

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

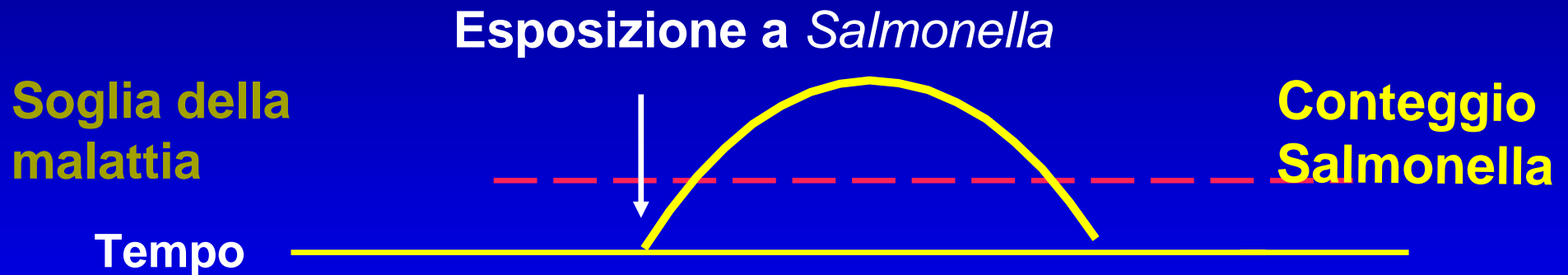
- Flora normale “tranquilla” – Dose infettante di *Salmonella* $\sim 10^6$
- Flora normale “disturbata” – Dose infettante di *Salmonella* ~ 10
 - Assumere antibiotici diminuisce la dose infettante alterando la flora anaerobica

➤ 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.

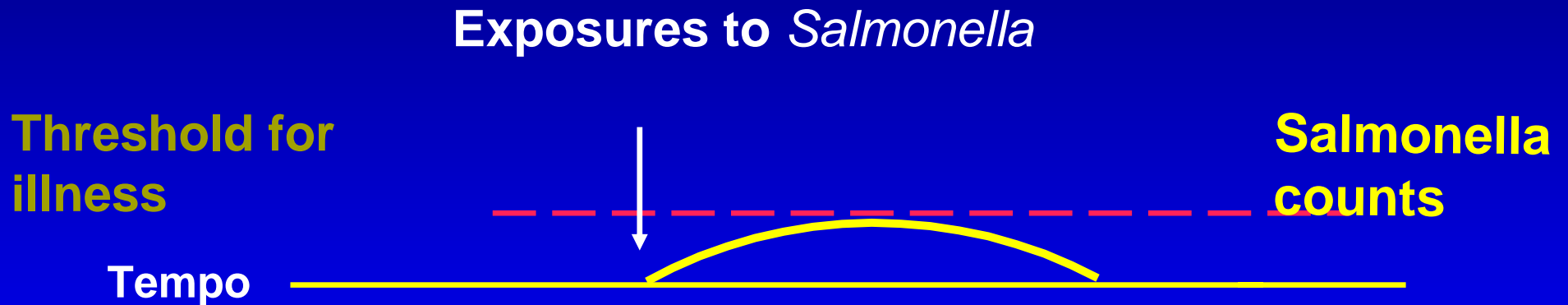


Esposizione a *Salmonella* in un ospite sano conduce al riprodursi della *Salmonella* nell'intestino e alla malattia quando si supera una soglia di conteggio



