

Stort restaurantrelateret udbrud af multiresistent *Salmonella* Typhimurium – sekundærpublikation

Biolog Steen Ethelberg, dyrlæge Morten Lisby, biokemiker Mia Torpdahl, dyrlæge Gitte Sørensen, bromatolog Jakob Neimann, dyrlæge Per Rasmussen, læge Solvejg M. Bang, sygeplejerske Ulla Stamer, læge Hans Bertil Hansson, dyrlæge Karin Nygård, dyrlæge Dorte Lau Baggesen, bromatolog Eva Møller Nielsen, læge Kåre Mølbak & læge Morten Helms

Statens Serum Institut,
Fødevareregion København og Nordøstsjælland,
Danmarks Fødevareforskning,
Embedslægeinstitutionen i Frederiksborg Amt,
Smittskydd Skåne, Sverige, og Folkehelseinstituttet, Norge

Resumé

Introduktion: Det er vigtigt at finde og opklare salmonellaudbrud, både af hensyn til de implicerede patienter og fordi man herigenem får ny viden om smitekilder og epidemiologi. Her beskrives et udbrud, der fandt sted i juli og august 2003 og involverede patienter fra hele landet samt fra Sverige og Norge.

Materiale og metoder: Udbruddet udgik fra en restaurant, der blev besøgt af mange mennesker, inklusive mange turister, og blev opdaget og opklaret både gennem individuel anmeldelse og gennem laboratorieovervågningssystemerne i både Danmark og Sverige.

Resultater: Udbruddet blev forårsaget af en stamme af multiresistent *Salmonella* Typhimurium, fagtype U302 og omfattede 67 dyrkningsverificerede patienter, heraf 40 danske, hvoraf en tredjedel blev indlagt. Det faktiske antal patienter skønnedes ud fra den estimerede *attack-rate* at have været 400 eller derover. Den mediane inkubationsperiode var fire dage og spændte op til 27 dage. Udbrudsstammen blev tillige med fækale koliforme bakterier isoleret fra den solgte buffet. Udbrudsstammen blev endvidere isoleret fra en afføringsprøve fra en ansat i køkkenet.

Diskussion: De nævnte forhold tillige med udbruddets langstrakte forløb på knap tre uger samt fraværet af andre sandsynlige kilder indikerer, at den ansatte i køkkenet var den direkte årsag til udbruddet. Dette udbrud understreger således vigtigheden af god personlig hygiejne, herunder hyppig håndvask, for personer, der arbejder med håndtering af spiseklare fødevarer.

Som følge af en koordineret national indsats mod *Salmonella* i hele jord-til-bord-kæden i Danmark er antallet af infektioner faldet betydeligt i de seneste år [1, 2]. Ikke desto mindre vedbliver fødevarerbåren salmonellose at være et væsentligt folkesundhedsmæssigt og samfundsøkonomisk problem i Danmark såvel som i den øvrige vestlige verden, og *S.* Typhimurium er sammen med *S. enteritidis* den hyppigst forekommende serotype [3-6]. Effektiv håndtering af udbrud gennem

tidlig opdagelse, opklaring, intervention og efterfølgende forsøg på forebyggelse baseret på den opnåede viden er et væsentligt element i den overordnede kontrol af salmonellose.

Metoder

Dyrkningsverificeret salmonellose anmeldes, og stammer indsendes til Enhed for Mave-tarm-infektioner på Statens Serum Institut (SSI). *Salmonella* Typhimurium-isolater karakteriseres rutinemæssigt ved *pulsed field gel electrophoresis* (PFGE)-typning [7], fagtypning [8] og antibiotisk resistensbestemmelse (TREK Diagnostic Systems, UK). Antallet af tilfælde, der indberettes gennem laboratiemeldesystemet, overvåges løbende [9]. Desuden anmelder den behandlende læge mistanke om udbrud til embedslægen, og endelig modtager fødevareregionerne anmeldelser fra offentligheden og foretager tilsyn med fødevarerisikofaktorer. Mistanker om udbrud efterforskes af embedslægeinstitutionerne i samarbejde med Fødevareregionerne eller af SSI ofte i samarbejde med Dansk Zoonosecenter [10].

