Danmarks Tekniske Universitet DTU

STATENS SERUM INSTITUT

SUNDHEDSSTYRELSEN

Miljø- og Fødevareministeriet
Fødevarestyrelsen

Håndbog i opklaring af fødevare- eller vandbårne sygdomsudbrud

Denne håndbog er udarbejdet af

Fødevarestyrelsen
www.fvst.dk
Statens Serum Institut
www.ssi.dk
DTU Fødevareinstituttet
www.food.dtu.dk

Januar 2018

Redaktion:
Miljø- og Fødevareministeriet
Fødevarestyrelsen

Publikation nr.: 2017-28-800-06947
Forside: Fødevarestyrelsen © Miljø- og Fødevareministeriet

Indhold

1.	**Indledning**	**6**
1.1	Baggrund	6
1.2	Forkortelser	6
1.3	Definition af fødevare- eller vandbårne sygdomsudbrud	7
1.4	Myndighedernes ansvar	7
2.	**Opklaring af sygdomsudbrud**	**8**
3.	**Beredskab ved fødevare- eller vandbårne sygdomsudbrud**	**9**
3.1	Fødevareberedskab	9
3.2	Sundhedsberedskab	9
3.3	Miljøområdets beredskab	9
4.	**Samarbejde lokalt, regionalt og nationalt**	**10**
4.1	Lokal og regional udbrudsudredning	10
4.2	Etablering af lokale og regionale netværksgrupper	10
4.3	Den Centrale Udbrudsgruppe (DCUG) – nationalt	10
5.	**Registrering af fødevare- eller vandbårne sygdomsudbrud**	**11**
5.1	Fødevarestyrelsens database over sygdomsanmeldelser (FDS)	11
5.2	Fødevareudbrudsdatabasen (FUD)	11
5.2.1	Praktisk brug af FUD	11
6.	**Ti trin i udbrudsopklaring**	**12**
6.1	Er det et sygdomsudbrud?	12
6.1.1	Undersøg om der er tale om et sygdomsudbrud	12
6.1.2	Start samarbejde op om opklaringsarbejdet – udbrudsgruppe	13
6.2	Hvilken smitte er der tale om?	13
6.2.1	Undersøg smitte eller agens – tag prøver fra patienter	13
6.2.2	Stil en evt. foreløbig diagnose	15
6.3	Hvem er smittet?	16
6.3.1	Definér casen (patienter i udbruddet)	16
6.3.2	Led efter yderligere cases (active case finding)	17
6.3.3	Hold styr på cases – opstil en ”Lineliste”	18
6.4	Er der spor fra patienter og udbrudssted?	18
6.4.1	Interview patienterne for at opstille en hypotese	18
6.4.2	Overvej punkter i interview	18
6.4.3	Tag på tilsyn i virksomheden	20
6.4.4	Tag prøver af fødevarer og produktionsmiljø	20
6.5	Hvordan ser sygdomsudbruddet ud?	21
6.5.1	Afgræns risikopopulationen	22
6.5.2	Tegn en kurve over udbruddets forløb i tid (”epi-kurve”)	22
6.5.3	Afgræns smittetidspunktet	23
6.5.4	Udeluk sekundærtilfælde	24
6.6	Bud på en kilde til sygdomsudbruddet?	24
6.6.1	Formulering af hypoteser	24
6.7	Kan smittekilden bevises?	25
6.7.1	Udfør laboratorieundersøgelser	25
6.7.2	Brug spørgeskemaundersøgelser – analytisk epidemiologi	26
6.7.3	Spor fødevarerne tilbage	26

6.8 Hvordan kan sygdomsudbruddet stoppes? 27
6.9 Hvordan forhindre, at fejlen sker igen? 27
6.10 Hvem skal informeres om sygdomsudbruddet? 27
6.10.1 Indberet til FUD – udbrudsrapport 27
6.10.2 Informer myndigheder og offentlige instanser 28
6.10.3 Informer udenlandske myndigheder og internationale varslingssystemer 28
6.10.4 Send information via meldesystemer indenfor EU 29
6.10.5 Informer borgerne 30

7. Mikrobiologisk opfølgning 31
7.1 Prøver fra patienter 31
7.2 Prøver af fødevarer og produktionsmiljø 31
7.3 Mikrobiologi og typning til at identificere agens 31
7.3.1 Typning som led i udbrudsefterforskning 31
7.3.2 Forskellige metoder til typning 31
7.4 Begrænsninger ved mikrobiologiske undersøgelser 34

8. Kohorte- og case-kontrol undersøgelser, fejlkilder, statistik m.m. 35
8.1 Kohorteundersøgelsen 35
8.1.1 Statistisk analyse af kohorteundersøgelsen 36
8.1.2 Tolkning af kohorteresultater ved statistisk analyse 37
8.2 Case-kontrol undersøgelse 38
8.2.1 Kriterier for kontrolpersoner i case-kontrol undersøgelser 38
8.2.2 Hvor mange personer skal indgå i case-kontrol undersøgelsen? 39
8.2.3 Statistisk analyse af case-kontrol undersøgelsen 39
8.3 Begrænsninger ved analytisk-epidemiologiske undersøgelser 40
8.4 Praktiske forhold ved interview 40
8.5 Statistisk signifikans og kilder til bias og confounding 41
8.5.1 Bias 42
8.5.2 Confounding – sammenblanding af effekter 42

9. Liste over organisationer 43

Bilagsliste:

Bilag 1. **Organisering af udbrudsudredning i Danmark**
Bilag 2. **Udbrudsrapport**
Bilag 3. **Interviewskema forslag**
Bilag 4. **Sygdomsfremkaldene agens**
Bilag 5. **Oversigt over symptomer og diagnoser**
Bilag 6. **Oversigt over årsager til sygdom pga. fødevarer/drikkevand**
Bilag 7. **Eksempel på skema til kohorteundersøgelse**
Bilag 8. **Patientbrev**
Bilag 9. **Vejledning i at tage afføringsprøve**

1. Indledning

1.1 Baggrund

Denne håndbog er rettet til de sundheds-, fødevare- og miljømyndigheder, der arbejder tæt sammen både lokalt og centralt for at opklare sygdomsudbrud, der skyldes fødevarer eller vand.