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*

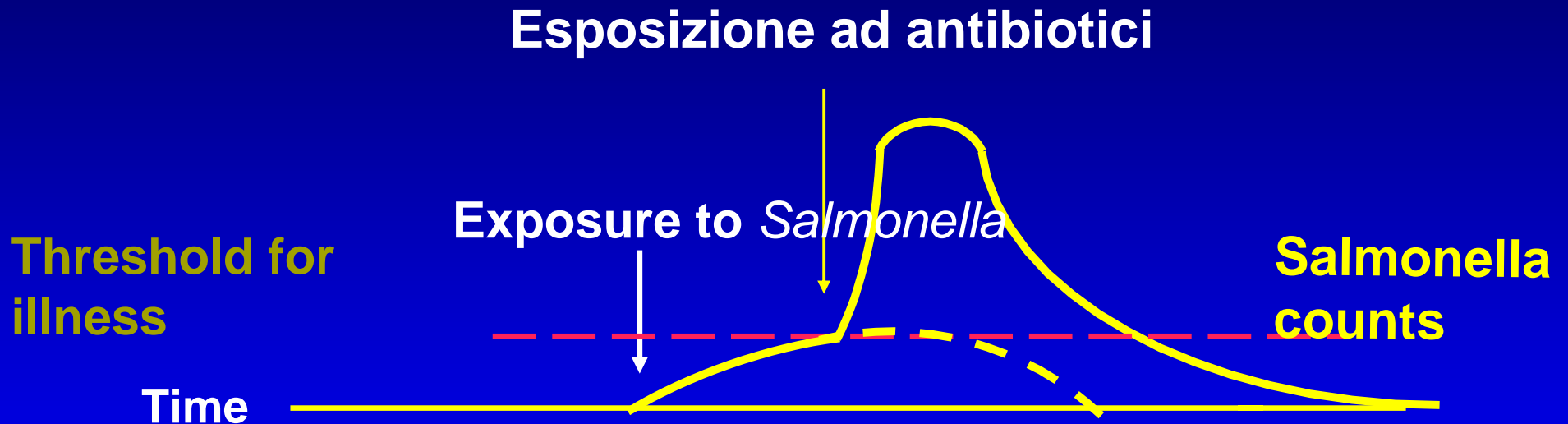
Esposizione ad antibiotici



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 silenziose 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%