I det aktuelle udbrud blev patienter defineret som »sikre cases«, hvis de havde gastroenteritis, havde spist på den omtalte restaurant fra den 17. juli til den 7. august, og hvis *S.* Typhimurium var påvist i en afføringsprøve. »Formodede cases« havde gastroenteritis og havde spist på restauranten i selskab med sikre cases, men havde ikke fået undersøgt en afføringsprøve. Fødevarerisolater blev undersøgt som beskrevet [11-13].

Resultater

Udbruddet

På baggrund af en anmeldelse fra en indlagt patient foretog Fødevareregion Nordøstsjælland (FR) den 31. juli 2003 tilsyn på en restaurant beliggende på Dyrehavsbakken nord for København og udtog to prøver fra restaurantens buffet, fra blandt salat og fra en skål med kold kogt pasta. Ved en bakteriologisk analyse påviste man efterfølgende *S.* Typhimurium i begge prøver. Der blev desuden fundet fækale koliforme bakterier i begge prøver (360 *colony-forming units* (CFU) pr. g og 2.300 CFU pr. g, respektivt). På SSI bemærkedes sideløbende en ophobning af *S.* Typhimurium-tilfælde med særlige stamme-karakteristika. Interview af flere af patienterne pegede på den pågældende restaurant og FR blev kontaktet. Samtidig hermed bemærkede Smittskydd Skåne en ophobning af patienter, der var smittet med *S.* Typhimurium og havde besøgt København og spist på Dyrehavsbakken, og herfra kontaktede man ligeledes FR. Den 7. august stod det klart, at den pågældende restaurant var kilden til udbruddet, og FR lukkede

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Patientfordeling i udbruddet.

Nationalitet	Sikre cases	Formodede cases	Antal selskaber (grupper)	Antal personer i selskaberne
Dansk	40	7	40	176
Svensk	22	1	15	110
Norsk	4	1	3	15
Tysk	1	1	1	5
I alt	67	10	59	306

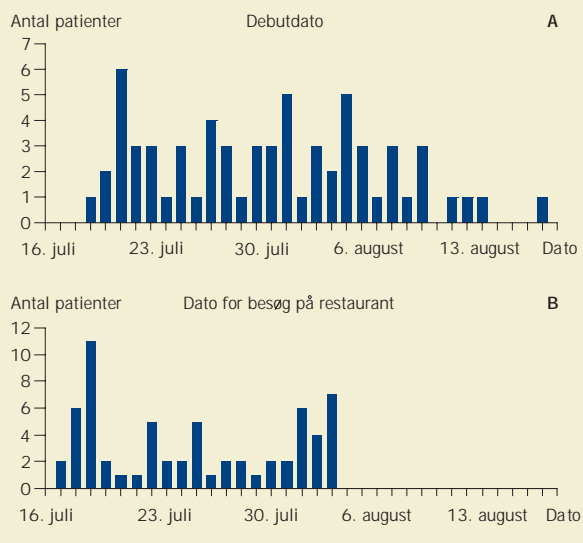
den næste dags morgen efter først at have indhentet afføringsprøver fra de tre ansatte i køkkenet. En af disse viste sig siden at være positiv for *S. Typhimurium*. Den dyrkningspositive person mente ikke at have haft symptomer på gastroenteritis og havde arbejdet i køkkenet hver dag i de små tre uger, udbruddet stod på. Restauranten solgte hovedsagelig en 98 kr.s-buffet bestående af oksefilet, glaseret skinke, revelsben, kartofler og pasta samt salat og en række forskellige rå grøntsager. Efter at restauranten blev lukket, blev der taget prøver fra køkkenet og fra forskellige råvarer, der indgik i buffeten. Disse var alle negative for patogene bakterier. Udbruddet ophørte, efter at restauranten blev lukket.

