

GESTIONE PER IL CONTENIMENTO E IL CONTROLLO
DELLE MALATTIE TRASMESSE DA ALIMENTI (MTA)

28 maggio 2013

***L'indagine negli episodi epidemici: rigore
metodologico, efficacia e rapidità***

Elisa Baioni - Cristiana Maurella

IZSPLVA – BEAR

Biostatistica Epidemiologia ed Analisi del Rischio

Obiettivo dell'indagine

- Applicazione dei principi epidemiologici per lo studio e il controllo di un focolaio di malattia o di un episodio epidemico
- Obiettivi specifici: arrestare il progresso della “malattia”, determinare le ragioni dell’episodio, avviare misure correttive, raccomandare procedure atte a ridurre il rischio di episodi futuri analoghi

The Food and Drug Administration (FDA) has been informed that Menu Foods, Inc., a private-label pet food manufacturer based in Statesville, Ontario, Canada, **is recalling** all its "cuts and gravy" style dog and cat food produced at its facility in Emporia, Kansas between December 3, 2006 and March 6, 2007. The products are sold in the United States, Canada and Mexico.

The recall was prompted by **consumer complaints** received by the manufacturer and by tasting trials conducted by the manufacturer. There has been a small number of reported instances of **cats and dogs in the United States that developed kidney failure after eating the affected product.** Ten deaths, one dog and 9 cats, have reported at this time.

The firm has undertaken extensive testing of the pet food products in question, but **to date has been unable to find the source of the problem**

Di fronte ad un focolaio

- essere veloci!
- trovare la risposta giusta!

NB: Non un lavoro “sporco e veloce” ma
“pulito e veloce”

serve un **APPROCCIO SISTEMATICO**

Buona regola seguire i 10 step del CDC di
Atlanta:

<http://www.cdc.gov/excite/index.htm>

L'indagine in 10 step

1. Prepararsi per il lavoro di campo
2. Verificare la reale esistenza del focolaio
3. Verificare la diagnosi
4. Definire ed identificare i casi
5. Descrivere ed orientare i casi
6. Formulare delle ipotesi
7. Valutare le ipotesi
8. Riformulare ipotesi
9. Avviare misure preventive o di controllo
10. Comunicare i risultati

Alcuni sono simultanei o non in ordine cronologico

1. Prepararsi per il lavoro di campo

- Prima cosa: ricerca bibliografica!!
- Procurarsi l'attrezzatura che può essere utile
- Prendere tutti gli accordi necessari (burocratici e personali) per gli aspetti logistici (ad es. per i trasferimenti)
- Sentire tutte le parti in modo da:
 - Chiarire quale sarà il proprio ruolo
 - Chi sarà la persona di riferimento sul posto

2. Verificare la reale esistenza del focolaio epidemico

- Epidemia: eccesso di casi in una data area o gruppo lungo un particolare periodo di tempo; si presume che i casi condividano una causa comune o siano in relazione gli uni con gli altri
- Focolaio epidemico: epidemia di piccole dimensioni, cioè limitata ad un aumento localizzato di casi
- Cluster: aggregazione di casi in un'area o periodo al di là che il numero di casi superi l'atteso e che si tratti di un focolaio

2. Verificare la reale esistenza del focolaio epidemico

Tre possibilità:

- È proprio un focolaio legato ad un'unica causa!
- No, sono casi di una stessa malattia ma non collegati tra loro (cluster ma non focolaio)
- No, sono casi simili ma di malattie differenti, non collegate tra loro

C'è epidemia quando **osservati >> attesi!** 

- Serve allora stabilire quanti dovrebbero essere gli attesi in quell'area in quel lasso di tempo

Quanti attesi?

Confronto tra il numero di casi osservati e quelli che si sono verificati:

- nelle settimane o mesi precedenti
- in un periodo paragonabile (ad es. stessa stagione) negli anni precedenti

Quanti attesi?

