

Den faglige evaluering af udbrudseftersporingen – Salmonella Typhimurium U292

Indholdsfortegnelse

Sammendrag

English summary

Baggrund

Kommissorium

1. Indledning

2. Organisationen: Den centrale udbrudsgruppe

3. Den faglige indsats:

3.1 Udbrudspåvisning

3.2 Afgrænsning af udbruddet

3.3 Hypotesegenerering

3.4 Afprøvning af hypoteser

3.4.1 Bakteriologiske analyser

3.4.2 Epidemiologiske analyser

4 Organisation og samarbejde (internt og eksternt)

5 Samlet konklusion og anbefalinger

Sammendrag

Med baggrund i et stort uopklaret *Salmonella* Typhimurium U292 udbrud i 2008-2009 har Fødevareministeriet bedt en række uafhængige eksperter om at evaluere den faglige indsats i forbindelse med opklaringsarbejdet foretaget af Statens Serum Institut (SSI), DTU Fødevareinstituttet (DTU) og Fødevarestyrelsen (FVST). Evalueringspanelet finder det formaliserede samarbejde med dannelse af en central udbrudsgruppe med fast repræsentation fra de tre institutioner yderst relevant og unik.

Evalueringspanelet konkluderer, at der er udført et imponerende stykke arbejde, hvor der fra de involverede medarbejdere fra alle tre institutioner er udvist stort personligt engagement for fødevaresikkerhed og folkesundhed, og hvor der er anvendt såvel traditionelle anerkendte metoder såvel som mere originale og innovative metoder i efterforskningen.

Rapporten giver endvidere en række specifikke anbefalinger, som kan lede til et endnu bedre beredskab.

Det anbefales, fx at SSI samarbejder med de regionale klinisk mikrobiologiske afdelinger for at nedsætte den samlede detektionstid for *Salmonella* isolater, og at veterinære- og fødevare isolater ved DTU løbende types med højdiskriminerende molekylære typningsmetoder.

Det anbefales endvidere, at der i forbindelse med udbrud i højere grad laves en prioriteret strategisk plan for prøveudtagninger til bakteriologiske analyser inkluderende formål, prøveantal, mm. Ligesom der kunne rettes øget fokus mod de HACCP-baserede egenkontrolprogrammer i udvalgte virksomheder.

Under fremtidige udbrudsefterforskninger anbefales det, at der etableres en styringsgruppe med repræsentanter fra de involverede institutioner, som fungerer som et ledende led, og hvor udbrudsgruppen fungerer som det operative led. Styringsgruppen bør mødes ved fremtidige udbrud, hvor en umiddelbar kilde ikke hurtigt kan identificeres. Til udbrudsgruppen bør der knyttes en efterforskningsleder med sekretær, som kan koordinere det daglige arbejde, udarbejde statusrapporter og holde kontakten med styringsgruppen. Ligeledes anbefales

det, at der udarbejdes en systematiseret oversigt over de indsamlede data samt spor til opfølgning, og at der udarbejdes jævnlige statusrapporter.

Det foreslås ydermere, at kontakt og samarbejde med brancher herunder fødevarevirksomheder og detailhandlen styrkes. Det er vigtigt, at den viden om produkt-information, salgsmønstre mm., som branchen besidder, er kendt af de tre institutioner og kan udnyttes mere systematisk og omkostningseffektivt i forbindelse med udbrudsefterforskning.

Afslutningsvis nævnes det, at det er helt uvist, om de foreslåede specifikke og generelle anbefalinger kunne have ført til en opklaring af udbruddet, og at det altid er lettere at arbejde systematisk retrospektivt. Ikke desto mindre er det evalueringspanelets opfattelse, at de observerede konklusioner og anbefalinger kan være nyttige i forhold til et endnu bedre udbrudsberedskab for fødevarebårne infektioner fremover.

English Summary

In relation to a large outbreak of *Salmonella* Typhimurium phagetype U292 in 2008-2009 where the source of the outbreak has not been found, the Ministry of Food has asked a panel of external experts to evaluate the activities undertaken by Statens Serum Institut (SSI), The National Food Institute, Technical University of Denmark (DTU) and the Danish Veterinary and Food Administration (FVST) in order to find the source of the outbreak. The panel finds the formalized collaboration with the establishment of an "outbreak group" very relevant and unique.

The panel concludes that an impressive amount of work has been performed by all individual staff members in order to ensure Food Safety and Public Health and that both traditional recognised methods as well as new original methods have been used in the investigations. More specific recommendations which may improve the ability to detect and handle large outbreaks in the future are given in the report.

Thus amongst others, it is recommended that SSI collaborates with the regional microbiological departments to decrease the "detection period" and that veterinary isolates at DTU are typed routinely by highly discriminatory molecular typing methods. Furthermore, it is recommended during outbreaks to produce more strategic plans for sampling and bacteriological examinations including statements on objective, number of samples etc. and to increase the focus on the HACCP-based own-check programmes in certain industries.

It is furthermore recommended that a steering committee with representatives from the involved institutions is established as the strategic decision maker while the academic staff in the "outbreak group" works at the operational level. The steering committee is recommended to meet during future outbreaks where the source of the outbreak is not immediately detected. A leader and a secretary need to be connected to the "outbreak group" in order to coordinate the daily work, write status reports and to maintain contact with the steering committee.

In addition, during future large outbreaks it is recommended that systematic overviews of collected data and tracks to follow as well as regularly written reports should be performed.

Also it is recommended to improve collaboration with the industry including food enterprises and retailers, since it is important that the knowledge of the industry in relation to product information, distribution etc. is also known by the governmental institutions, in order to be used systematically and efficient in relation to outbreak investigations

Last but not least it is mentioned that it is unclear whether the specific and general recommendations would have led to the finding of the source of the outbreak and that it is always easier to work systematically retrospectively. Nevertheless the panel thinks that the observed conclusions and recommendations could be useful to improve future outbreak investigations of foodborne infections.

Baggrund

Salmonella Typhimurium U292 udbruddet blev den 1. april 2008 påvist gennem den rutinemæssig MLVA typning af *Salmonella* Typhimurium fra patienter i Danmark. Typningen resulterede i detektion af et cluster på 12 patienter med samme MLVA type, kaldet MLVA822. Et cluster af den størrelse med samme MLVA type indenfor så kort tid er erfaringsmæssigt ofte et udbrud med en mulig fælles kilde. Udbruddet blev derfor indskrevet i udbrudsgruppens fælles logfil den 2. april 2008. Efterfølgende er alle patienter med en *Salmonella* Typhimurium MLVA822 profil eller en MLVA profil som varierer på et locus i forhold til MLVA822 defineret som værende en del af udbruddet. Udbruddet var på sit højeste i sommeren 2008 med 40-60 cases om ugen. Ved årsskiftet 2008/2009 faldt udbruddet til dets nuværende leje på 5-10 cases om ugen. Udbruddet har pr. 22. oktober 2009 resulteret i 1452 cases/patienter inklusiv 13 cases på Færøerne, 3 cases i Grønland, 2 cases i Norge og 5 cases i Sverige. Udbruddet er stadig uopklaret på trods af en lang række aktiviteter for at opspore smitekilden.

På baggrund af udbruddets størrelse og manglende fund af smittekilde samt den generelle stigning af salmonella infektioner hos mennesker i 2008, herunder flere andre udbrud, er en række initiativer iværksat. Efter beslutning fra fødevareministeren er der i perioden marts til oktober 2009 gennemført et "kritisk eftersyn" af de danske initiativer til forebyggelse og kontrol af salmonella. Hovedsigtet med dette arbejde har været at vurdere de konkrete danske salmonellaforanstaltninger i hele kæden fra den primære produktion af fødevarer til detailed. Målet med eftersynet har således været at stille forslag til mulige justeringer i de forskellige initiativer, så man kan forebygge en sådan udvikling i fremtiden.

Udover det kritiske eftersyn er Beredskabsstyrelsen blevet bedt om at vurdere den organisatoriske tilrettelæggelse af arbejdet med at opklare det aktuelle *Salmonella* Typhimurium U292 udbrud. En rapport om dette er under udarbejdelse.

I forbindelse med det kritiske eftersyn og beredskabsstyrelsens evaluering af den organisatoriske tilrettelæggelse af opklaringsarbejdet med *Salmonella* Typhimurium U292 udbruddet

er der ikke foretaget en vurdering af den faglige indsats. Fødevareministeriet har derfor bedt om en separat evaluering af den faglige indsats.