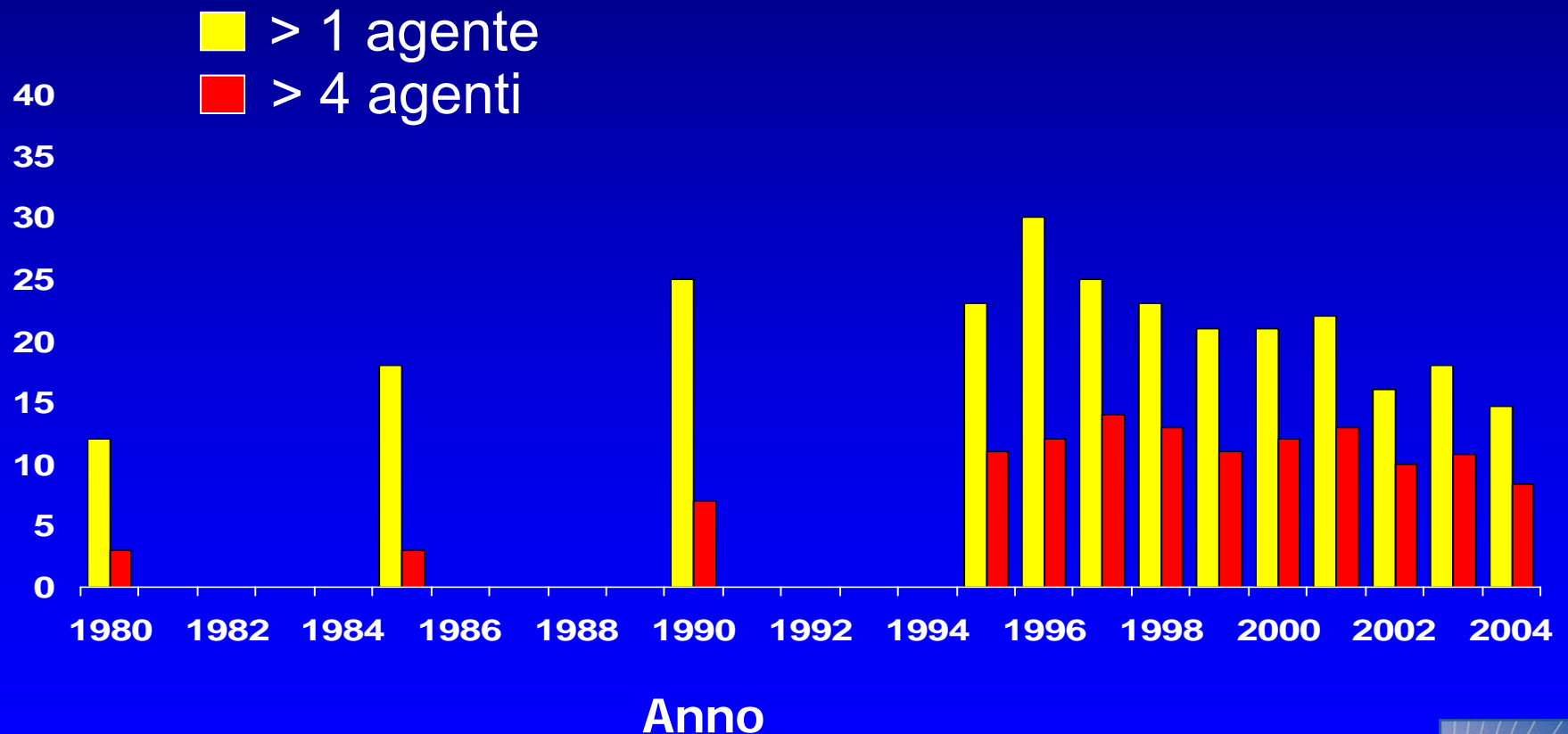
Varma 2005. JID 191

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

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, 