Fonti possibili:

- nel caso di malattie denunciabili, rendicontazioni ufficiali
- per altre malattie, fonti locali ad es. da progetti di studio ad hoc, laboratori (es. IZS, Università, laboratori privati); in campo medico schede di dimissione ospedaliera, certificati di morte, registri (tumori, malformazioni)
- Se non esistono dati locali:
 - Dati di aree adiacenti o regionali o nazionali
 - Interviste ai veterinari per verificare se fanno più diagnosi della malattia del solito
 - Interviste tra la popolazione

Ma gli osservati sono davvero di più?

L'eccesso potrebbe anche non essere vera epidemia ma dipendere da:

- modifica nelle procedure di notifica;
- nuova definizione di caso;
- maggior consapevolezza della malattia;
- miglioramento della procedure diagnostiche
- Aumento di numeratore perché è cambiato il denominatore (cioè la popolazione di interesse, es. in una località turistica)

Anche se non sono di più, a volte val comunque la pena di avviare un'indagine perché:

- La malattia è particolarmente grave o esiste un rischio reale di diffusione: importante se esistono misure efficaci
- Esistono motivazioni politiche o richieste dalla popolazione
- Ci sono risorse a disposizione

3. Verificare la diagnosi

Bisogna essere ben sicuri di cosa si ha di fronte!

- Garanzie che il problema
 - sia stato diagnosticato in modo appropriato
 - che non dipenda da errori di laboratorio
- Per ciascuno dei casi segnalati, revisione:
 - dei sintomi clinici riferiti: la distribuzione di frequenza è coerente con la diagnosi?
 - dei risultati di laboratorio: utile l'aiuto di esperti (clinici e laboratoristi)

E poi **chiacchierare**... con alcuni dei casi (o dei loro proprietari!) per raccogliere informazioni utili a formulare ipotesi su cause e fonti di contagio

- A cosa sono stati esposti prima di ammalarsi?
- Cosa pensano avergli causato la malattia?
- Conoscono qualcun altro colpito dalla malattia?
- Cosa pensano di aver in comune con altri ammalati?

4. Definire ed identificare i casi

Stabilire una “**definizione di caso**”: cioè un insieme standard di criteri per decidere se ciascun singolo individuo possa essere conteggiato tra i casi.

Le quattro componenti:

- **Informazioni cliniche sulla malattia**
 - Es. $T^{\circ} > 39^{\circ} C$ e due attacchi diarroici
- **Caratteristiche degli individui affetti**
 - Es. partecipanti ad un banchetto di nozze
- **Informazioni sulla loro localizzazione (luogo)**
 - Es. allevamenti di una certa vallata
- **Un certo lasso di tempo lungo il quale si è verificato il focolaio**
 - Es. casi occorsi negli ultimi 2 mesi

Ancora sulla definizione

Sufficientemente ampia ma evitando se possibile i “falsi positivi”

Nella pratica, almeno in un primo tempo molti dei casi potrebbero non rientrare nella definizione

Quindi utile classificare i sospetti entro categorie tipo:

- **Confermati** (tutti i sintomi + conferma di laboratorio)
- **Probabili** (tutti i sintomi)
- **Possibili** (qualche sintomo)

Raggiunta un'ipotesi si possono tralasciare i “possibili”

Identificare e contare i casi

Avviare un sistema di sorveglianza ad hoc coinvolgendo le strutture sanitarie che possono aver fatto diagnosi:

- Lettera che descrive la situazione e invita a segnalare (sorveglianza passiva)
- Raccolta diretta di info via telefono o visita (sorveglianza attiva)
- Già a questo punto le autorità sanitarie possono decidere di allertare la popolazione (via media locali): es. salmonellosi da un certo prodotto con invito a evitarlo ed a visitare un medico in caso di sintomi