Kommissorium for faglig evaluering af udbrudseftersporingen - *Salmonella* Typhimurium U292

Formål:

Evalueringen skal belyse alle trin i udbrudseftersporingen med særlig fokus på kvalitet og relevans af det gennemførte arbejde vurderet i lyset af udbruddets "anatomi", og i forhold til internationale guidelines og gængse principper for eftersporing af fødevarebårne sygdoms-udbrud. Herunder:

1. Udbrudspåvisning
2. Hypotesegenerering vedr. kilder til udbruddet
3. Afprøvning af hypoteser
 - bakteriologiske metoder
 - epidemiologiske metoder
 - ad hoc metoder
4. Opfølgning på mistanker

I den faglige evaluering ønskes der også fokus på de emner og metoder, som udbrudsundersøgelsen fulgte, da det blev klart, at flere ”standardværktøjer” (fx case-kontrol undersøgelser) ikke gav den ønskede afklaring. Disse ad hoc metoder omfatter risikorangering af fødevarer og fødevare-producenter, opfølgning af virksomheder, besætnings trace-back, nyere typningsmetoder etc.

Derudover skal evalueringen til dels omfatte *arbejdets organisering og kommunikation* (herunder til nationale og internationale myndigheder, medierne, interessenter og offentligheden). Dette vil imidlertid være en væsentlig del af den sideløbende evaluering vedr. processen/den organisatoriske indsats i forbindelse med opklaringen af udbruddet.

Endvidere skal evalueringspanelet tage stilling til, om der er aktiviteter eller metoder, som ikke er anvendt, og som med fordel kunne have været taget i brug. Endelig skal evalueringspanelet fremkomme med konkrete anbefalinger om forbedringer af den faglige indsats af det nationale udbrudsberedskab.

Proces for udarbejdelse af evalueringsrapporten:

Det er hensigten, at evalueringspanelet interviewer medarbejdere og gennemgår skriftlig dokumentation og andet materiale ved de tre institutioner (og regioner) i Den Centrale Udbrudsgruppe. Den Centrale Udbrudsgruppe består af repræsentanter fra Fødevarestyrelsen, DTU Fødevareinstituttet og Statens Serum Institut. De nærmere rammevilkår for repræsentanterne i Den Centrale Udbrudsgruppe vil fremgå af det skriftlige baggrundsmateriale.

Evalueringspanelet mødes (udover en indledende arbejdsmiddag) i 3 dage, og anvender to halve dage til introduktion og indledende rapportering, samt to dage til analyse.

Evalueringen skal resultere i en kort skriftlig rapport med en konklusion og anbefalinger.

Inden for 14 dage efter besøget fremsender ekspertgruppen deres udkast til endelig rapport med konklusioner og anbefalinger. Styregruppen gives en uge til at gennemgå rapporten for faktuelle fejl og mangler. Ekspertgruppen fremsender den endelige rapport senest en uge efter, at de har modtaget kommentarer fra styregruppen. (Dvs. senest d. 1. dec. 2009).

Organisering af arbejdet:

Evalueringspanelet består af 5 eksperter og en formand. Den skal i sammensætningen reflektere de kompetencer og roller, der findes i de 3 institutioner/myndigheder i Den Centrale Udbrudsgruppe.

Evalueringspanelet udstyres med støtte til informationshåndtering i form af dedikerede medarbejdere fra de tre institutioner.

Eksperter i evalueringspanelet

Birgit Nørrung (formand); Inst. For Veterinær Sygdomsbiologi, Life, Københavns Universitet, E-mail: birn@life.ku.dk

Hilde Kruse; WHO, E-mail: hik@ecr.euro.who.int

Ivar Vågsholm; Afdeling for Bakteriologi & Fødevarerikkerhed livsmedelssikkerhet, BVF, SLU, Sverige, E-mail: Ivar.vagsholm@bvf.slu.se

Lars Plym Forsell; Livsmedelsverket, Sverige, (lapl@slv.se)

Karin Nygård; Folkehelseinstituttet, Norge, E-mail: karin.nygard@folkehelseinstituttet.no

Peter Gerner-Smidt; Centers for Disease Control and Prevention, USA, E-mail: plg5@cdc.gov

Styregruppe for evalueringen

1. Kim Vandrup Sigsgård, Fødevarestyrelsen
2. Karin Breck, Fødevarestyrelsen
3. Kåre Mølbak, Statens Serum Institut
4. Martin Glud Stolpe, Statens Serum Institut
5. Henrik Caspar Wegener, DTU Fødevareinstituttet
6. Dorte Lau Baggesen, DTU Fødevareinstituttet

1. Indledning

Med baggrund i det store uopklarede *Salmonella* Typhimurium U292 udbrud i 2008-2009 har Fødevareministeren bedt en række uafhængige eksperter om at evaluere den faglige indsats i forbindelse med opklaringsarbejdet. Evalueringspanelet har været samlet i en periode på 3 dage fra 27.-30. oktober og er ved denne lejlighed blevet introduceret til de faglige aktiviteter på Statens Serum Institut (SSI), Fødevareinstituttet, DTU (DTU) og i Fødevarestyrelsen (FVST), som er foregået for at opklare udbruddet. Den såkaldte centrale udbrudsgruppe, som består af medarbejdere fra de tre institutioner, har været omdrejningspunkt for opklaringsarbejdet. Evalueringspanelet har i forbindelse med besøget på de tre institutioner haft lejlighed til at interviewe medarbejderne i den centrale udbrudsgruppe samt deres ledere og har fået indsigt i alle referater fra møderne i den centrale udbrudsgruppe. Ydermere har evalueringspanelet fået stillet andet fagligt materiale til rådighed, herunder hypoteserapporter, oversigter over bakteriologiske analyser, oversigt over branchekontakter mm. Det har ikke, indenfor den tid evalueringspanelet fik til rådighed, været muligt for evalueringspanelet at sætte sig ind i hele det samlede store materiale, herunder alle sagsakter som knytter sig til udbruddet. Af samme grund har vi ikke fået indblik i hele udredningsarbejdet. Det er derfor muligt, at nogle af de konklusioner og anbefalinger, vi kommer med, allerede er blevet vurderet og diskuteret i udbrudsgruppen undervejs. Endelig har evalueringspanelet heller ikke haft mulighed for at interviewe alle aktører herunder repræsentanter fra de mange involverede virksomheder og brancher. Den eneste branchekontakt, som evalueringspanelet har haft, var således et møde med to repræsentanter fra Landbrug og Fødevarer (LF). Evalueringspanelet har dog ved besøget og ved indsigt i et udsnit af det genererede faglige materiale dannet sig et overordnet indtryk af den faglige indsats, som præsenteres i inddeværende rapport.

2. Organisationen: Den centrale udbrudsgruppe

Den Centrale udbrudsgruppe bestående af repræsentanter fra Fødevarestyrelsen (FVST); DTU Fødevareinstituttet (DTU) og Statens Serum Institut (SSI) blev etableret for at sikre en effektiv og koordineret indsats ved udbrud af en fødevare- eller vandbåren sygdom. Den centrale udbrudsgruppe har ingen formel leder eller beslutningskompetence.

Fødevarestyrelsen (FVST) står for at koordinere, styre, føre tilsyn med og risikohåndtere (udstede love, bekendtgørelser og standarder) på fødevare- og veterinærområdet. Fødevare-regionerne, som er underlagt Fødevarestyrelsen, står for kontrol, tilsyn og undersøgelser ude i de enkelte regioner. Fødevareregionernes laboratorier varetager den primære mikrobiologiske kontrol af fødevarer og bidrager til det mikrobiologiske beredskab. Ved udbrud har Fødevarestyrelsen ansvaret for kontakten til primærproducenterne, slagterierne og forarbejdningsevirkomhederne, hvilket blandt andet inkluderer sporing og prøveudtagning af fødevarer og materiale fra besætninger og virksomheder, samt epidemiologiske udredninger i besætninger og på fødevarevirksomheder.

DTU Fødevareinstituttet (DTU) står for det mikrobiologiske beredskab, risikovurdering, rådgivning samt overvågning af fødevarebårne zoonoser og kildesporing ved udbrud. Ved et udbrud står Fødevareinstituttet for den mikrobiologiske (typningsbestemmelse af isolater) og epidemiologiske udredning i relation til dyr, miljø og fødevarer.

Statens Serum Institut (SSI) står for overvågningen af smitsomme sygdomme i Danmark, som de modtager igennem det kliniske meldesystem og laboratiemeldesystemet. Under et udbrud står SSI for den mikrobiologiske og epidemiologiske udredning i relation til mennesker.