Håndbogen skal fungere som et fælles opslagsværk, der kan guide og ensrette udbrudshåndteringen i Danmark. Håndbogen beskriver de enkelte trin i opklaringsarbejdet og præsenterer de epidemiologiske metoder, som bør spille en central rolle i opklaringen af fødevare- og vandbårne udbrud.

Håndbogen dækker både fødevarebårne og vandbårne sygdomsudbrud, selvom vandbårne sygdomsudbrud er sjældne i Danmark. Tidligt i et udbrudsforløb kan det af og til være uklart, om det er vand eller fødevarer, der er kilde til sygdommen. Herudover er der ofte et betydeligt overlap både i forhold til agens og aktører.

Bilagene til håndbogen indeholder mere tekniske beskrivelser og informationer.

Håndbogen er udarbejdet i et samarbejde mellem Statens Serum Institut (SSI), Danmarks Tekniske Universitet (DTU), Fødevareinstituttet, og Fødevarestyrelsen (FVST).

Håndbogen erstatter ”Vejledning i opklaring af fødevare- og vandbårne sygdomsudbrud, marts 2002”.

1.2 Forkortelser

FDS	Fødevarestyrelsens database over sygdomssager
DCUG	Den Centrale Udbrudsgruppe
DTU, Fødevareinstituttet	Danmarks Tekniske Universitet, Fødevareinstituttet
ECCP	EU Kommissionens kontaktpunkt for RASFF
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (EU's agentur for smitsomme sygdomme, Stockholm, Sverige)
EFSA	European Food Safety Authority (EU's agentur for fødevaresikkerhed, Parma, Italien)
EPIS	Epidemic Intelligence Information System, drevet af ECDC
ERFA	Grupper til erfaringsudveksling
EWRS	Early Warning and Response System
FBE	Fødevareberedskabsenheden i Fødevarestyrelsen
FE	Fødevareenhed i Fødevarestyrelsen
FUD	Fødevareudbrudsdatabasen
FVST	Fødevarestyrelsen
IHR	International Health Regulations (WHO)
Infosan	WHOs internationale meldesystem for fødevarekriser
iRASFF	Database og interface til dannelse af notifikationer i RASFF
KMA	Klinisk mikrobiologisk afdeling
MST	Miljøstyrelsen
NCP	Nationalt kontaktpunkt for RASFF
PFGE	Pulsed-field Gel Electrophoresis
RASFF	Rapid Alert System for Food and Feed
SSI	Statens Serum Institut
SST	Sundhedsstyrelsen
STPS	Styrelsen for Patientsikkerhed (de tidligere embedslæger)
TESSy	The European Surveillance System
WGS	Helgenom sekventering (Whole Genome Sequencing)

1.3 Definition af fødevare- eller vandbårne sygdomsudbrud

Et fødevare- eller vandbåret sygdomsudbrud kan defineres som:

- To eller flere sygdomstilfælde, som mistænkes for at have en fælles kilde (fødevare eller vand), eller
- et antal sygdomstilfælde, som klart overskrider det, man ville forvente (det endemiske niveau) indenfor et område i et begrænset tidsrum.

Definitionen af et udbrud kan findes i bl.a. zoonosedirektivet[1] og i WHO´s International Health Regulation.

Fødevarebårne sygdomsudbrud kan grupperes på flere måder. I denne håndbog inddeles efter, hvor udbredt udbruddet er:

- **Husstandsudbrud**: To eller flere sygdomstilfælde opstået i en husstand (privat hjem). De syge har samme adresse. Kilden er typisk et enkelt (hjemmelavet) måltid.
- **Lokalt eller regionalt udbrud**: Sygdomsudbrud, hvor patienterne overvejende bor i det samme lokalområde eller i samme region af landet. Typisk udbrud, der udgår fra et bestemt spisested eller fra en lokal producent eller distributør af fødevarer. En vigtig undergruppe er de **nosokomielle** udbrud, hvor sygdomstilfældene opstår på et sygehus eller en lignende institution.
- **Nationalt udbrud**: Sygdomsudbrud, hvor patienterne er bosat i forskellige regioner. Opstår fx hvis en kontamineret fødevare har været solgt i en landsdækkende supermarkedskæde.
- **Internationale udbrud:** Flere lande har patienter. Det kan skyldes, at en kontamineret fødevare er solgt i flere lande, eller at turister fra flere lande bliver syge efter rejse til en destination, hvor udbruddet foregår, fx på et stort turisthotel.

1.4 Myndighedernes ansvar

Ansvaret for lovgivning og opfølgning på et fødevare- eller vandbåret sygdomsudbrud er delt mellem to ministerier:

- Miljø- og Fødevareministeriet (fødevarebårne udbrud og vandbårne udbrud).
- Sundheds- og Ældreministeriet (generelle sundhedsmæssige forhold, smitsomme sygdomme).