Informazioni minime da raccogliere comunque da ciascun caso

- **Recapiti:** *per raccogliere info aggiuntive, per inviare esiti di laboratorio e risultati dell'indagine, per mappare l'estensione del problema*
- **Informazioni anagrafiche:** *per caratterizzare la popolazione a rischio*
- **Informazioni cliniche:** *per verificare il rispetto dei criteri di inclusione tra i casi. L'inizio dei sintomi può servire a costruire la curva epidemica. L'esito della malattia è utile a descriverne lo spettro clinico*
- **Informazioni sui fattori di rischio:** *circoscrivere l'indagine: es. per epatite A: cibi e acqua*

5. Descrivere ed orientare i casi

Dopo aver raccolto un po' di dati (e magari più volte lungo l'indagine): usarli per fare l'epidemiologia descrittiva del focolaio!

Usando i tre classici assi:

- (1) Tempo (curva epidemica!);
- (2) Luogo (diffusione e cluster);
- (3) Persona/animale (caratteristiche ed esposizioni)

Questa attività serve a:

- Acquisire familiarità con i dati raccolti, imparando a distinguere le info attendibili da quelle non
- Mettere insieme una descrizione complessiva di ciò che sta accadendo (evoluzione temporale, diffusione geografica, popolazione affetta) utile a formulare ipotesi

Ingredienti essenziali di un'epidemia

- Introduzione di un nuovo patogeno oppure aumento della quantità presente o modificazione della virulenza di un patogeno noto
- presenza di un numero adeguato di esposti e suscettibili
- modalità di trasmissione efficace tra il patogeno e gli ospiti suscettibili

Tipi di epidemie

- **Diffusiva o propagativa**, caratterizzata normalmente da una diffusione lenta (**da soggetto a soggetto**)
- **A fonte comune** e caratterizzata da una diffusione solitamente rapidissima
 - puntiforme: esposizione simultanea e breve
 - estesa: continua o intermittente (ne risulta un'epidemia che può durare nel tempo)
 - in alcuni casi, possibili casi secondari per trasmissione da soggetto a soggetto (e.g., gastroenterite virale inizialmente da consumo di gamberetti poi da persona a persona)

curve epidemiche

- Grafico in cui: $Y = \text{casi}$ $X = \text{tempo}$ (di insorgenza del caso);

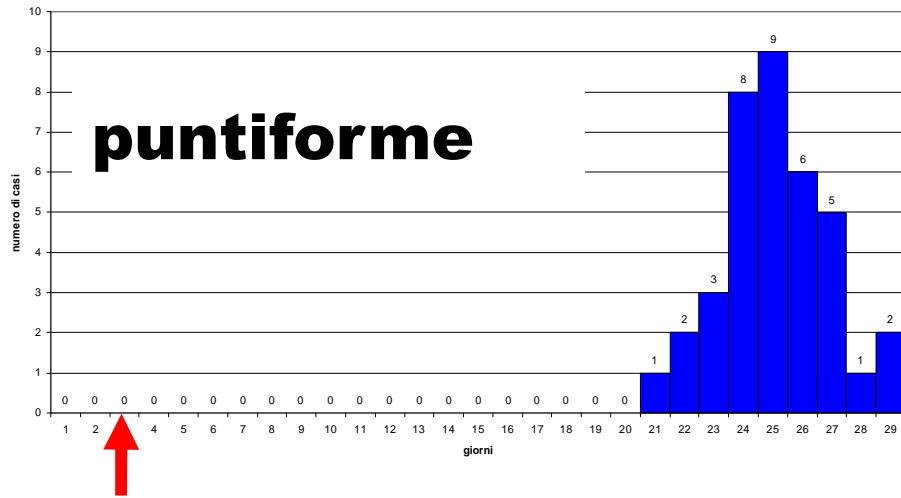


sono utili per:

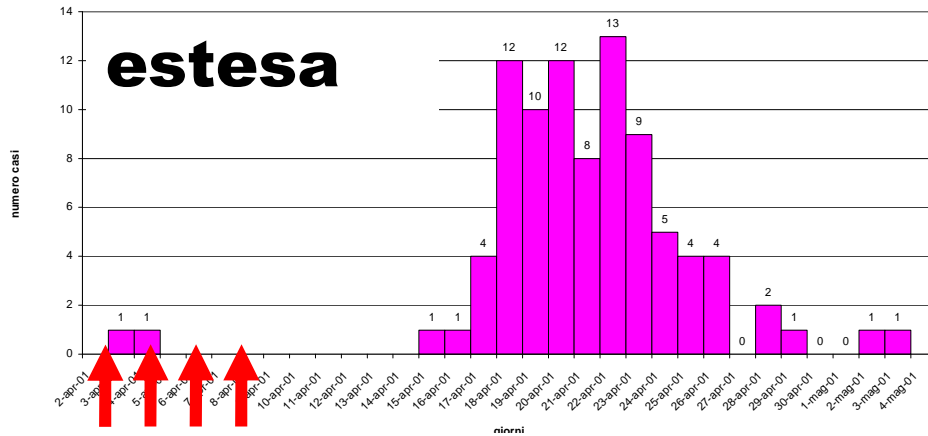
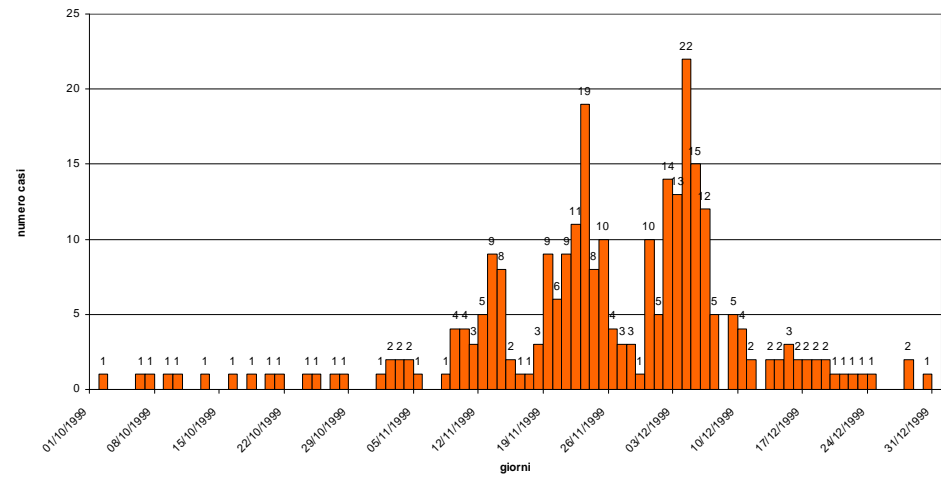
- determinare il tipo di epidemia
- stabilire la differenza tra periodo di incubazione minimo e massimo
- determinare il momento probabile di esposizione (se a fonte comune estesa per determinare il tempo e la durata probabili di esposizione)
- determinare il periodo di incubazione quando il momento di esposizione è noto