Den centrale udbrudsgruppe består af en kernegruppe og en støttegruppe. Størrelsen af den centrale udbrudsgruppe har gennem udbrudsforløbet varieret. Kernegruppen har bestået af to repræsentanter fra hver af de tre institutioner. Der har desuden været en større eller mindre gruppe af operative folk, som har suppleret gruppen ad hoc. Værtsrollen har gået på tur mellem de tre institutioner med en måned hvert sted.

3. Den faglige indsats:

3.1 Udbrudspåvisning

Den danske udbrudsovervågning er af høj international kvalitet på højde med overvågningen i de øvrige nordiske lande og bedre end i de fleste lande i EU. Udbruddene detekteres ved laboratorieovervågning og kommunikation omkring clustre af patienter inficeret med bakteriestammer, som ikke kan adskilles ved DNA-profilering (og dermed ofte repræsenterer udbrud), og som efterfølgende kommunikerer hurtigt og effektivt videre til epidemiologerne på SSI og DTU.

Ved udbrud af fødevarerborne infektioner er det kritisk at kunne detektere udbruddet hurtigst muligt, så opklaringsarbejdet kan igangsættes med det formål at fjerne kilden til udbruddet, begrænse udbruddets størrelse og dets personlige, økonomiske og samfundsmæssige konsekvenser, samt forhindre fremtidige tilsvarende udbrud. Kilden i det aktuelle udbrud er indtil videre ikke fundet, men udbruddet kan alligevel godt benyttes til at evaluere visse aspekter af det danske udbrudsberedskab.

Udbruddet blev detekteret den 1. april 2008 som et cluster af 12 cases, mere end en måned efter den diagnostiske prøve fra den første patient blev modtaget i den regionale klinisk mikrobiologiske afdeling den 27. februar 2008. Det kan synes at være en lang tid. Det skal dog tages i betragtning, at de diagnostiske prøver fra de første 6 patienter blev modtaget i de regionale klinisk mikrobiologiske afdelinger i løbet af 15 dage, og at SSI normalt ikke starter epidemiologisk opfølgning på et cluster med mindre end 5 cases. Det betyder dog stadigvæk, at der gik mere end 2 uger fra prøven (fra den cluster-definerende femte patient)

blev modtaget i den klinisk mikrobiologiske afdeling, og indtil udbruddet blev detekteret på SSI. Dette er ikke optimalt for udbrudsovervågning af en fødevarebåren infektion.

For hele udbruddet som sådan var rapporteringstiden fra en patient blev syg indtil han/hun blev erkendt som case ved identifikation af udbruds-MLVA profilen, ca. 18 dage. Bag dette gemmer der sig dog tal, som kan forbedres. De gennemsnitlig 18 dage består af:

- 6 dage fra patienten bliver syg, og til en prøve sendes til diagnostisk undersøgelse ved den regionale klinisk mikrobiologiske afdeling,
- 7 dage fra prøven modtages i den klinisk mikrobiologiske afdeling, og indtil den modtages på SSI, og endelig
- 5 dage fra prøven modtages på SSI, indtil den er typet med MLVA.

Forsinkelsen i forbindelse med prøvehåndteringen i de regionale klinisk mikrobiologiske laboratorier varierer kraftigt fra laboratorium til laboratorium. I 7 ud af 18 laboratorier var tiden gennemsnitligt mere end 8 dage. I 2 af de største klinisk mikrobiologiske laboratorier var forsinkelsen gennemsnitligt over 14 dage, hvilket er meget højt og uforeneligt med god overvågningspraksis.

I betragtning af at det tager mindre end en dag at udføre MLVA analysen, og at de fleste mikrobiologiske afdelinger selv bestemmer serotypen Typhimurium er en forsinkelse af identifikationen af udbrudsprofilen på SSI på fem dage suboptimal. Med det udstyr SSI havde til rådighed i forår-sommer 2008, kunne der kun analyseres ca. 20 isolater per døgn. Det oplystes, at der siden er anskaffet bedre udstyr med 16-gange større kapacitet.

Ændring af rutiner i laboratoriet under udbruddet

Efter udbruddets identifikation d. 1. april 2008 steg antallet af isolater til overvågningen dramatisk. I perioden maj-september 2008 modtog typningscenteret mellem 100 og 165 *Salmonella* Typhimurium isolater per uge. For hurtigt at identificere nye cases blev MLVA kørsel derfor foretaget 2-4 gange om ugen gennem hele spidsbelastnings-perioden, og udstyrets kapacitet blev således udnyttet til det yderste. MLVA var den primære metode til inklusion i udbruddet, og det blev besluttet ikke at resistensbestemme og fagtype humane iso-

later med MLVA-type 822 i en periode i efteråret 2008 (180 udbrudsisolater blev ikke fagtypet, 312 blev ikke resistensbestemt).

Udover den intensiverede MLVA typning i sommeren 2008 forsøgte SSI yderligere at forkorte den tid, der gik fra identifikation af en potentiel U292 patient til at indsamle fødevareprøver i patientens hjem. Dette blev gjort ved at agere (dvs. interviewe og indsamle fødevareprøver fra patientens hjem), så snart den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling havde identificeret en *Salmonella* Typhimurium ved serotypning.

Konklusion

Den danske overvågning af udbrud af human salmonellose er effektiv. Rutinemæssig typning af de til SSI indsendte isolater, og gode varslingsrutiner mellem reference-laboratoriet og den epidemiologisk afdeling ved SSI fører til hurtigt igangsætning af udbrudsefterforskningen.

Det aktuelle udbrud antyder imidlertid, at hastigheden af responset kan forbedres. Især ved at nedbringe den tid det tager fra de diagnostiske prøver modtages i de regionale klinisk mikrobiologiske afdelinger, og til isolaterne sendes til SSI, samt i mindre grad ved at type dem hurtigere på SSI. Det skal dog nævnes, at et hurtigere respons i det konkrete udbrud ikke ville have haft betydning for omfanget, da smitekilden jo ikke har kunnet identificeres.

Anbefaling

Det anbefales, at SSI arbejder med de regionale klinisk mikrobiologiske afdelinger mht. at bringe isolater af fødevarebårne sygdomsfremkaldende mikroorganismer til SSI hurtigst muligt. Det anbefales tillige, at SSI overvejer at udføre MLVA undersøgelserne løbende og ikke "batcher" dem. Dette er særdeles vigtigt, når et udbrud er defineret, så interview og prøvetagninger af fødevarer i patienternes hjem kan sættes i gang hurtigst muligt. Derved kan den totale rapporteringsforsinkelse bringes ned til ca. 12 dage.

3.2 Afgrænsning af udbruddet

Den nationale udbrudsafgrænsning er også en del af laboratorieovervågningen, som formentlig identificerer alle diagnosticerede bakterielle fødevarebårne infektioner i Danmark. Store *Salmonella*-udbrud er ofte ikke geografisk begrænset til et land, da fødevareproduktionen er et internationalt anliggende: Fødevarer, der produceres i et land, eksporteres ofte til et andet land, hvor de indtages, eller de produceres i et land, eksporteres til forarbejdning i et andet med re-import af det færdige produkt til konsum i hjemlandet.

Det er afgørende for muligheden for at gennemføre en eftersporing af et udbrud, at overvågningen på veterinær- og fødevareområdet samt på det humane plan er effektiv i alle lande. Dette er i det store hele tilfældet i Danmark og øvrige nordiske lande, men langt fra tilfældet i mange af de lande i EU som Danmark handler med. For eksempel svarede kun 9 lande i ECDC samarbejdet på den første forespørgsel udsendt af de danske myndigheder i april 2008. Dertil skal også nævnes, at der på EU plan ikke findes en central resurse som løbende indsamler alle mikrobiologiske overvågningsdata, inklusiv molekylære typningsdata fra dyr, fødevarer og mennesker. Man benytter sig af internationale varslinger ”alerts”, hvor det så er op til de enkelte modtagerlande at reagere. Det gør det vanskeligt at detektere udbrud med få tilfælde i de enkelte lande (men mange på EU plan), og det forsinkes det internationale udbrudsrespons. Den første danske varslings til de internationale netværk blev udsendt den 17. april, mere end 2 uger efter at udbruddet var erkendt i landet. En sådan forsinkelse er ikke unormalt i EU, men alligevel utilstrækkeligt til at minimere de samfundsmæssige og økonomiske konsekvenser ved udbruddet, fordi kilden til udbruddet, hvis den kan identificeres, ikke bliver stoppet i tide. I det konkrete *Salmonella* Typhimurium U292 udbrud er det relevant at nævne, at der kun er fundet ganske få tilfælde i Norge og Sverige, som har gode overvågningssystemer, og som har en del samhandel med Danmark, og hvorfra der kommer mange turister. Derimod er salmonelloseovervågningen mere usikker i landene syd og øst for os.