Patienter

Fyrre danske dyrkningsverificerede *Salmonella*-patienter, der var del af udbruddet, blev registreret gennem det passive laboratoriemeldesystem. Patienternes bopæle var spredt over hele landet, men samtlige havde besøgt restauranten og spist 98 kr.'s-menuen. En gennemgang af registrerede *S. Typhimurium*-patienter i Sverige og Norge afslørede yderligere 22 svenske og fire norske patienter, der var del af udbruddet. Dertil kom en enkelt tysk patient, der på egen foranledning henvendte sig til FR (Tabel 1).

Figur 1 viser udbrudskurven angivet dels som debutdato og dels som infektionsdato for de i alt 66 dyrkningsverificerede skandinaviske patienter. Medianalderen for disse patienter var 38 år, og en tredjedel (23 patienter, herunder 14 danske) blev indlagt som følge af infektionen. Inkubationstiden kunne bestemmes for 64 af patienterne. Den mediane inkubationstid var fire dage med spændvidde fra en til 27 dage.

På nær en besøgte alle casene restauranten i selskab med andre. Der var i alt tale om 59 sådanne selskaber bestående af sammenlagt 306 mennesker (Tabel 1). Blandt disse var der yderligere ti formodede cases, dvs. personer der efterfølgende fik gastroenteritis, men uden at få undersøgt en afføringsprøve. Det samlede antal cases var således 77 og *attack*-raten blandt disse 306 restaurationsgæster var 25%. Imidlertid overestimerer denne beregning formentlig udbruddets sande *attack*-rate, idet alle selskaberne blev udvalgt på at indeholde mindst en sikker case. Hvis man fratrækker mindst én sikker case fra hvert selskab, får man et alternativt konservativt estimat af *attack*-raten på 7,3% (18 cases ud af 247 personer). Ta-



Figur 1. A. Debutdato for infektionen hos de 66 danske, svenske og norske dyrkningsverificerede patienter, der angav at have spist på den pågældende restaurant. B. Dato for besøg på restauranten for de 64 af patienterne, der kun besøgte restauranten én gang.

bellen viser en oversigt over de kendte patienter, der indgik i udbruddet. Restaurantens ejer oplyste, at der mellem den 17. juli og den 4. august (den periode hvor casene blev observeret) var 5.357 betalende gæster på restauranten. Baseret på de beregnede *attack*-rater kan udbruddet således skønnes at have berørt fra 390 til højst 1.350 mennesker.

Karakterisering af isolater

Isolaterne fra de 40 danske, dyrkningsverificerede patienter havde alle den samme PFGE-DNA-profil (udbrudsprofilen). De var endvidere alle fagtype U302, og på nær et var de alle resistente mod ampicillin, streptomycin, sulfamethoxazol og tetracyclin (R-type ASSuT). Til sammenligning var der i 2003 i alt 450 dyrkningsverificerede tilfælde af *S. Typhimurium* i Danmark. Disse fordelte sig på præcis 100 forskellige PFGE-profiler og udbrudsprofilen forekom kun hos fem patienter, der ikke kunne relateres til udbruddet. De to fødeveareisolater fra buffeten og isolatet fra den ansatte havde ligeledes udbrudsprofilen, resistensprofil ASSuT og var fagtype U302. Tretten af de 22 svenske isolater blev PFGE-typet, og de havde alle udbrudsprofilen.