Tipi e curve epidemiche

Epidemie a fonte comune

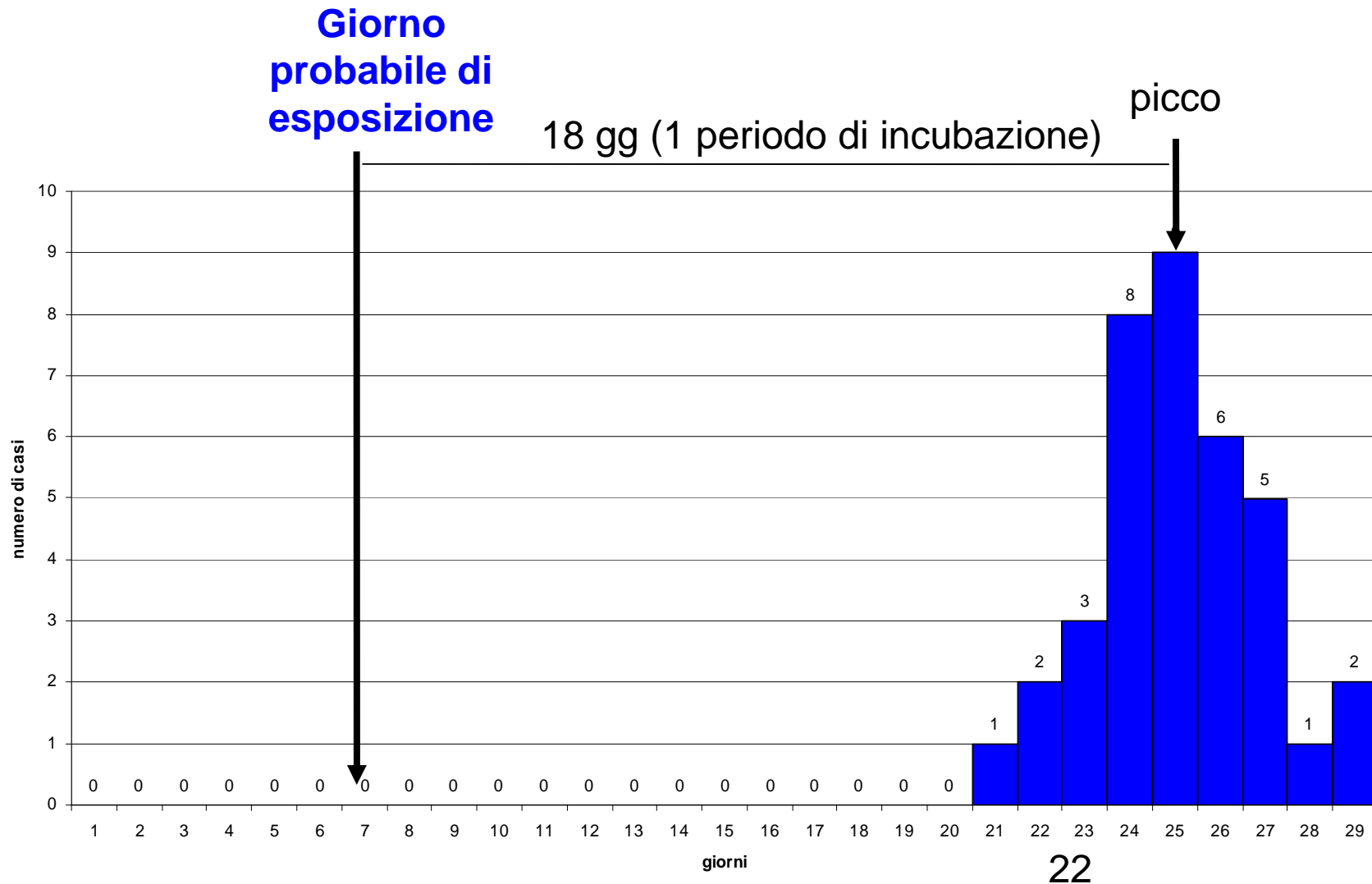


Diffusive



Sapendo il tempo medio di incubazione...

(situazione in cui l'agente responsabile è noto)



5. Descrivere ed orientare i casi

Dopo aver raccolto un po' di dati (e magari più volte lungo l'indagine): usarli per fare l'epidemiologia descrittiva del focolaio!