Konklusion

Det danske overvågningssystem detekterede det aktuelle udbrud og var velegnet til at identificere omfanget på nationalt plan. Udbruddet synes ikke udbredt til de øvrige nordiske

lande (kun enkelte tilfælde i Norge og Sverige), hvorimod det er mere usikkert, om der var (og er) sygdom relateret til udbruddet i landene syd og øst for Danmark. Den internationale overvågning for salmonellose er mangelfuld pga. manglende systematisk overvågning og typning af isolater i flere lande.

Anbefaling

Danmark bør arbejde i EU på at fremme overvågningen og udbrudsresponsen af fødevarer-bårne infektioner i de enkelte medlemsstater og internationalt. ECDC har igangsat arbejde med at oprette en central database for molekylære overvågningsdata i EU, hvilket kan bedre situationen, og som bør støttes. Spørgsmål til andre lande om fund af en specifik salmonellatype bør, foruden kliniske isolater fra mennesker, også omfatte isolater fra dyr, fødevarer, foder og miljø.

3.3 Hypotesegenerering

De første patientinterviews indikerede, at patienterne var smittet i Danmark, og at de ikke havde nogen kontakt til hinanden. Hypoteser genereredes indledende på baggrund af interviews, patienternes demografi og viden om, hvor agens tidligere havde været fundet og dets resistensprofil. Interviews pegede på, at patienterne typisk spiste en dansk kost og typisk spiste svinekød. Svinekødshypotesen var dog ikke helt forenelig med resistensprofilen, som er fuldt følsom, og bl.a. derfor blev andre spor holdt åbne og undersøgt. Den demografiske fordeling af patienterne viste tidligt, at udbruddet skyldtes en eller flere fødevarer, der blev distribueret og forhandlet over hele landet. Da der kun blev rapporteret om få tilfælde i udlandet, og som alle havde været i Danmark, styrkede det hypotesen om et produkt, der hovedsageligt eller udelukkende blev forhandlet i Danmark.

Nye hypoteser blev løbende genereret i udbrudsefterforskningen på baggrund af enkelte interviews, interviews med patienter i udlandet, udbrud i udbruddet, bakteriologiske resultater og input fra erhverv og fagpersoner.

Hypotesens sandsynlighed blev vurderet ud fra en række forskellige kriterier. Da fuldmatch på epi-typen (MLVA) kun var fundet få gange på trods af omfattende prøveudtagning i for-

bindelse med den almindelige overvågning og projekter fra fødevarer eller besætninger, kunne det tyde på, at der var tale om et lavgradigt kontamineret produkt. Det har derfor ikke været et kriterium, at der skulle ligge mikrobiologiske positive resultater til grund for en hypotese. Hypotesen skulle passe til udbruddets demografiske sammensætning og være tilgængelig i hele landet, i starten dog mindre udbredt på Bornholm og Sydvest-Jylland. Hypotesen skulle ikke appellere til muslimer og personer med anden baggrund end dansk. Disse to kriterier var tungtvejende, da de understøttedes af demografiske fakta. Da der er var overvægt af helt små børn (< 1 år), skulle produktet være noget, denne aldersgruppe blev eksponeret overfor. Produktet skulle være tilgængeligt på Færøerne, og samtidig være en del af den danske madkultur. Produktet skulle endvidere som udgangspunkt have været, eller sandsynligvis have været, serveret ved de enkelte underudbrud.

Enkelte kriterier blev vægtet tungere end andre. En hypotese blev i mindre grad udforsket, hvis den ikke matchede med udbruddets geografiske spredning (inkl. Færøerne, Grønland), et produkt, der anvendtes af muslimer eller personer med anden baggrund end dansk, eller ikke er serveret i nogen af underudbruddene. Beslutninger om dette, og hvilke opfølgninger der var relevante for den enkelte hypotese, blev diskuteret i fællesskab i den centrale udbrudsgruppe eller i en nedsat arbejdsgruppe. Hypoteserne blev taget op igen, hvis det blev fundet relevant. At smitekilden var et kødprodukt af svinekødsoprindelse blev styrket undervejs, da muslimer og personer med anden baggrund end dansk og vegetarer løbende var signifikant underrepræsenteret blandt cases.

Hypotesegenerering er foregået løbende i hele udbruddets periode, og der har været mange forskellige hypoteser, som i en lang periode har været åbne samtidig. Hypotesegenereringen syntes at have været præget af at ”holde alle døre åbne”. Medarbejderne i udbrudsgruppen synes at have været meget engagerede og åbensindede overfor nye ideer, som altid er blevet seriøst diskuteret og behandlet. DTU og SSI har været primus motorer i hypotesegenereringen. Der er i alt genereret hypoteser/hypoteserapporter på et stort antal fødevarer (32) inklusive kød og kødprodukter (svin, kylling, oksekød), mælk og mælkeprodukter (mælk, smør, ost, chokolade), frugt og grønt (friske og tørrede frugter, friske krydderurter, salat mm.) samt en lang række af diverse fødevarer såsom mayonnaise salater, remoulade, olier, fisk på dåse el. frossen, mad kulør, mad ingredienser mm.

Hypoteserne er genereret af medarbejdere med forskellig faglig indgangsvinkel (epidemiologer og mikrobiologer) og er opstået fra flere forskellige udgangspunkter. Medens der har været stor fokus på at søge nye hypoteser, når de hidtidige ikke umiddelbart gav resultat eller kunne verificeres, har der været lille tendens til også løbende at lukke en række hypoteser.

Ud fra interviewene og det materiale evalueringsgruppen har fået stillet til rådighed, har det således ikke været muligt at se, hvorledes de enkelte hypoteser løbende har været rangeret og dermed prioriteret. Jo længere udbruddet har stået på og været uopklaret, jo større tendens syntes der at have været til at følge alt, som er blevet foreslået som hypotese. Der har ikke været en kommunikerbar systematik og fremgangsmåde for hypotesegenereringen, og der har tilsyneladende ikke været stillet krav om prioritering fra ”cheflaget” til udbrudsgruppens medlemmer.

Konklusioner

Udbrudsgruppen har udført et imponerende stort stykke arbejde, hvor såvel traditionelle anerkendte metoder såvel som mere originale og innovative metoder er taget i brug. Arbejdets høje kvalitet tilskrives deltagelse fra mange højt kvalificerede medarbejdere, som yderligere har en lang tradition for samarbejde.

Udbrudsgruppen har arbejdet med mange hypoteser ad gangen, men der synes ikke at have været en systematisk tilgang til og prioritering af hypoteserne. En sådan prioritering burde have været efterspurgt/foretaget af ledelsen. Den faglige evalueringsgruppe har noteret sig, at ingredienser, som almindeligvis indgår i mange fødevarer, fx mælkepulver, sojaprotein, krydderier og tilsætningsstoffer, kun i mindre grad er overvejet som kilde til udbruddet.

Krydderier har tidligere givet anledning til langvarige udbrud og kan også tænkes at bruges forskelligt af indvandrergrupper.

Anbefalinger

Når den første efterforskning ikke giver anledning til, at kilden findes, er det vigtigt, at der arbejdes evidens baseret og strategisk videre. Der er behov for en mere struktureret proces for udvalg af hypoteser, som så kan testes videre i epidemiologiske og/eller bakteriologiske studier. Der bør således udarbejdes en liste over hvilke hypoteser, som har rimelig evidens (deskriptiv epidemiologi, biologisk baggrund, tidligere studier, erfaring ved tidligere udbrud).

Mere specifikt kan der anbefales grundigere hypotesegenererende interviews i startfasen med bl.a. hjemmebesøg og kortlægning af madvarer i hjemmet, børnehaver mm, bedre beskrivelse af børnene herunder hvor mange der sandsynligt er sekundært smittede, bedre udnyttelse af viden fra brancherne vedr. tidspunkter for varesortiment, geografisk distribution mm, samt bedre udnyttelse af viden fra detailhandlen om fx. tidsperioder og produktionssted for kædens egne mærker.

Der bør tages stilling til, hvorledes en hypotese afkræftes, og hvilke metoder som bedst kan benyttes til dette, samt hvordan resultaterne kan bruges i den videre efterforskning.