3rd 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

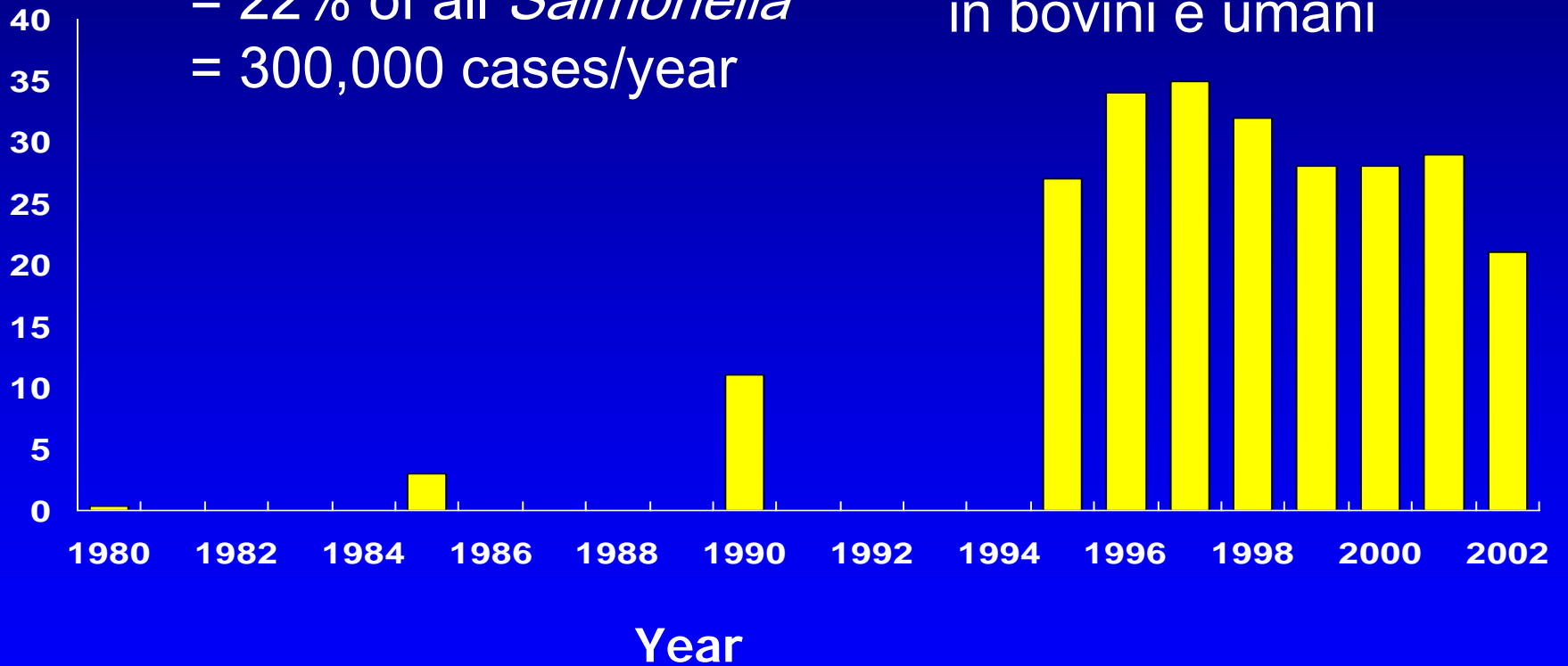
Epidemia di *Salmonella* Typhimurium DT104, California, 1997