Det danske drikkevand produceres og distribueres i overvejende grad inden for den samme kommune. Det er derfor sjældent, at vandbårne udbrud først bliver registreret hos Miljøstyrelsen (MST) eller Sundhedsstyrelsen (SST), men derimod som oftest af de decentrale myndigheder, fx Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS), kommunen eller vandværket.

[1] *Direktiv 2003/99/EC, artikel 2*

2. Opklaring af sygdomsudbrud

Formålet med at opklare et sygdomsudbrud er at identificere kilden til udbruddet, stoppe udbruddet samt undgå og forebygge, at flere mennesker bliver syge. Herudover ønsker man at beskrive udbruddets omfang og alvor og at informere om det.

Sygdomsudbrud er uforudsigelige i forhold til, hvornår og hvor de finder sted, og man kender ikke omfanget af et udbrud fra starten. Opklaringsarbejdet kan være et kapløb mod tiden under stort pres, og ofte arbejder mange aktører sammen om opklaringen. Ofte vil det være nødvendigt at træffe foranstaltninger på et datagrundlag, der ikke er komplet, og hvor det på tidspunktet ikke er muligt at udføre ideelle studier. Feltarbejde er en vigtig del af udbrudsarbejdet for at indsamle information, og opklaringsarbejdet bidrager ofte til ny viden om fx fødevaresikkerhed.

Myndighederne overvåger og håndterer løbende signaler på udbrud, fx hændelser eller tegn på, at der kan være et udbrud i gang. Udbrudssignaler kan opfanges via de formelle systemer, fx hvis et laboratorium observerer en stigning i antal rapporterede patienter med en bestemt salmonellatype, eller via uformelle henvendelser fra fx privatpersoner eller medier. En del af udredningen ligger derfor i at undersøge, hvilke af de mange signaler der reelt udgør et udbrud.

Spørgsmålet om, hvornår myndighederne skal reagere ved et sygdomsudbrud, kan være flydende. I nogle tilfælde kan enkelte sygdomstilfælde være tilstrækkeligt til at iværksætte et opklaringsarbejde:

- Hvis sygdommen, fx kolera, ikke er endemisk i Danmark,
- hvis det endemiske niveau er meget lavt, fx ved infektion med STEC 0157 eller botulisme,
- for at fastslå om det i virkeligheden drejer sig om et sygdomsudbrud,
- hvis sygdommen er meget alvorlig, fx botulisme, og det er afgørende at stoppe videre spredning, eller
- hvis andre forhold af stor sundhedsmæssig, forvaltningsmæssig, økonomisk, juridisk eller principiel betydning taler for at sætte et opklaringsarbejde i gang.

Ved opklaring af et udbrud anvendes mange forskellige metoder – epidemiologiske, mikrobiologiske, molekylærbiologiske og kliniske metoder samt inspektioner og prøveudtagning på produktionssteder mv. Metoderne anvendes ofte parallelt for at belyse årsag og sammenhæng samt afprøve hypoteser om en smittekilde.

3. Beredskab ved fødevare- eller vandbårne sygdomsudbrud

Nationalt beredskab dækker de forpligtelser, som offentlige myndigheder har til at planlægge og træffe foranstaltninger med henblik på at opretholde samfundets funktioner ved ulykker og katastrofer, herunder krigshandlinger[2], men også ved fødevare- og vandbårne sygdomsudbrud.

Beredskabet i Danmark er baseret på fem principper:

1. **Sektoransvarsprincippet:** Den myndighed, der har ansvar for en opgave til daglig, bevarer dette ansvar under en større ulykke eller katastrofe.
2. **Lighedsprincippe**t: De daglige procedurer og ansvarsforhold anvendes i videst muligt omfang også i krisestyringssystemet.
3. **Nærhedsprincippet**: Beredskabsopgaver bør løses så tæt på borgerne, som muligt, og dermed på det lavest egnede, relevante organisatoriske niveau.
4. **Samarbejdsprincippet:** Alle myndigheder har et selvstændigt ansvar for at samarbejde og koordinere med andre myndigheder.
5. **Handlingsprincippet:** Man må hellere etablere et lidt for højt niveau af beredskab, selv på baggrund af uklare eller ufuldstændige informationer, end et utilstrækkeligt beredskab. Man kan altid hurtigt ændre på niveauet af beredskab i nedadgående retning for at undgå spild af ressourcer.

Håndteringen af fødevare- og vandbårne sygdomsudbrud varetages decentralt af kommunerne, regionerne, FVST og STPS.
På nationalt niveau håndteres udbrud af SSI, FVST og DTU, Fødevareinstituttet. Andre myndigheder bliver inddraget, hvis der skønnes behov for det i den konkrete situation. Se også bilag 1 ”Organisering af udbrudsudredning i Danmark”. Området er reguleret af regler og vejledninger fra FVST, SST, STPS og MST.

3.1 Fødevareberedskab

På fødevareområdet indeholder Fødevareloven[3] bestemmelser om, at ministeren ved større katastrofer, hvor fødevarer i større områder bliver kemisk eller mikrobiologisk kontaminerede kan forbyde salg af fødevarer fra bestemte områder samt fastsætte regler og bestemmelser for at sikre den mest fordelagtige anvendelse af fødevarerne. Ifølge EU fødevareforordningen[4] må fødevarer ikke være farlige (sundhedsskadelige eller uegnede til konsum), og myndighederne kan træffe de nødvendige tiltag for at begrænse markedsføring af fødevarer, hvis der er grund til at mistænke fødevaren for at være farlig.