Det anbefales, at der lægges et større helhedssyn, hvor resultaterne af den løbende aktivitet analyseres og sammenstilles, og hvor hypoteserne prioriteres sammen med en bedømmelse og prioritering af det videre arbejde. Dette burde ske regelmæssigt, mindst hver tredje måned, ligesom der med fordel kunne inddrages en ekstern referencegruppe til kritisk eftersyn af arbejdet. Det anbefales tillige at overveje/genoverveje fælles ingredienser som mulig udbrudskilde, når de første oplagte hypoteser ikke har kunnet bekræftes, selvom det kan være svært/umuligt at indsamle fuldt pålidelige data om disse.

3.4 Afprøvning af hypoteser

Mange forskellige hypoteser er blevet afprøvet ved såvel bakteriologiske som epidemiologiske analyser, som beskrevet i det følgende. Overordnet set har det været lidt uklart, hvad som har været beslutningsgrundlaget for opfølgning af hypoteserne.

3.4.1 Bakteriologiske undersøgelser

Prøveudtagninger

I tilslutning til udbruddet er der udtaget prøver, til bakteriologisk undersøgelse for forekomst af *Salmonella* Typhimurium U292, fra besætninger (svin, fjerkræ og kreaturer), virksomheder og fødevarer. Prøverne af fødevarer er udtaget dels fra køleskabe hos patienter dels fra visse fødevarevirksomheder.

Besætningsprøverne er udtaget over en lang periode fra juni 2008 og frem til juli 2009. Besætningsprøverne omfatter prøver udtaget fra tidligere U292 positiv svinebesætning, prøver udtaget i kontaktbesætninger til positive svine- og kvægbesætninger, prøver taget som følge af opfølgning på salmonellamistanke ved tilbagesporinger fra besætninger og slagterier og ved risikorangering af besætninger, samt prøver udtaget i kvægbesætninger som opfølgning på klinisk salmonellose. I alt er der fra besætninger udtaget næste 700 prøver.

Mere end 800 prøver, hovedsagelig svaberprøver, er udtaget fra forskellige fødevarevirksomheder. Prøverne er udtaget i forbindelse med forskellige hændelser som opfølgning i forbindelse med positive fund i besætninger, der leverer kød til et konkret slagteri, fødevarer nævnt flere gange i forbindelse med patient interview, virksomheder udpeget ved risikorangering mm. På nær et enkelt mejeri er alle øvrige virksomheder slagterier og kødprodukt virksomheder.

Fra fødevarer er der i alt udtaget mere end 1400 prøver. De fleste (>900) fra patientkøleskabe, men også små 300 fra fødevarer fra forskellige virksomheder særligt kød- og kødvarevirksomheder. Fra patientkøleskabe er der udover kød og kødprodukter taget prøver af en lang række forskellige produkter, som mælkeprodukter herunder smør, mayonnaise og mayonnaisesalater, krydderier, frugt herunder agurker, madolier mm.

Selvom det overordnede mål har været at prøve at finde kilden, så synes der i flere tilfælde ikke at have været en klar fremgangsmåde mht. strategien for, hvor mange prøver der bør tages i forhold til at opfylde et konkret formål, herunder om prøverne skal bruges til eksem-

pelvis at bekræfte eller afkræfte en hypotese. Det synes således ikke klart for udvalget i hvilken grad, der er givet instruktion til det lokale tilsynspersonale vedr. hvilke madvarer, der skal være fokus på bare kød? krydderier? agurker? alt? Der synes også at kunne stilles spørgsmålstejn ved formålet med at fortsætte besætningsundersøgelser, når det først er konstateret, at *Salmonella* Typhimurium U292 forekommer i meget lavt niveau i både kvæg, svine- og fjerkræbesætninger, og at den deskriptive epidemiologi i øvrigt ikke peger på et traditionelt udbrud forårsaget af fersk kød, men snarere et tilvirket produkt.

Typning af bakterieisolater

Zoonoselaboratoriet på DTU varetager den nationale referencelaboratoriefunktion for *Salmonella* i husdyr og fødevarer, og har i egenskab heraf tillige oparbejdet en kollektion af *Salmonella* isolater, som nu omfatter hen ved > 50.000 isolater. Heraf tæller *S. Typhimurium* knap halvdelen og resten udgøres af et stort antal øvrige serotyper. Denne kollektion kan der trækkes på ved typningsundersøgelser og i mange andre sammenhænge.

I 2008 modtog Zoonoselaboratoriet i alt 5 – 6.000 *Salmonella* isolater. Størstedelen (60 – 70 %) var fra svin, 20 – 25 % fra fjerkræ, ca. 5 % fra kvæg, og resten fra andre kilder (fx krybdyr, æg, foder). Isolaterne fra dyr kan hidrøre fra:

- (a) primærproduktionen og vil således være ledsaget af et CHR-nr., der identificerer besætningen,
- (b) fra slagterier og vil da være ledsaget af autorisationsnummer, men i reglen ikke CHR-nummer,
- (c) Fødevarestyrelsens kontrolprojekter, case-by-case, m.v. eller
- (d) andre kilder.

For svine- og kvæg-isolaters vedkommende hidrører størstedelen fra primærproduktion eller slagteri, altså med dansk oprindelse, mens størstedelen af fjerkræ-isolaterne hidrører fra kontrolprojekter, hvoraf en stor del er importerede isolater, idet *Salmonella* ikke forekommer særligt ofte i dansk slagtefjerkræ. Disse forskelle kan have betydning for fordelingen på typer og tillige for mulighederne for sporing af kilden.

Før udbruddet af U292 var der ikke et overordnet krav om, at *Salmonella* isolater fra virksomhedernes egenkontrol skulle indsendes til typning. Af hensyn til U292 eftersporingen blev der i september 2008 udstedt en bekendtgørelse, hvori det blev fastslået, at alle sådanne isolater fremover skulle indsendes til typning, og virksomheder, der ikke tidligere havde indsendt som led i deres egenkontrol, kunne få det foretaget omkostningsfrit. Mange af disse isolater indsendes via privatlaboratorier, såsom Eurofins eller Alcontrol, og ikke af virksomheden selv.

Når Zoonoselaboratoriet modtager et *Salmonella* isolat, bliver det som udgangspunkt altid underkastet serotypning. *S. Typhimurium* og *S. Enteritidis* bliver endvidere fagtypet og *S. Typhimurium* tillige underkastet resistensundersøgelse ved MIC bestemmelse overfor 17 forskellige antibiotika.

I forbindelse med udbrudseftersporing er der i flere år blevet foretaget genotypning, som tidligere kun bestod i PFGE typning ved brug af *Xba*I. Som noget relativt nyt er laboratoriet begyndt at anvende MLVA typning. Både PFGE og MLVA profiler uploades i en database fælles med SSI, og databasen indeholder således også humane isolater. Dette kræver brug af identiske typningsmetoder, men faciliterer udbrudseftersporing betragteligt. Genotypning udføres ikke rutinemæssigt på indsendte isolater, men kun på isolater i udbrudsmæssige sammenhæng.

I Zoonoselaboratoriet er der blevet registreret *S. Typhimurium* fagtype U292 også før det aktuelle udbrud, i alt 12 og i alle tilfælde fra svin. Således blev der registreret 2 isolater i 2005, 3 i 2006, 4 i 2007 og 3 i 2008. Ti af disse var fra primærproduktionen, mens de sidste to var fra slagterier. Otte af de 10 isolater fra primærproduktionen stammede fra en stor avls- og opformeringsbesætning (godset Astrup), eller besætninger, som Astrup har handelsmæssige relationer til. Disse isolater ("Astrup-klonen") havde alle den samme PFGE profil 061, som er den samme som udbrudsstammens, mens det ene af de 2 øvrige besætningsfund havde en anden PFGE profil. Imidlertid viste MLVA typning af de samme isolater tilstedeværelse af 7 forskellige profiler, heraf 5 forskellige alene i Astrup-klonen, som alle var forskellige fra udbrudsstammens profil, MLVA822. Det var således ikke muligt direkte at henhøre udbrudsstammen til nogen af disse besætninger, men der er ikke tvivl om, at de er nært be-

slægtede. Profilerne afveg på ét eller flere loci fra udbrudsstammen. Især 2 isolater fra Astrup var nært beslægtet med kun en afvigelse på 1 locus.