- 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

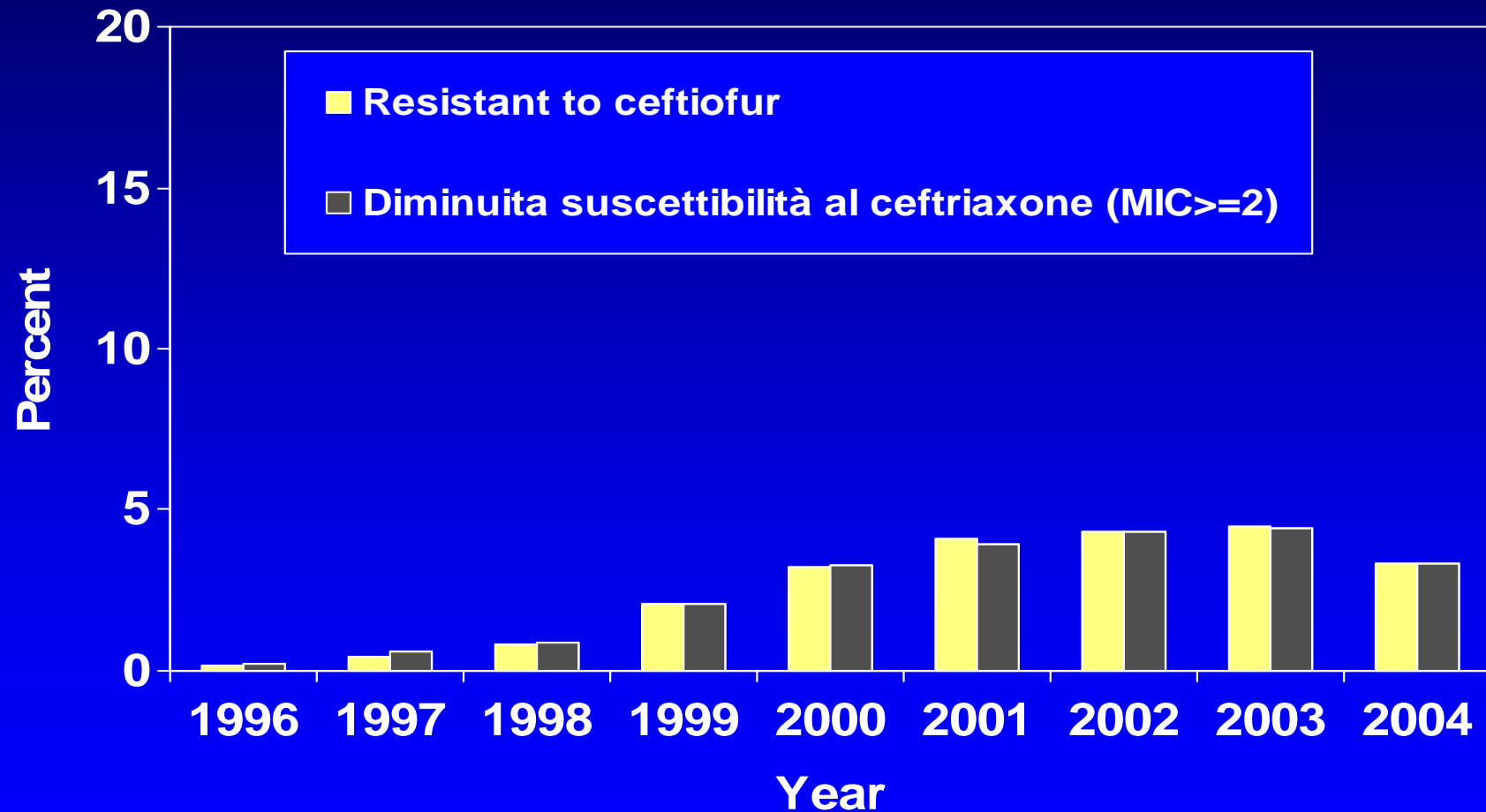
- Appare per la prima volta nel 1999
- Causa epidemie nei bovini e negli umani
- Estremamente resistente:
 - Resistente a nove agenti, spesso di più
 - Plasmid with CMY2 ceftiofur Res
 - Chiamata “Newport MDR AmpC”
- Fattori di rischio:
 - Manzo magro poco cotto
 - Formaggi con latte crudo
 - Contatto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