3.2 Sundhedsberedskab

Rammen for sundhedsberedskabet står i Sundhedsloven[5]. Et velfungerende samlet sundhedsberedskab med tilstrækkelige laboratoriefaciliteter samt de nødvendige vacciner og medicin er en væsentlig forudsætning for bl.a. bekæmpelse af epidemier. Hver enkelt region har ansvar for at have de nødvendige lokale laboratoriefaciliteter og for at dimensionere lægemiddelberedskabet, så det kan tilpasses de konkrete behov ved større ulykker, katastrofer m.v. SSI indgår som et led i de centrale myndigheders beredskab, ud over at være referencelaboratorium for de lokale laboratorier.

3.3 Miljøområdets beredskab

På miljøområdet er det kommunernes ansvar at sikre drikkevandskvaliteten. Kommunen skal i medfør af Beredskabsloven[6] udarbejde beredskabsplaner og kan følge MST´s vejledning om planlægning af beredskab for den kommunale vandforsyning. Vejledningen indeholder retningslinjer for, hvilke foranstaltninger det lokale beredskab kan træffe på vandforsyningsområdet for at sikre tilstrækkelig vandforsyning af god kvalitet under ekstraordinære forhold. Bedømmelsen af, om vandet er farligt[7], sker efter drøftelse med STPS.

---

[2] *Jf. beredskabsloven, § 24*
[3] *Fødevareloven §§ 5 og 59*
[4] *Fødevareforordning 178/2002, artikel 14*
[5] *Sundhedsloven, kapitel 65*
[6] *Beredskabsloven, § 27*
[7] *Jf. Vandforsyningsloven, § 62, stk. 5 i og Vejledning om håndtering af de mikrobiologiske drikkevandsparametre. Kap. 3.2.4 handler om beredskab ved forureningssager*

4. Samarbejde lokalt, regionalt og nationalt

4.1 Lokal og regional udbrudsudredning

De fleste fødevarebårne udbrud er relateret til et lokalområde eller en mindre del af en region. Disse udbrud udredes af Fødevarestyrelsens fødevareenheder (FE) i samarbejde med Fødevarestyrelsens fødevareberedskabsenhed (FBE) samt i et formaliseret samarbejde med Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS).

For at lette udbrudsarbejdet i fødevareenhederne samt sikre ensartethed og koordination regionalt og på landsplan er der i hver FE udpeget en udbruds- og beredskabskoordinator med erfaring i bl.a. udredning af fødevarebårne sygdomsudbrud. Koordinatorerne mødes ugentligt med FBE for at udveksle informationer om igangværende udbrud og erfaringer fra udredningsarbejdet.

4.2 Etablering af lokale og regionale netværksgrupper

I udredningen af lokale og regionale fødevarebårne udbrud kan det være nødvendigt at samarbejde med andre aktører fra sundhedsvæsenet, og ved vandbårne udbrud også med kommunen, vandforsyningen og evt. et laboratorium, der kan foretage vandanalyser.

Det er vigtigt, at de involverede parter kender hinandens roller og funktioner, inden der opstår en akut udbrudssituation. Derfor bør der forebyggende etableres et lokalt samarbejde i netværksgrupper mellem FE, STPS, klinisk mikrobiologisk afdeling (KMA) og kommunen og med regelmæssige, fx halvårlige, møder i gruppen. Netværksgruppen skal sikre et højt informationsniveau og et tæt samarbejde i udbrudssituationen.

Netværksgruppen bør beskrive retningslinjerne for samarbejdet og rollefordelingen i udbrudssituationer. Ofte vil det være fastlagt hvilke myndigheder, der varetager den enkelte opgave. Fx skal fødevaremyndighederne sikre relevante prøver af fødevarer, og sundhedsmyndigheden skal sikre prøver fra patienter. Hver aktør har ansvar for at informere sin egen organisation. Andre opgaver, fx pressekontakt, kan udføres af flere parter. Det er vigtigt at aftale, hvem der gør hvad, for at undgå misforståelser.

Fødevareenhedens udbruds- og beredskabskoordinatorer indgår i disse netværksgrupper og har en central rolle i opbygning og vedligeholdelse af grupperne.

4.3 Den Centrale Udbrudsgruppe (DCUG) – nationalt

SSI, FVST og DTU, Fødevareinstituttet, indgår i et tæt samarbejde om den nationale overvågning og opklaring af eventuelle fødevare- eller vandbårne sygdomsudbrud. Samarbejdet er formaliseret i Den Centrale Udbrudsgruppe (DCUG) med faste repræsentanter fra de nævnte institutioner. Gruppen mødes ugentligt og overvåger løbende forekomsten af humane mave-tarminfektioner og sammenholder disse oplysninger med viden om forekomst af relevante agens i fødevarer og i husdyrproduktion.

Gruppen arbejder på centralt nationalt niveau og koordinerer opklaringen af sygdomsudbrud, der er:

- Regionalt eller nationalt udbredt,
- internationalt orienteret,
- særligt komplicerede,
- særligt alvorlige, eller
- udbrud, der af anden årsag må forventes at give politisk, pressemæssig eller branchemæssig opmærksomhed.

DCUG og de enkelte institutioner kan yde bistand til FE ved udredning af lokale udbrud for at sikre en effektiv, tværfaglig og koordineret indsats gennem hurtig kommunikation og etablering af samarbejdsrelationer.