Efter udbruddets start og frem til nu (maj 2008 – oktober 2009) er der i primærproduktionen, altså i danske besætninger, registreret yderligere 18 U292 fund, heraf 3 fra kvæg-besætninger, 2 fra fjerkræ, begge dog fra den samme besætning, men udtaget på forskellige tidspunkter, og de sidste 13 fra svin, fordelt på 8 CHR-numre (besætninger), 2 af svinebesætninger var også positive før maj 2008. Det er interessant, at de tre isolater fra kvæg er fra tre forskellige besætninger, alle med udbrud af klinisk salmonellose, og disse tre isolater er identiske med udbrudsstammen MLVA822, PFGE profil 061. De to kyllinge-isolater var ligeledes identiske med udbrudsstammen, men var ikke associeret med sygdom hos dyrene. På samme ejendom fandtes tillige svin, men ved efterfølgende officielle undersøgelser af svinene fandtes ikke *Salmonella*. Af de 13 svine-besætninger viste de 2 sig at være identiske med udbrudsstammen. Disse isolater var fra rutinemæssige kortlægningsprøver fra 2 forskellige besætninger, som tilsyneladende ikke havde nogen indbyrdes relationer. Hvor disse besætninger har fået smitten fra, er uvist, dog har den ene svinebesætning tidligere haft kontakt til Astrup i adskillige led tilbage.

Sammenfattende for disse undersøgelser kan det konkluderes, at U292 MLVA822 er påvist i både danske kvæg, svin og slagtekyllinger, og ingen af disse kilder kan derfor på dette grundlag helt udelukkes at have relation til udbruddet. I samme periode, maj 2008 – oktober 2009, er fagtype U292 også påvist i laboratoriet blandt isolater fra fødevarer. To isolater fra kyllingekød importeret fra Belgien havde imidlertid en anden MLVA type og PFGE-type. MLVA822 typen er blevet påvist 5 gange, hvoraf de 4 var ferskkøds-prøver udtaget i forbindelse med eksportkontrol på svinekød bestemt til afsendelse til Sverige eller Finland, mens det femte fund var fra 3 prøver, udtaget fra en skraldespand i et hjem hos en familie med udbrud af U292. I disse prøver blev der imidlertid tillige påvist andre typer bl.a. *S. Derby*. De positive prøver er udtaget af indpakning til svinekoteletter, en rest af en spegepølse samt en uåbnet pakke skinkepålæg af tysk oprindelse. Resultatet heraf skal dog tolkes med forsigtighed, da prøverne alle har ligget i en skraldespand ved stuetemperatur i nogen tid inden udtagning. Endvidere har laboratoriet bemærket, at udtagning af materiale til analyse fra den uåbnede pakke skinke ikke kan garanteres at være sket sterilt pga. prøvens beskaffenhed

(meget beskidt på overfladen). Der er foretaget genotypning af alle typbare U292 isolater i laboratoriets samling.

Sammenfattende kan det konkluderes, at udbrudsstammen U292 MLVA822 kun er fundet i lavt antal blandt *S. Typhimurium* isolater fra husdyr og fødevarer, og at den kun udgør en meget lille andel af det samlede antal *S. Typhimurium* indsendt til laboratoriet i udbrudsperioden. Dette står i kontrast til den store andel, denne type har udgjort af de humane isolater i samme periode. Dette gør det vanskeligt alene af den grund at inkriminere bestemte primære husdyrs reservoirer som kilde til udbruddet.

U292 er gentagne gange påvist i en større avls- og opformeringsbesætninger samt i besætninger med handelsmæssigt samkvem hermed, men disse har pga. afvigende MLVA profiler (flere MLVA profiler optræder i besætningen, hvilket indikerer en vis genetisk variabilitet indenfor fagtypen) ikke direkte kunnet sættes i forbindelse med udbruddet.

Tre parallelle udbrud forårsaget af *Salmonella* Derby og Typhimurium DT3 og DT135 forårsagede uddybende molekylær karakterisering af isolaterne i disse og hovedudbruddet, hvilket bekræftede den klonale natur af de enkelte udbrud, dog muligvis med sammenfaldende kilde/reservoir. Der blev påvist både *Salmonella* Derby og udbrudstypen U292 i samme fødevarerprøve, som blev fundet i en patients skraldespand sommeren 2008. Dette og typningen bidrager til mistanken om en sammenhæng mellem en kilde til U292 og *S. Derby*. Det skal bemærkes, at *S. Derby* er en type som oftest findes i svin.

Konklusioner

I forbindelse med udbruddet er der udtaget prøver til bakteriologisk undersøgelse fra besætninger, virksomheder og fødevarer. Der synes dog i en del tilfælde ikke at have været et klart formål og en klar strategi for, hvor mange prøver der skulle tages hvor i forhold til at opnå formålet.

Risikorangering (se næste afsnit 3.4.2.) har været brugt i en periode til udpegning af hvilke besætninger, virksomheder og fødevarer, der skulle udtages prøver fra, men risikorangeringen kunne have været udnyttet endnu bedre til at prioritere prøveudtagning.

Den rutinemæssige overvågning af *Salmonella* Typhimurium på humansiden inkluderer real-time MLVA typning af de modtagne isolater samt let forsinket mindre diskriminerende fagtypning af de samme isolater. I modsætning til dette inkluderer den veterinære overvågning kun fagtypning af isolaterne, mens MLVA typning kun foretages i forbindelse med udbrud. Dette er suboptimalt, fordi det forsinker udbrudseftersporingen, når suspekte veterinære isolater først bliver MLVA-typet, når udbrudsmistanken er vakt.

Det forsinker udbrudsarbejdet, at veterinære isolater i Danmark ikke karakteriseres i real-time med højdiskriminerende molekulære metoder såsom MLVA.

Anbefalinger

Det anbefales, at der i højere grad laves en prioriteret strategisk plan for prøveudtagninger til bakteriologiske analyser inkluderende formål, prøveantal, mm. Prøveudtagninger giver ofte ringe resultat specielt ved lavgradig heterogen forekomst af den sygdomsfremkaldende bakterie. Gennemgang af de HACCP-baserede egenkontrolprogrammer i udvalgte virksomheder kan mange gange give bedre information end prøveudtagninger.

Det anbefales, at veterinære isolater løbende types med højdiskriminerende molekulære typningsmetoder. Dette kan gøres uden at ophøre fagtypningen. Da denne først og fremmest har sin styrke til brug i smitekilderegnskabet, kan den med fordel udføres i større batches retrospektivt.

3.4.2 Epidemiologiske analyser og risikorangering

Det aktuelle *Salmonella* U292 udbrud er det største salmonelloseudbrud i Danmark nogensinde. Udbredelsen, varigheden og mangel på beviser fra de forskellige undersøgelser foretaget både på den humane og veterinære side tyder på, at dette er et meget komplekst ud-

brud, der muligvis skyldes en række lavgradigt og sporadisk kontaminerede produkter, som er meget udbredt i den danske befolkning.

I januar inviterede SSI to personer fra Folkehelseinstituttet i Norge til Danmark og bad dem vurdere det epidemiologiske arbejde, som var gennemført på det tidspunkt. Der er i den forbindelse lavet en rapport med vurderinger og anbefalinger, men i det efterfølgende gives en kort beskrivelse af det epidemiologiske arbejde, som dette evalueringspanel er blevet præsenteret for samtidig med, at vi henviser til den tidligere udarbejdede rapport vedr. mere specifikke anbefalinger, hvoraf flere er implementeret el. under implementering.

Interviews

De første interviews med cases blev foretaget i april 2008. I alt er der foretaget 71 hypotese-genererende telefoninterviews under hele udbruddet. I juli 2008 gennemførtes desuden et fokusgruppeinterview med ni voksne cases fra samme område til diskussion af mulige ideer til, hvad kilden kunne være.

Case-control studier

Derudover er der lavet 3 case-control studier (CC studier). CC-1 startede i slutningen af april 2008 og inkluderede 28 cases og 83 kontroller matchet på køn, alder og kommune. Fokus for dette studie var fersk svinekød, men analysen viste ingen sikkert signifikante resultater. Det andet CC studie var i juni 2008 med 20 cases og 39 matchede kontroller. Fokus for dette studie var pølser, bacon og svinekødspålæg. Dette studie viste heller ingen signifikante resultater. Det tredje CC studie blev gennemført i september 2008 med 30 voksne cases (< 20 år) og 33 matchede kontroller. Her var fokus mælk og mælkeprodukter. Resultaterne af CC-3 viste en øget risiko for at spise kylling (OR=5,9, 95% CI: 1,3-26,7). Yderligere interviews, tilbagesporing og test af kyllingerester viste dog ingen sammenhæng med udbrudsstammen, som kunne forklare udbruddet. Som opfølgning på de tre CC studier gennemførtes i januar 2009 en samlet analyse af data fra alle tre studier, men det gav ingen ekstra information om kilden til udbruddet, udover at kontakt med andre syge var en risikofaktor.