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

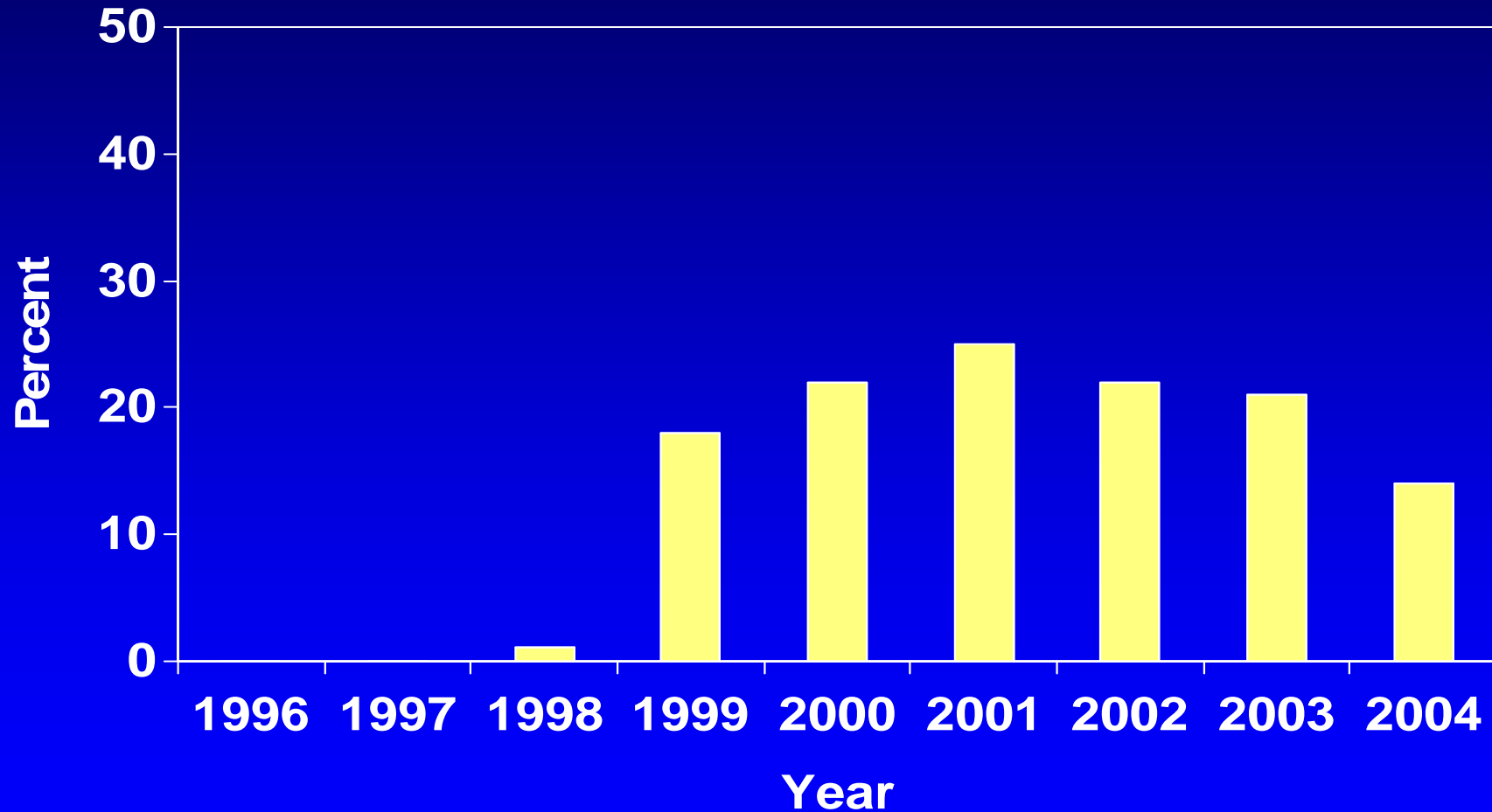
Gupta 2003. JID 188:1707-1716
Zansky 2002. MMWR 51:545-548