5. Registrering af fødevare- eller vandbårne sygdomsudbrud

5.1 Fødevarestyrelsens database over sygdomsanmeldelser (FDS)

Fødevareenhederne modtager mange signaler og henvendelser fra både virksomheder, borgere og sundhedsmyndigheder om sygdomssager med mistanke til en bestemt fødevare som kilde. FVST registrerer henvendelserne i en database, som kun er tilgængelig for FE og FBE. Adgang til databasen kræver oprettelse som bruger af systemet.

Det er ikke alle enkeltstående signaler og henvendelser, der er sygdomsudbrud, men de kan ved sammenligning vise sig at være et sygdomsudbrud, som skal udredes. Registrering af henvendelserne er derfor en vigtig del af den lokale overvågning.
Udbrud eller sager, der undersøges som et udbrud, skal også registreres med data i Fødevareudbrudsdatabasen (FUD).

5.2 Fødevareudbrudsdatabasen (FUD)

Fødevareudbrudsdatabasen er en dansk database til at registrere fødevare- og vandbårne sygdomsudbrud. FUD blev oprettet i 2005 og er tilgængelig online med adgang for relevant fagligt personale hos FE, FVST, KMA, SSI, SST, STPS og DTU, Fødevareinstituttet. Adgang til FUD kræver, at man er oprettet som bruger og har fået tildelt et personligt password.

Alle fødevare- eller vandbårne udbrud skal løbende registreres i FUD. Databasen giver et billede af, hvor mange og hvilke typer af udbrud, der forekommer i Danmark, og hvordan udbruddene bliver efterforsket. Den løbende registrering giver også et overblik over den aktuelle situation og mulighed for at sammenkæde udbrud flere forskellige steder i landet. Se også afsnit 6.10.1 ”Indberet til FUD – udbrudsrapport”.

Data fra FUD bliver hvert år offentliggjort i rapporten *Annual Report on Zoonoses in Denmark* og afrapporteres til EFSA til brug i bl.a. *European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks.*

5.2.1 Praktisk brug af FUD

Sygdomsudbrud skal registreres i FUD tidligt i udbrudsfasen. Man kan registrere erkendte udbrud, men også mistanker om udbrud for at varsko kolleger om et muligt problem. Når man har registreret et udbrud, kan man løbende tilføje information.
En ny sag med et udbrud får automatisk tildelt et FUD nummer ved registrering i databasen.
Typisk vil den person, der konstaterer, at der kan være tale om et udbrud, oprette en udbrudssag i FUD. Rent teknisk er det muligt for alle systemets brugere at redigere i alle åbne sager i FUD.

Det er et konkret skøn, hvornår en udbrudsmistanke er alvorlig nok til, at udbruddet skal registreres i FUD. Generelt skal en udbrudsmistanke, hvor der udredes videre med en indledende undersøgelse, registreres i FUD. Mindre udbrud, fx familieudbrud, skal også registreres.

Uanset om udbruddet bliver registreret i FUD, skal man altid i hele forløbet fra den første mistanke om et udbrud sikre sig, at alle informationer, handlinger og resultater af handlingerne bliver registreret og samlet.

Når et udbrud er færdigefterforsket, skal man afrapportere ved at opdatere de relevante felter i FUD, vedhæfte relevante dokumenter og lukke sagen. Det gælder også selvom, der kun har været et mindre arbejde med udbruddet, eller hvis det forblev ved en mistanke, eller mistanken ikke var reel.

Sagerne i FUD skal indeholde alle relevante oplysninger samt en konklusion på udredningen, så snart efterforskningen er afsluttet, og udbruddet er overstået. Det sikrer, at andre udbrudsefterforskere har nem adgang til informationerne og skaber overblik over udbrud i Danmark.

Ved større udbrud anbefales det at vedhæfte eller uploade forskelligt materiale til sagen i FUD, fx en udbrudsrapport (Bilag 2), en grundig beskrivelse af udbruddets forløb, detaljer fra laboratorieundersøgelser, en epidemikurve eller en oversigt over resultater af analytiske epidemiologiske undersøgelser samt de anvendte spørgeskemaer. Se også afsnit 6.10.1 ”Indberet til FUD – udbrudsrapport”.

6. Ti trin i udbrudsopklaring

Arbejdet med at opklare et sygdomsudbrud pga. fødevarer eller vand kan med god vilje sammenlignes med en politiopklaring. Der skal handles hurtigt, hvis ”forbryderen” stadig er på fri fod, eller kilden til sygdom stadig gør folk syge. Der skal også handles hurtigt for at finde tekniske spor, fx fødevarer der endnu ikke er spist, og tale med ”vidnerne”, fx patienter eller køkkenpersonale, mens de kan huske, hvad der er foregået.

Da der skal handles hurtigt, og processen nogle gange er kompleks og svær at overskue, kan det være en hjælp at se opklaringsarbejdet som 10 trin, hvor man besvarer disse spørgsmål:

1. **Er det et sygdomsudbrud?**
2. **Hvilken smitte er der tale om?**
3. **Hvem er smittet?**
4. **Er der spor fra patienter og udbrudssted?**
5. **Hvordan ser sygdomsudbruddet ud?**
6. **Bud på en kilde til sygdomsudbruddet?**
7. **Kan smittekilden bevises?**
8. **Hvordan kan sygdomsudbruddet stoppes?**
9. **Hvordan forhindres det, at fejlen sker igen?**
10. **Hvem skal informeres om udbruddet?**

Hvert trin beskrives nærmere i afsnit 6.1-6.10. I praksis vil nogle af trinene foregå samtidigt, og rækkefølgen vil variere.