I løbet af udbruddet er fire større underudbrud blevet opdaget og undersøgt ved kohorte undersøgelser. En skolelejr tur i juni 2008 (92 børn i alderen 6-16 og 28 voksne, 4/13 voksne

syge og et ukendt antal børn). Det andet underudbrud var et cateringfirma, der havde serveret til to selskaber – en dimissionsfest med 100 personer (attack rate 63%), og en privat fest med 23 deltagere med en attack rate på 74%. Det tredje udbrud var en familiefest i et sommerhus den 26. juli 2008, hvor 14/23 blev syge. Det fjerde udbrud var en 1 års fødselsdag den 30. maj 2009 – også i et sommerhus – hvor 23/43 gæster blev syge. For alle underudbrud er kohorte undersøgelser foretaget, og alle fødevarer serveret er tilbagesporet, og diverse rester prøvetaget. Der er ingen varer eller ingredienser, der er serveret eller har været anvendt i alle fire underudbrud. Det ene udbrud kan muligvis tilskrives en smittebærer.

I hhv. maj og august er der foretaget to runder af ”Dankort” undersøgelser, hvor man ud fra oplysninger fra patienternes brug af Dankort (elektronisk betalingskort) har kunnet finde frem til de indkøb, de har gjort i tiden op til sygdomsdebut, og derudfra kunne spore de enkelte varer købt via supermarkedernes centrale database. Dankort data er undersøgt for 41 patienter, men kun høj eksponering fra meget almindelige produkter blev fundet.

Tre runder af ”køleskabsundersøgelser”, hvor patienter er blevet besøgt af fødevareregionen efter et interview fra SSI, er gennemført i hhv. maj, juli og august 2008. Patienterne blev her kontaktet, inden endeligt prøvesvar forelå, men med indikation af *Salmonella* Typhimurium. I alt blev 174 salmonellose cases interviewet og 56 hjem besøgt, hvoraf 38 viste sig at være af udbrudstypen. Udbrudstypen blev fundet hos en enkelt patient i en skraldespand med 3 forskellige produkter. Data fra ”køleskabsundersøgelserne” blev ydermere brugt til at lave et case-case studie, men ingen yderligere sikkert signifikante fund blev gjort.

Mistænkte kilder

Hovedhypotesen gennem hele udbruddet har været, at udbruddet var forårsaget af dansk svinekød eller produkter fremstillet af svinekød. Årsagerne til dette er, at patientgruppen er svinekødsspisere, ingen muslimer er blandt patienterne og vegetarianer er kun dukket op i enkelte tilfælde. Derudover er forbruget af svinekød meget stort i Danmark og kunne forklare så stort et antal tilfælde. Ydermere er udbrudsstammen samt stammer, der ligner udbrudsstammen, fundet både i svinebesætninger og i svinekød. Historisk er de fleste store generelle salmonellose-udbrud i Danmark forårsaget af svinekød.

Udover hovedhypotesen har der gennem udbruddet været berørt mange forskellige andre hypoteser. En sammenfatning af resultaterne er samlet i 32 hypoteserapporter, hvoraf mange fortsat ikke er afsluttede, men åbne for diskussion.

Risikorangering mm.

I forbindelse med udbrudseftersporingen blev der allerede i august 2008 foretaget såkaldte risikorangeringer af 1) besætninger i nærområdet omkring de epitype-positive kvægbesætninger, 2) slagterier i Danmark 3) kødproduktsvirksomheder i Danmark 4) fødevarer - et udvalg, med udgangspunkt i fødevarer spist ved underudbruddene med efterfølgende tilføjelser samt 5) dagligvarebutikker. Rangeringerne blev foretaget dels som et bidrag til at skabe overblik over og konkretisere mistanker til dele af fødevarekæden, dels for at udpege enheder til prøveudtagning til salmonellaundersøgelse på et mere systematisk og fagligt grundlag.

Risikorangeringen var et ad hoc værktøj, som blev udviklet i tilslutning til udbrudseftersporingen. Man prøvede at rangere virksomheder efter produktionsstørrelse, distribution af produkter, resultat af egenkontrol og tidligere salmonella fund og eksportprøver ved salg til Sverige og Finland. På samme måde prøvede man at rangere hvilke husdyrbesætninger, som måtte bedømmes som højrisikobesætninger på kriterier såsom flytninger af husdyr og resultat af salmonella overvågninger. En række udvalgte fødevarer blev tilsvarende rangeret ud fra bl.a. viden om råvarer, tilvirkningsgrad mm.

I situationer hvor der er stor usikkerhed om hvilke produkter og virksomheder, som kan være kilden, så virker den udarbejdede risikorangering som et meget nyttigt redskab, der kan benyttes til bl.a. at prioritere prøveudtagning, præcisere hypoteser og prioritere videre efterforskning. Her er det dog vigtig at være opmærksom på eventuelle fødevarer, som kan være udeladt eller glemt at inkludere i risikorangeringen.

Konklusioner

Der er udført et stort epidemiologisk udredningsarbejde i forbindelse med udbruddet.

Case-control analyserne har ikke kunnet påvise nogen smittekilde, men har dog peget på visse fødevarer som særligt interessante. Dette kan der være mange årsager til, herunder at stu-

dierne ikke har inkluderet den rigtige hypotese, at smitekilden er en ingrediens som indgår i flere produkter (f.eks krydderier), at der ikke er styrke nok i studierne (hvis mange spiser den inkriminerede fødevare og salmonellakontaminationen er lav), m.fl.

I forbindelse med case-control analyserne er det også vigtigt at nævne evt. informationsbias som følge af variation i fødevareproduktion og forhandling, herunder den kendsgerning at eksempelvis en pålægsvare solgt under ét navn (private label) i et supermarked ikke nødvendigvis stammer fra den samme produktionsvirksomhed, da supermarkederne benytter sig af mange forskellige leverandører, og desuden at en fødevarevirksomhed kan producere private labels til flere detailforretninger.

Der blev udarbejdet en risikorangering af besætninger, slagterier, virksomheder, fødevarer og dagligvarebutikker efter en systematisk gennemarbejdet metode, som var blevet diskuteret i bl.a. udbrudsgruppen. Resultaterne af risikorangeringen synes dog ikke at være blevet udnyttet optimalt til prioriteringen af det videre arbejde.

Det er positivt, at SSI har inddraget eksterne eksperter til at foretage en kritisk gennemgang af de anvendte epidemiologiske metoder, som bl.a. førte til anbefalinger vedr. mere systematisk og bedre hypotesegenerering, øgning af størrelsen på case-control studierne samt evt. inkludere spørgsmål om mængde og hyppighed af de spiste fødevarer mm.

Anbefalinger

Selvom der er gjort meget i relation til udbruddet, anbefales det, at der fremover i endnu højere grad lægges vægt på at udnytte data fra den deskriptive epidemiologi (tid, sted, befolkningsgrupper, alders- og kønsfordeling mm). Man burde således benytte disse data i højere grad til at lave en rangering/prioritering af de forskellige hypoteser.

I fremtiden anbefales det at få udnyttet information fra fødevarevirksomheder og detailhandlen endnu bedre, herunder at få indhentet information fra dagligvarekæder med hensyn til salgsdistribution og produktionssteder for kædernes egne mærker i perioder, adgang til salgs- og distributionsstatistik fra centrallager til detailhandel samt adgang til og filformat

for indkøb foretaget med kreditkort (for at forenkle Dankort studierne). Dette kræver dog stor samarbejdsvilje fra virksomheder og detailhandel, som skal være villige til at udlevere sådanne data også udenfor udbrudssituationer, hvilket dog vil være meget nyttigt i forhold til et effektivt udbrudsberedskab.

Det anbefales endvidere, at man forholder sig mere kritisk til antallet af cases og kontroller, der bør indgå i case-control analyserne, og at dette begrundes statistisk, epidemiologisk og ressourcemæssigt.

Risikorangering bør bruges både til prioritering ved epidemiologiske og bakteriologiske analyser, men også til præcisering af hypoteser (eksempelvis svinekød, fjerkræ, oksekød fra højrisiko virksomheder). Specielt ved store udbrud, hvor man ikke umiddelbart finder smitekilden/smittekilderne.

En grundig gennemgang (risikorangering) af ingredienser i de produkter, herunder kødprodukter som fandtes mest sandsynlige, kunne med fordel være foretaget. Det er uklart fra det skriftlige materiale hvilke hypoteser, der har været omkring dette.

Når det viser sig, at det er vanskeligt at påvise kilden, bør man udføre en metodekritik, hvor begrænsningerne ved de forskellige metoder kortlægges, og hvor man analyserer, hvorledes disse kan overkommes, eller hvilke alternative metoder der kan benyttes.