Usando i tre classici assi:

- (1) Tempo (curva epidemica!);
- (2) Luogo (diffusione e cluster);
- (3) Persona/animale (caratteristiche ed esposizioni)

Questa attività serve a:

- Acquisire familiarità con i dati raccolti, imparando a distinguere le info attendibili da quelle non
- Mettere insieme una descrizione complessiva di ciò che sta accadendo (evoluzione temporale, diffusione geografica, popolazione affetta) utile a formulare ipotesi

Finalmente è ora di usare

- Prevalenza

$$\frac{\text{numero di casi di malattia presenti in un dato momento}}{\text{popolazione totale}}$$

- & incidenza !!!



$$\frac{\text{nuovi casi di malattia in un dato periodo di tempo}}{\text{popolazione a rischio all'inizio del periodo}}$$

Finalmente è ora di usare

- Tipi particolari di incidenza
- tasso di attacco (durante un'epidemia)★

casi di malattia in un limitato periodo di tempo a seguito di un'esposizione particolare

numero totale di animali esposti

- tasso di attacco secondario

soggetti che, dopo essere stati esposti al primo caso nel focolaio, hanno sviluppato la malattia entro un tempo pari al periodo di incubazione

numero totale di animali esposti al primo caso comparso nel focolaio

6. Formulare delle ipotesi

- Ipotesi su: fonte dell'agente, modalità di trasmissione ed esposizioni
- Modi per far scaturire ipotesi:
 - Se la malattia è nota si può partire da ciò che già si conosce su di essa (quali sono i normali reservoir, come viene di solito trasmessa, quali sono i vettori comunemente coinvolti, quali sono i fattori di rischio riconosciuti, ecc.)
 - Focus group con casi facendo la chiacchierata del punto 3
 - Studio della curva epidemica (es. tipo di epidemia, periodo più probabile di esposizione, ecc.)
 - Possibile interpretazione dei cluster
 - Caratteristiche che rendono gli individui “ad alto rischio”

7. Valutare l'ipotesi

- A volte non ce n'è bisogno... I fatti stanno lì a dimostrarla
 - 1991 Massachusetts: episodio di intossicazione da vitamina D da latte a cui era stata aggiunta in dose eccessiva (è bastata una verifica sul posto)
- **Epidemiologia analitica:**
 - Studi di coorte
 - Studi caso-controllo

Studio di coorte 1/2

Migliore se la popolazione è piccola e ben definita

- Es. gastroenterite tra i partecipanti ad un banchetto di nozze. A ciascuno si può chiedere:
 - domande su potenziali esposizioni (singoli cibi e bevande consumate)
 - facile verificare se mal di pancia è venuto!
 - **Calcolo dei tassi d'attacco per alimento!**

Studio di coorte 2/2

Cibo colpevole:

- tasso d'attacco elevato tra chi l'ha consumato
- tasso d'attacco basso per chi l'ha evitato (e quindi, rapporto dei tassi *esposti/nonesposti*, RR, elevato)
- La maggior parte di chi s'è ammalato, l'ha consumato (esposizione spiega la mg parte dei casi osservati)

**Attack Rates by Items Served at a Church Supper,
Oswego, New York, April 1940**

Food	Number of people who ate specified item				Number of people who did not eat specified item			
	Ill	Well	Total	Attack Rate %	Ill	Well	Total	Attack Rate %
Baked Ham	29	17	46	63	17	12	29	59
Spinach	26	17	43	60	20	12	32	62
Mashed potatoes*	23	14	37	62	23	14	37	62
Cabbage salad	18	10	28	64	28	19	47	60
Jell-O	16	7	23	70	30	22	52	58
Rolls	21	16	37	57	25	13	38	66
Brown bread	18	9	27	67	28	20	48	58
Milk	2	2	4	50	44	27	71	62
Coffee	19	12	31	61	27	17	44	61
Water	13	11	24	54	33	18	51	65
Cakes	27	13	40	67	19	16	35	54
Ice Cream (van)	43	11	54	80	3	18	21	14
Ice Cream (choc)*	25	22	47	53	20	7	27	74
Fruit Salad	4	2	6	67	42	27	69	61

Studio caso-controllo 1/2

Migliore se la popolazione mal definita e lo s. coorte non fattibile

- Decisione più importante: chi scegliere come controllo:
 - Soggetti simili ai casi eccetto per il fatto di non aver la malattia, devono cioè appartenere alla stessa popolazione da cui sono scaturiti i casi
 - Ad es vicini di casa, amici, persone che assistiti dallo stesso medico o stesso ospedale



Per focolai grandi (>50casi): rapporto ca-co 1:1

Per focolai più piccoli (anche solo 5 casi): rapp.ca-co 1:4

Es. epidemia di epatite A in una piccola cittadina

il sospetto è la trattoria...

casi controlli Totale

Hai mangiato lì?