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 ≥ 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

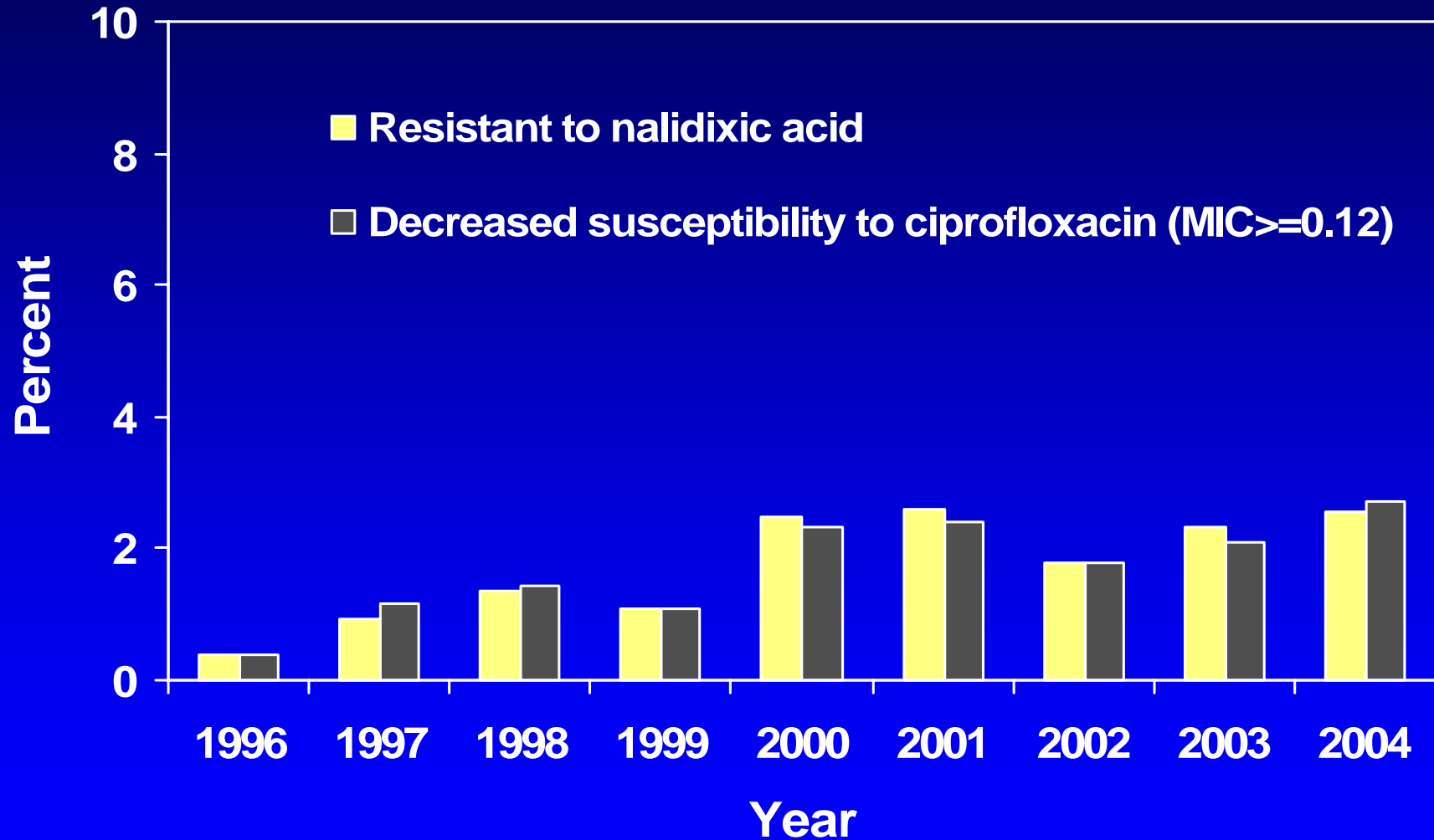
Resistenza al fluorochinolone emergente: *Salmonella*