Organisation og samarbejde

Internt samarbejde

Baggrundsinformation og samtaler med repræsentanter fra de tre institutioner repræsenteret i udbrudsgruppen, viser at det faglige samarbejde i udbrudsgruppen generelt har været godt, og at der generelt har været god kommunikation indad i udbrudsgruppen og på tværs af institutionerne. Imidlertid synes organiseringen af udbrudsefterforskningen ikke at have været optimal.

Der syntes at have manglet en strategisk ledelse. Det virker som om, at udbrudsgruppen har fungeret som et fagligt kollokvium og en diskussionsgruppe med sparringspartnere, og i mindre grad som en gruppe hvor overordnede strategier er blevet kommunikeret, og hvor prioriteringer af indsatsen er foretaget.

Der synes at have manglet en systematiseret oversigt over indsamlede data. Der findes eksempelvis ikke jævnligt udarbejdede statusrapporter. Dette kan skyldes manglende resurser, og/eller at sådanne oversigter/statusrapporter ikke er blevet efterspurgt. Der burde jævnligt have været udarbejdet en samlet vurdering af al information om patienter og om bakterieisolater sammen med information fra besætninger og fødevarevirksomheder om produktion, distribution og risikovurderinger af forskellige hypoteser/produkter/producenter/produktionssteder.

Det er under evalueringen blevet påpeget, at der i en række tilfælde ikke synes at være blevet fulgt op på efterspørgsler fra andre deltagende institutioner eller kun i utilstrækkeligt omfang. Hvorvidt dette skyldes manglende lovhjemmel eller anderledes prioritering fra institutionen er ikke klart. I den forbindelse må evalueringsgruppen konstatere, at det er meget svært ud fra det fremlagte materiale at finde tydelig dokumentation for, hvad der nøjagtigt er efterspurgt/aftalt, ligesom der ikke findes materiale, som viser hvilke forespørgsler/aftaler, som evt. ikke er blevet prioriteret og med hvilke begrundelser. Dertil kommer, at enkeltpersonerne i udbrudsgruppen ikke har kompetence til at foretage prioriteringerne i egen og andres institutioner. De omtalte problemer har været forsøgt løst ved, at udbrudsgruppen i flere tilfælde er blevet udvidet med lederne til udbrudsgruppens medarbejdere, men selvom dette har været tilfældet, syntes det ikke i alle tilfælde at have medvirket til, at der blev en ensartet opfattelse af hvilke aktiviteter, som skulle prioriteres.

I en 9 ugers periode i maj- juli 2008 synes ikke at foreligge referater fra møderne i den centrale udbrudsgruppe, og adskillige møder blev aflyst. På dette tidspunkt var udbruddet i fuld udvikling, dvs. et tidspunkt, hvor det er ekstremt vigtigt at udbrudsarbejdet koordineres og dokumenteres optimalt. Derudover mangler referaterne ofte konklusioner, anbefalinger, og arbejdsfordeling af opfølgende arbejde.

Konklusion

Det faglige samarbejde i udbrudsgruppen har været godt, og der har generelt været en god kommunikation indadtil i udbrudsgruppen og på tværs af institutionerne. Imidlertid synes organiseringen af udbrudsefterforskningen ikke at have været optimal, og der syntes at have manglet en strategisk ledelse.

Anbefaling

Ved fremtidige udbrud anbefales det, at der etableres en styringsgruppe med repræsentanter fra de tre involverede institutioner, som fungerer som et ledende led vis-a-vis udbrudsgruppen som fungerer som det operative led. Styringsgruppen bør mødes ved fremtidige udbrud, hvor en umiddelbar kilde ikke hurtigt kan identificeres. Dertil anbefales det, at udbrudsgruppen får en efterforskningsleder med sekretær bistand, som kan koordinere det daglige arbejde, udarbejde statusrapporter og holde kontakten med styringsgruppen.

Referater for alle møder i den centrale udbrudsgruppe bør udarbejdes umiddelbart i forbindelse med møderne. De bør indeholde specifikke konklusioner og "action items" med identifikation af hvem, der forventes at gøre hvad, samt en opfølgning på alle åbne "action items" fra tidligere møder.

Struktureret sammenstilling af den indsamlede information og dokumentering i oversigter er vigtigt og tydeligvis ikke gjort godt nok fortløbende. Det er også yderst vigtigt at få de store informationsmængder dokumenteret på en let tilgængelig måde. Nogle konkrete forslag er:

- Løbende opdaterede hypoteserapporter iht. mål - som inkluderer både epidemiologiske, mikrobiologiske, og miljøundersøgelser (som også inkluderer risikovurdering, sporing af slagtedyr/fersk kød, distribution, mislykkede forsøg etc. - ikke bare opfølgning med prøvetagning) - samt prioritering, videre arbejde og konklusion.
- Systematisk prioritering og opfølgning af indsatsområder. Det bør beskrives, hvad der er foreslået opfølgning på, hvordan der er blevet fulgt op og tjekket af, når det er udført. Evt. med en begrundelse hvorfor dette ikke er fuldført (manglende resurser, manglende myndighed, kan ikke lade sig gøre etc.).

- Administrativ support til dokumentering: Der bør udpeges særskilte dokument/ rapporteringsansvarlige personer, som sørger for opdateringen af oversigter, to-do lister, mødeindkaldelser, referater etc.)

Ekstern kontakt og samarbejde

Dialogen mellem institutionerne og brancherne har været noget svingende. Der er gode eksempler på et tæt samarbejde om enkelte hypoteser med fx mejeribranchen og samarbejde om indhentning af oplysninger fra flere af detailbranchens medlemmer til brug for Dankortundersøgelserne. Men et fremadrettet tættere og mere åbent samarbejde med brancherne overordnet set kan være nøglen til vurdering af de genererede hypoteser ud fra fuldstændige oplysninger.

Det fremgår, at udbrudsgruppen har været i kontakt med aktuelle internationale netværk (eks. ECDC, CRL, EFSA) for at efterspore relevant information og for at undersøge, om andre lande har haft tilsvarende infektioner eller fund i fødevarekæden. Der er dog ikke modtaget positiv feedback.

De tre hovedaktører synes at have koordineret kontakten med medierne på imponerende vis, hvilket har sikret konsistente udtalelser og forebygget uklarhed i den officielle kommunikation (en fælles pressekontakt der gik på omgang fra uge til uge).

4. Samlede overordnede konklusioner

Evalueringspanelet finder det formaliserede samarbejde med dannelse af en central udbrudsgruppen med fast repræsentation fra de tre institutioner yderst relevant og unikt. Der er blevet lavet et imponerende stykke arbejde, og der er udvist stort personligt engagement for fødevarer sikkerhed og folkesundhed fra alle implicerede både SSI, FVST, DTU-FOOD ved denne udbrudsefterforskning, som har gjort stort indtryk på evalueringskomiteen.

Udbrudsefterforskningen har dog manglet en systematiseret oversigt over, hvad der skulle følges op på samt en oversigt over de indsamlede data ved udarbejdelse af jævnlige statusrapporter.

Udbrudsefterforskningen har således manglet en overordnet strategisk ledelse, som har stillet krav om afrapporteringer, og som har prioriteret indsatsen.

5. Samlede overordnede anbefalinger

Under fremtidige udbrudsefterforskninger anbefales det, at der etableres en styringsgruppe med repræsentanter fra de involverede institutioner, som fungerer som et ledende led, og hvor udbrudsgruppen fungerer som det operative led. Til udbrudsgruppen bør der knyttes en efterforskningsleder med sekretær, som kan koordinere det daglige arbejde, udarbejde statusrapporter og holde kontakten med styringsgruppen.

Under fremtidige udbrudsefterforskninger anbefales det, at der udarbejdes en systematiseret oversigt over de indsamlede data samt spor til opfølgning, og at der udarbejdes jævnlige statusrapporter.

Det anbefales endvidere, at kontakt og samarbejde med brancher herunder fødevarevirksomheder og detailhandlen styrkes, eftersom det er vigtigt, at den viden om produktinformation, salgsmønstre mm., som branchen besidder, er kendt af de tre institutioner, således at den kan udnyttes systematisk og omkostningseffektivt i forbindelse med udbrudsefterforskning.

Afslutningsvis skal det nævnes, at det er helt uvist om de foreslåede specifikke og generelle anbefalinger kunne have ført til en opklaring af udbruddet. Det er altid lettere at arbejde systematisk retrospektivt, men ikke desto mindre er det panelets opfattelse, at de observerede konklusioner og anbefalinger kan være nyttige i forhold til et endnu bedre udbrudsberedskab for fødevarebårne infektioner fremover.