Diskussion

Det her beskrevne udbrud er et af de største, kendte danske *S. Typhimurium*-udbrud. Udbruddet omfattede 40 uafhængige dyrkningsverificerede danske patienter fra hele landet. Det omfattede desuden patienter fra Sverige og Norge og sandsynligvis også fra andre lande, hvorfra mange turister besøger København. Det kunne estimeres, at det reelle antal patienter var omtrent 400 eller derover. Udbruddets omfang skyldes hovedsagelig dets relativt lange udstrækning, og at restauranten havde ganske mange gæster.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Fordi patienterne med stor sikkerhed kan antages at være smittet, den dag de spiste på restauranten, kunne inkubationstiderne bestemmes præcist. Inkubationstiden var generelt længere end de 0-3 dage, der angives i lærebøgerne [14, 15] og særdeles lange, næsten fire uger, i to tilfælde. Den estimerede attack-rate var ligeledes lav, og begge disse forhold tyder på, at maden kun har været lavgradigt kontamineret [14, 15]. Fagtypen U302 er nært beslægtet med fagtypen DT104 og er i lighed med denne ofte multiresistent. Multiresistente *Salmonella*-stammer udgør et særligt problem pga. risikoen for behandlingssvigt og spredning af resistensgenerne i miljøet. I et nyere, dansk, registerbaseret studie er der påvist en øget dødelighed af infektion med multiresistent *S. Typhimurium* relativt til fuldt følsom *S. Typhimurium* [16].

Det faktum, at en af køkkenmedarbejderne udskilte den bakterie, der forårsagede udbruddet, tyder på, at denne person var ansvarlig for at sprede smitten, i hvert fald i en del af udbrudsperioden. Dette understøttes af især to andre observationer: 1) Ud over udbrudsstammen påvist der også fækale koliforme bakterier i prøverne fra buffeten. Dette er et kraftigt indicium på, at der er sket forurening med human fæces, og 2) udbruddets længde. Prøvetagning af de råvarer, der blev brugt til buffeten, tydede på, at disse ikke var inficerede. Dertil kommer, at man i FR vurderede, at den generelle hygiejne og praksis mht. adskillelse af fødevarer og rengøring på restauranten var acceptabel. Det er derfor vanskeligt at forklare, hvordan udbruddet kunne være ved i næsten tre uger, hvis der ikke var tale om, at smitten blev videregivet af en af de ansatte. Endvidere kan det bemærkes, at fundet af udbrudsstammen i blandet salat og kold kogt pasta umiddelbart er foreneligt med en forurening, der skyldes dårlig håndhygiejne. Det samme er den formodede lavgradige kontaminering af buffeten. Dette udbrud understreger derfor vigtigheden af god personlig hygiejne, herunder hyppig vask af hænder, for personer, der arbejder med tilberedning af spiseklare fødevarer.

Udbrud med norovirus forårsages ofte af fødevarer, der kontamineres via køkkenansatte, typisk pga. svigtende håndhygiejne eller aerosoler, der ofte dannes som følge af opkastninger. Fødevarerudbrud, der skyldes, at køkkenansatte udskiller patogene tarmbakterier, rapporteres der derimod sjældent om - især taget i betragtning at der findes mere end 10.000 restauranter i Danmark. Det største beskrevne udbrud af denne type inden for de seneste år forekom i 1999, hvor en kinesisk restaurant på Strøget i København forårsagede et seks uger langt udbrud af infektion med *S. Enteritidis* fagtype 34 [17]. Også i dette udbrud blev en række turister, inklusive mange svenske besøgende, ramt. Skønt de formodentlig er sjældne, vil disse typer af udbrud, når de forekommer, ofte berøre mange mennesker, fordi de typisk er af længere varighed. Det tidsrum, i hvilket personer smittet med *Salmonella* udskiller bakterierne, varierer og afhænger bl.a. af personernes alder og serotypen af stammen, men man har overordnet fundet, at 40% af de inficerede personer stadig udskiller *Salmonella* fire uger

efter symptomophør og 14% endnu efter otte uger [18].