- 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, 51st 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.

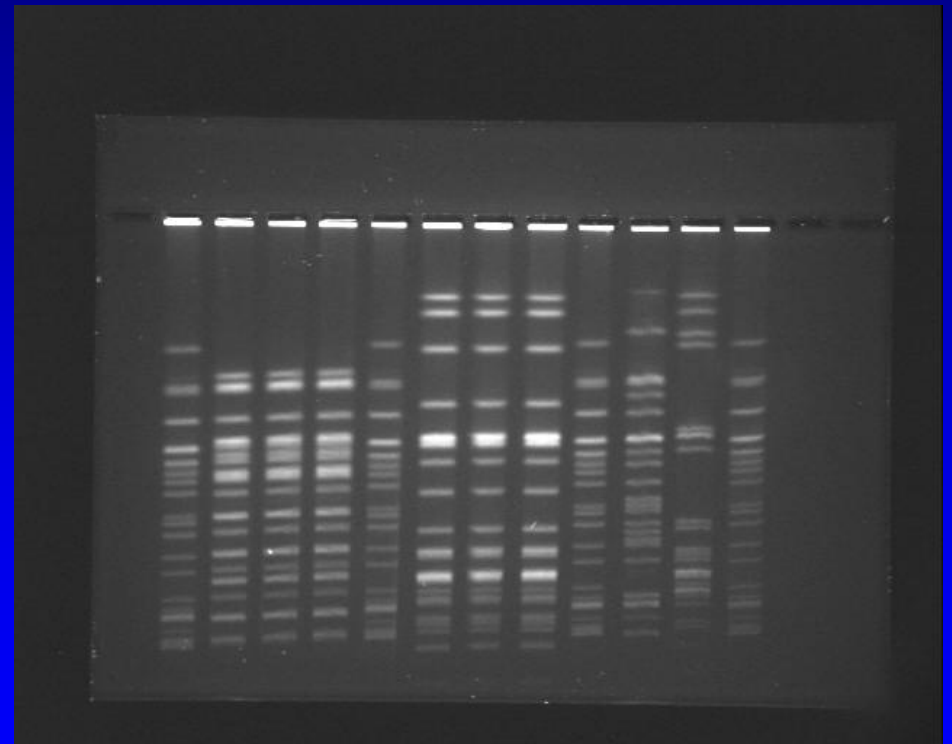
Metodi

- 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



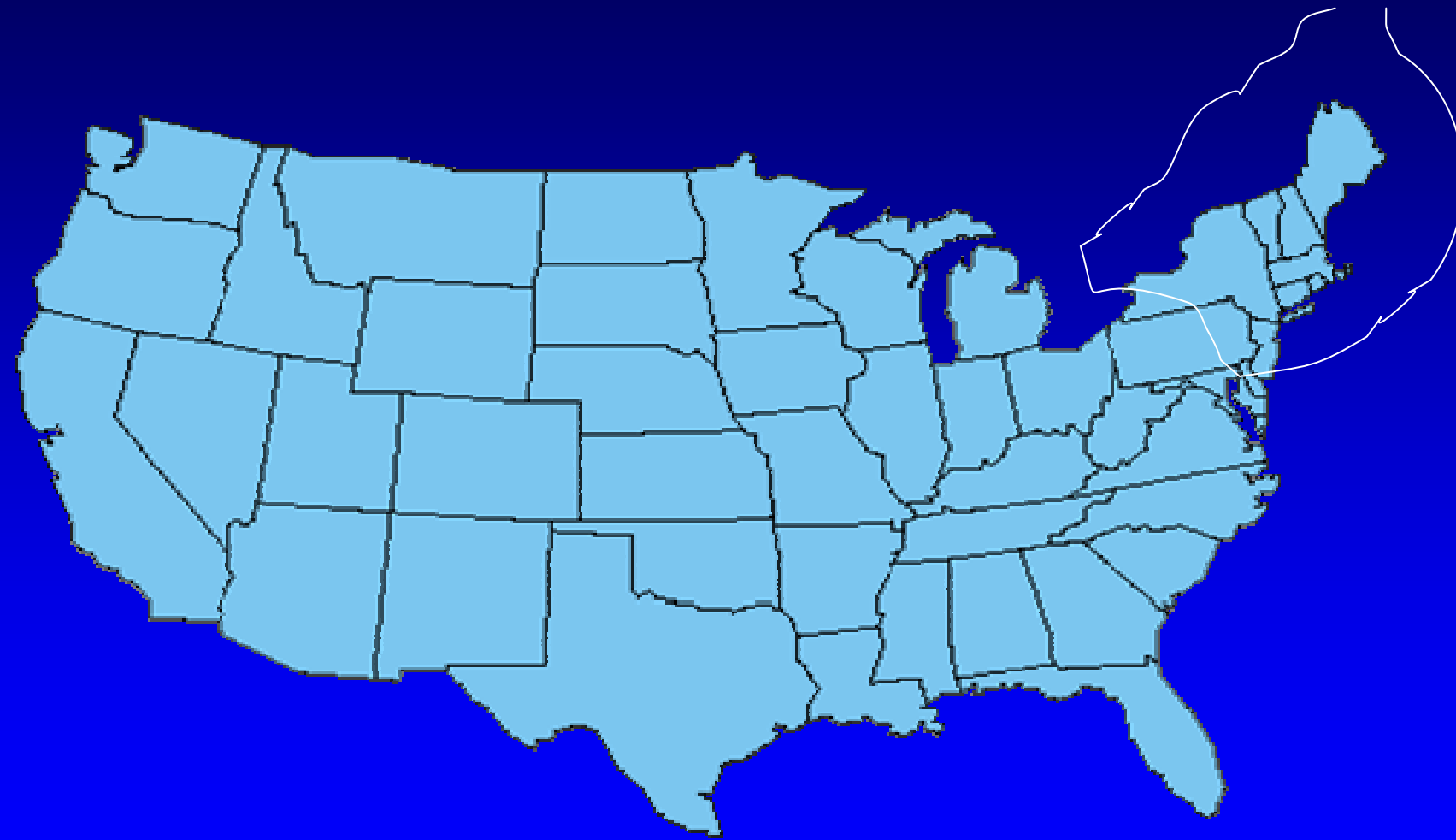
Traceback: Impianto di lavorazione

- 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

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

PulseNet: www.cdc.gov/pulsenet

Foodborne outbreak surveillance:
www.cdc.gov/foodborneoutbreaks

NARMS: www.cdc.gov/narms

Get Smart on the Farm:
www.cdc.gov/narms/get_smart.htm

WHO Global Salm Surv:
www.who.int/salmsurv/en