6.1 Er det et sygdomsudbrud?

Start med at undersøge, om der er tale om et sygdomsudbrud og start et samarbejde op om opklaring af udbruddet.

6.1.1 Undersøg om der er tale om et sygdomsudbrud

En udbrudsopklaring starter som regel med et signal eller en henvendelse, som må undersøges nøjere, da langt fra alle mistanker om udbrud er begrundede. Alle henvendelser med mistanke om fødevare- eller vandbåren sygdom skal tages alvorligt, da det kan være starten på et større udbrud. Sagen skal følges op så hurtigt som muligt, så mistanken hurtigt kan be- eller afkræftes.

Når enkeltpersoner henvender sig til myndighederne med mistanke om, at de er blevet syge af fødevarer eller vand, er de ikke nødvendigvis klar over, om de er en del af et sygdomsudbrud. Det er vigtigt at afklare, om flere personer er blevet syge samtidigt med samme symptomer. Hvis der er kendskab til andre syge, kan det være en god idé at kontakte dem.

Anmelderen af en sygdomssag kan ofte have en forudfattet mening om, at sygdommen skyldes én bestemt fødevare eller vand. Måske oplyser den pågældende person, at han eller hun ikke har spist andet (i dagevis) end netop den mistænkte fødevare. En selektiv hukommelse er ikke usædvanlig ved henvendelser om mistanke om fødevarebåren sygdom. Mistanke om, at sygdom skyldes en bestemt eksponering, kan tit afvises med det samme, fordi det ikke passer med inkubationsperioden. Fx hvis patienten mener at være blevet syg af at spise på en særlig restaurant få timer før, at sygdommen startede.

Under samtalen er det vigtigt at afklare:

- Hvad vedkommende har indtaget den pågældende dag og inden for de seneste par døgn,
- hvornår de første symptomer er startet (symptomdebut), og
- hvilke symptomer, det drejer sig om.

Det er også væsentligt at få klarhed over, om sygdommen kan skyldes andre eksponeringer end fødevarer. Det er derfor vigtigt at spørge ind til fx:

- Udlandsrejser,
- kontakt til dyr,
- hvorvidt personen har været ude at bade (i svømmehal eller friluftsbad),
- om der kendes til andre syge med tilknytning til sted eller hændelse, og
- brug af medicin, alkohol, stress, overspisning, eller underliggende sygdomme der også kan give symptomer på en mave-tarm infektion.

Brug evt. bilag 3 Interviewskema forslag.

Hvis personen ikke allerede har afleveret en afføringsprøve hos sin læge, skal vedkommende opfordres til snarest at gøre det. Eventuelle rester af mistænkte fødevarer skal gemmes til eventuel senere analyse.

Efter grundige interviews med de syge og evt. personale, samt ud fra viden om smittekilder og smitteveje kan eventuelle årsagssammenhænge vurderes fagligt. På den baggrund kan det afklares, om der er tale om et sygdomsudbrud, og om der er behov for mere efterforskning.

Typning af bakterier er en stor hjælp til at be- eller afkræfte, om der er tale om et sygdomsudbrud. Hvis fx DNA undersøgelser af isolater fra patienter viser, at de fleste isolater tilhører samme eller tæt beslægtede clustre, vil det i mange tilfælde understøtte mistanken om, at sygdomstilfældene har en fælles kilde.

6.1.2 Start samarbejde op om opklaringsarbejdet – udbrudsgruppe

Når det er bekræftet, at der er tale om et udbrud, skal efterforskningen i gang hurtigst muligt. Ved større udbrud kan der være brug for at nedsætte en gruppe af relevante personer til efterforskningen, mens små udbrud ofte kan varetages af en enkelt person. Det er en god idé at udpege en leder, der kan styre gruppens arbejde. Et godt samarbejde mellem de involverede aktører er en vigtig parameter for succes. Tanken bag de lokale netværksgrupper er netop, at de forskellige aktører får et tillidsfuldt forhold til hinanden inden, sygdomsudbruddet opstår. Se også afsnit 4.2 ”Etablering af lokale og regionale netværksgrupper”.

DCUG´en spiller en vigtig rolle i alle store udbrud og har kompetence til at nedsætte ekspertgrupper i konkrete udbrudssituationer. Se også afsnit 4.3 ”Den Centrale Udbrudsgruppe (DCUG) – nationalt”.

6.2 Hvilken smitte er der tale om?

Undersøg hvilken smitte eller agens, der er tale om, og stil en diagnose (en ætiologisk diagnose).

Kendskab til ætiologien gør det muligt at udelukke patienter med tilsvarende symptomer, men som skyldes andre mikroorganismer eller stoffer. Oplysninger for sådanne personer vil være vildledende i udredningen. I en risikopopulation, hvor der samtidig optræder akut gastroenteritis af andre årsager, kan det derfor være aktuelt at udelukke patienter, som ikke har en laboratorieverificeret diagnose.

6.2.1 Undersøg smitte eller agens – tag prøver fra patienter

For at stille en diagnose er det vigtigt at forsøge at få prøver fra udvalgte patienter, som er repræsentative for udbruddet med hensyn til sygdomsdebut, kliniske manifestationer og varighed af sygdommen. De kliniske symptomer ved fødevarebårne sygdomme er sjældent så specifikke, at man alene ud fra symptomerne kan afgøre, hvilken mikroorganisme der er årsag til sygdommen. Se også bilag 5 ”Oversigt over symptomer og diagnoser”.