I en amerikansk undersøgelse af personalet på restauranter, der var implicerede i *Salmonella*-udbrud, fandt man, at 10% af de ansatte udskilte *Salmonella*, de fleste uden at have symptomer på salmonellose. Dette understreger, at der er tale om et reelt problem, og at muligheden for personbaseret smittespredning skal tages i betragtning, når fødevarerudbrud undersøges. Det kan anbefales at afvente to negative dyrkninger af afføringsprøver fra personer ansat i fødevarer virksomheder, der er under mistanke for at overføre *Salmonella* til fødevarer [19].

Korrespondance: Steen Ethelberg, Enhed for Mave-tarm-infektioner, Afdeling for Bakteriologi, Mykologi og Parasitologi, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S. E-mail: set@ssi.dk

Antaget: 3. august 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Forfatterne takker Gunhild Høj Kock-Hansen, Annette Mygh, Torsten Damsgaard, Marianne Søby, Annette Perge og Allan Bagge for deres bidrag til håndteringen af udbruddet.

This article is based on a study first reported in *Clinical Microbiology and Infection* 2004;10:904-10.

Litteratur

1. Wegener HC, Hald T, Lo Wo Fong DMA et al. Salmonella control programs in Denmark. *Emerg Infect Dis* 2003;9:774-80.
2. Annual Report on Zoonoses in Denmark 2003. København: Fødevareministeriet, 2004.
3. Olsen SJ, Bishop R, Brenner FW et al. The changing epidemiology of Salmonella: trends in serotypes isolated from humans in the United States, 1987-1997. *J Infect Dis* 2001;183:753-61.
4. Herikstad H, Motarjemi Y, Tauxe RV. Salmonella surveillance: a global survey of public health serotyping. *Epidemiol Infect* 2002;129:1-8.
5. European Commission. Trends and sources of zoonotic agents in animals, feedstuffs, food and man in the European Union and Norway in 2001. Berlin: Community Reference Laboratory on the Epidemiology of Zoonoses, 2003.
6. Mead PS, Slutsker L, Dietz V et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:607-25.
7. Centers for Disease Control. PulseNet Salmonella PFGE protocol. Atlanta, GA: Centers for Disease Control, 2003.
8. Anderson ES, Ward LR, Saxe MJ et al. Bacteriophage-typing designations of Salmonella typhimurium. *J Hyg (Lond)* 1977;78:297-300.
9. Statens Serum Institut. Tarminfektionsmonitor. www.mave-tarm.dk /jan. 2003.
10. Vejledning i opklaring af fødevarer- og vandbårne sygdomsudbrud. København: Fødevaredirektoratet, Miljøstyrelsen, Sundhedsstyrelsen, Dansk Zoonosecenter, 2002.
11. De Smedt JM, Bolderdijk RF, Rappold H et al. Rapid Salmonella detection in foods by motility enrichment on a modified some-solid Rappaport-Vassiliadis medium. *J Food Protect* 1986;49:510-4.
12. Nordisk Metodisk Komité for Levnedsmidler. Termotolerante koliforme bakterier. Bestemmelse i næringsmidler nr. 125, 1996.
13. Nordisk Metodisk Komité for Levnedsmidler. Salmonella. Påvisning i levnedsmidler nr. 71, 1999.
14. Pegues DA, Ohi ME, Miller SI. Salmonella, including Salmonella typhi. I: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI et al, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:669-97.
15. D'Aoust J-Y. Salmonella species. I: Doyle MP, Beuchat LR, Montville TJ, eds. Food microbiology. Fundamentals and frontiers. Washington D.C.: ASM Press, 1997:129-58.
16. Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P et al. Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant Salmonella Typhimurium. *Emerg Infect Dis* 2002;8:490-5.
17. Annual Report on Zoonoses in Denmark 1999. København: Fødevareministeriet, 2000.
18. Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with nontyphi Salmonella. *Rev Infect Dis* 1984;6:345-56.
19. Molbak K, Perge A. Tarmpatogener hos personer i fødevarer virksomheder. *Epi-Nyt* nr. 50 2003.