Sì a = 30 b = 36 66

No c = 10 d = 70 80

Totale:

40

106

146

Odds ratio = $30 \times 70 / 36 \times 10 = 5,8$

8. Reformulare ipotesi

Quando l'epidemiologia analitica non conferma l'ipotesi!

Indagine in un focolaio di *Salmonella muenchen* in Ohio nel 1981

Uno studio caso-controllo non riuscì a identificare alcuna fonte alimentare all'origine dell'episodio.

Emerse che persone tra i 15 e i 35 anni erano sempre presenti laddove abitavano i casi, ma solo nel 41% delle famiglie dei controlli. Questa differenza spinse i ricercatori a ipotizzare una via di trasmissione alla quale potessero essere particolarmente esposti giovani adulti.

8. Reformulare ipotesi

Quando l'epidemiologia analitica non conferma l'ipotesi!

Indagine in un focolaio di *Salmonella muenchen* in Ohio nel 1981

Uno studio caso-controllo non riuscì a identificare alcuna fonte alimentare all'origine dell'episodio.

Emerse che persone tra i 15 e i 35 anni erano sempre presenti laddove abitavano i casi, ma solo nel 41% delle famiglie dei controlli. Questa differenza spinse i ricercatori a ipotizzare una via di trasmissione alla quale potessero essere particolarmente esposti giovani adulti.

Verificando con un secondo caso controllo se fossero utilizzate droghe si scoprì che l'uso illegale di marijuana rappresentava la via probabile di diffusione.

In seguito analisi di laboratorio isolarono il ceppo di *S. muenchen* coinvolto nell'episodio epidemico in parecchi campioni di marijuana messi a disposizione da parte dei pazienti. 34

9. Avviare misure preventive o di controllo

- Da fare prima possibile!!!
- Misure di controllo:
 - Verso i punti critici lungo la catena di infezione (agente, fonte, reservoir).
 - destroying contaminated foods, sterilizing contaminated water, destroying mosquito breeding sites, or requiring an infectious food handler to stay away from work until he or she is well.
 - Per interrompere trasmissione o esposizione
 - instruct people wishing to reduce their risk of acquiring Lyme disease to avoid wooded areas or to wear insect repellent and protective clothing
 - Per ridurre la suscettibilità
 - immunization against rubella and malaria chemoprophylaxis (prevention by taking antimalarial medications) for travelers.

Verificare efficacia!!

- Il successo delle misure appare chiaro quando si modificano i tassi
- Meglio continuare a misurare i fenomeni e a raccogliere informazioni lungo tutto il processo

10. Comunicare i risultati

Produrre resoconti standardizzati da far avere a tutti gli stakeholders (portatori di interesse) usando linguaggio appropriato e in maniera tempestiva

Publicare i risultati nella letteratura scientifica in modo che altri possano trarre vantaggio dalla vostra esperienza

Summary

- ~ 3000 EHEC illnesses, >800 HUS, 55 deaths (18 EHEC + 37 HUS)
 - Median age: >40y (also in HUS cases), ~2/3 female
- Evidence from epidemiologic studies and product tracing investigations, identified fenugreek sprout seeds as most likely vehicle of infection
- Microbiologic evidence for sprouts/seeds is missing
- Timeframe
 - Length: Approximately 2 months
 - Detected: ~ 2 weeks after start of the outbreak (19. Mai 2011)
through small cluster of pediatric HUS cases
 - Suspect vehicle identified ~ 3 weeks after outbreak detection

Grazie a tutti per l'attenzione....

.....BUON LAVORO!