Som regel udføres diagnostik af mave-tarminfektioner på de regionale klinisk mikrobiologiske afdelinger på landets hospitaler. Ved et sygdomsudbrud bliver de syge opfordret til hurtigst muligt at gå til deres egen læge og bede om at få analyseret en afføringsprøve. Ved prøvetagning er det vigtigt at markere, at prøven er taget som led i udredning af et udbrud. Man kan fx skrive oplysninger om udbruddet på rekvisitionen, så det er lettere at finde prøven og resultatet senere. Prøvesvaret går elektronisk til patientens praktiserende læge.

Det er vigtigt, at lægen bliver orienteret, hvis der er mistanke til specifikke sygdomsfremkaldende organismer, da det ikke er rutine at undersøge for alle agens i de kliniske mikrobiologiske laboratorier. Fx er det ikke altid rutine ved mikrobiologiske laboratorier at undersøge afføringsprøver for sporedannende bakterier, fx *Bacillus cereus* og *Clostridium perfringens*. Disse analyser må derfor rekvireres specielt.

Flere laboratorier kan identificere norovirus med PCR-teknik i prøver fra mennesker, men dette sker ikke rutinemæssigt på alle laboratorier. Ved mistanke om norovirus er det ikke nødvendigt at undersøge prøver fra alle syge personer, men der bør være taget prøver fra minimum 5-6 personer.

Virusisolater, bakterieisolater eller prøvemateriale til nærmere typebestemmelse kan indsendes til SSI, men det sker ikke automatisk. Laboratoriet skal derfor informeres om det. Se mere om subtypning i afsnit 7.3. ”Mikrobiologi og typning til at identificere agens”.

Ved akut udredning af fødevare- og vandbårne **punktkildeudbrud** er det i særlige situationer muligt at uddele prøverør direkte til de sygdomsramte for hurtig indsendelse og subtypning af fæcesprøver på SSI. Se tekstboksen om akut prøvetagning fra patienter.

PUNKTKILDEUDBRUD – AKUT PRØVETAGNING FRA PATIENTER

Ved akut udredning af fødevare- og vandbårne punktkildeudbrud er det i særlige situationer muligt at uddele prøverør direkte til de syge, som derefter sender fæcesprøverne direkte til SSI.

Fordele ved akut prøvetagning

- Hurtig diagnostik. Det er ofte for tidskrævende, hvis patienten først skal til egen læge for at få taget en prøve, der skal over KMA og derefter til SSI, og ofte får patienten det ikke gjort.
- SSI har en bred diagnostik, som sikrer, at prøverne bliver testet med det samme både for virus, bakterier og evt. parasitter.
- Man sikrer prøvemateriale til subtypning, som foregår på SSI. KMA typer normalt ikke, og subtypningen giver mulighed for både at kæde patienter sammen og sammenkæde patienter med en bestemt smittekilde.

Procedure for akut prøvetagning

- Kontakt SSI for at aftale indsamling af prøver. Tag kontakt via repræsentanterne i DCUG, som videreformidler til laboratorierne på SSI.
- FE og/eller felt-epidemiologer fra SSI kan uddele prøvetagningsglas direkte til patienter, fx ved besøg på en virksomhed med, hvor der er syge fra kantinen, eller ved at besøge patienter i hjemmet.
- Sæt en blank label på prøvetagningsglasset til patientens navn, CPR nummer og prøvedato.
- FE bør have prøvetagningsglas, svarkuverter og returpakkelabels på lager og tage det med, når de ”rykker ud” til udbrud. Materialerne kan fås ved kontakt til SSI.
- Prøvetagnings-kittet består af:
    - To prøvetagningsglas (med blank label) per person inklusiv to forsendelsesrør.
    - Patientbrev der beskriver proceduren. Se bilag 8.
    - Vejledning til afføringsprøve. Se bilag 9.
    - Foret SSI svarkuvert inklusiv returpakkelabel.
- Mærk prøverne med navn, fx restaurantens eller virksomhedens navn, og meddel det til SSI, så det er nemt at have overblik over indkomne prøver.
- Resultatet af prøven går i kopisvar til patientens egen læge, og patienten bliver bedt om at henvende sig til egen læge for rådgivning eller behandling.
- STPS og KMA skal være orienteret ved et lokalt udbrud.
- Opstil evt. en liste med navn og firma/evt. afdeling på de patienter, der har fået prøverør udleveret. Så kan man holde øje med indkomne prøver.

Fund af en patogen mikroorganisme i prøver fra patienter er et vigtigt spor i den videre efterforskning. Ved at sammenligne en mikroorganisme fra patienter med tilsvarende mikroorganismer fra mistænkte kilder ved hjælp af fænotypiske og genotypiske egenskaber, bl.a. DNA-analyser, kan man bekræfte, sandsynliggøre eller afkræfte en mulig sammenhæng.

6.2.2 Stil en evt. foreløbig diagnose

Laboratorieundersøgelser tager ofte flere dage, og nærmere undersøgelser af bakterieisolater tager yderligere tid. Mens der ventes på laboratorieresultater, skal der arbejdes på en foreløbig diagnose ud fra de kliniske oplysninger, så opklaringsarbejdet ikke bliver forsinket. Se bilag 5 ”Oversigt over symptomer og diagnoser”. En foreløbig diagnose kan også støttes af andre oplysninger, fx indtagelse af en speciel type mad, eller brug af en speciel tilberedningsmåde, som erfaringsmæssigt kan være knyttet til et bestemt agens.

