms/get_smart.htm)

WHO Global Salm Surv:  
[www.who.int/salmsurv/en](http://www.who.int/salmsurv/en)