Ofte er det nødvendigt undervejs at revurdere foreløbige hypoteser, der er dannet tidligt i opklaringsarbejdet, når nye informationer dukker op. Det kan også være nødvendigt straks at iværksætte tiltag for at standse eller reducere et udbrud på baggrund af de foreløbige hypoteser, selv om den endelige årsag til udbruddet ikke er identificeret.

Mange sygdomsfremkaldende mikroorganismer eller stoffer er knyttet til specielle risikofaktorer og årsagsforhold. Ud fra den viden kan man opstille hypoteser om, hvilke fødevarer, smittemåder, hygiejnesvigt eller tilberednings- og serveringsmåder, der er involveret i udbruddet.

Ud fra tidspunktet for patientens sygdomsdebut og inkubationstiden for det mistænkte agens kan man regne sig tilbage til det omtrentlige tidsrum, hvor smitten må være sket.

I dette stadium af opklaringsarbejdet kan man i bedste fald skelne mellem følgende sygdomsgrupper:

Bakterielle forgiftninger (madforgiftning): Sygdomme med en kort inkubationstid (under 8 timer) og kort varighed (under 2 dage). Sædvanligvis karakteriseret ved opkast eller diarré som dominerende symptom i starten, sjældent med feber. Symptomerne skyldes, at der er dannet toxin i fødevaren eller vandet.
Agens*: Staphylococcus aureus* og *Bacillus cereus* samt visse typer af *Clostridium perfringens* (inkubationstid vil her være moderat 12-36 timer). Botulisme (*Clostridium botulinum*) skiller sig ud ved typiske neurologiske manifestationer og længere inkubationstid (ofte over 12 timer).

Bakterielle tarminfektioner: Sygdomme med moderat til lang inkubationstid (dage), som regel af flere dages varighed. Sædvanligvis karakteriseret ved diarré som dominerende symptom, ikke sjældent med feber.
Eksempler på agens*: Salmonella* (non-tyfoid), *Campylobacter* og *Yersinia enterocolitica*. Infektion med *Clostridium perfringens* er karakteriseret ved kortere varighed (under 48 timer) end de øvrige, og en kort inkubationstid (8-12 timer).

Viral gastroenteritis: Virus, som sædvanligvis giver fødevarebåren sygdom, er calicivirus (norovirus og sapovirus). Inkubationstiden er sædvanligvis 1½ døgn (1-2 dage) med en sygdomsvarighed på 1-3 dage. Ud over opkast og mavesmerter forekommer ofte diarré, og der er moderat eller ingen feber. Sekundærtilfælde er almindeligt forekommende. Det er muligt med nogen grad af sikkerhed at stille diagnosen viral gastroenteritis på baggrund af de såkaldte Kaplan-kriterier. Se tekstboksen nedenfor om Kaplan-kriterier.

Hepatitis A virus har en inkubationstid på 2-6 uger (sædvanligvis 4 uger), med varighed af flere uger. De vigtigste symptomer er feber, kvalme og sygdomsfølelse efterfulgt af gulsot efter nogle dage. Diarré er sjælden, dog kan der ofte forekomme mørkfarvning af urin og lys afføring. Sekundærtilfælde er almindeligt forekommende.

Parasitære infektioner: Giardiasis (*Giardia lamblia*) giver langvarig diarré og mavesmerter efter en inkubationstid på 1-2 uger. Sekundærtilfælde er almindeligt forekommende. Cryptosporidiose (*Cryptosporidium*) medfører diarré og mavesmerter, som varer dage til uger og med en inkubationstid på 1-10 dage. Sekundærtilfælde er almindeligt forekommende. Amøbedysenteri viser sig ved blodig diarré, mavesmerter og feber, der varer uger til måneder efter en inkubationstid på 2-4 uger. Sekundærtilfælde ses sjældent.

Infektioner med blodforgiftning: Sygdomme karakteriseret ved stærkt påvirket almen tilstand, ofte med hjernepåvirkning. Høj, ofte svingende feber.
Eksempler på agens*: Listeria monocytogenes*, flere salmonellatyper fx *Salmonella Typhi*, *Salmonella Dublin* samt en række andre bakterier.

Specielle forgiftninger: Diagnosticeres lettest ved, at patienterne har spist en speciel type mad, fx giftige svampe, fisk (histamin) eller forgiftning pga. et kemisk stof, fx et tilsætningsstof (mononatriumglutamat, sødestoffer), cucurbitacin (bitre squash) eller pesticid. Ved lektin-forgiftning har patienterne spist bønner og andre bælgfrugter, der ikke er tilstrækkeligt udblødte eller tilberedte, eller rå hyldebær.

KAPLAN-KRITERIER FOR GENKENDELSE AF SYGDOMSUDBRUD FORÅRSAGET AF CALICIVIRUS (NOROVIRUS OG SAPOVIRUS)

1. Opkastning hos mere end 50 % af de syge i udbruddet
2. Gennemsnitlig sygdomsvarighed er 12-60 timer
3. Evt. afføringsprøver er negative for sygdomsfremkaldende bakterier
4. Inkubationstiden for alle syge er 15-77 timer, sædvanligvis 24-48 timer
5. Nogle gange konstateres også person-til-person smitte

6.3 Hvem er smittet?

Definér casen, brug den til at tælle cases, find evt. flere cases (”active case-finding”) og hold styr på cases i sygdomsudbruddet.

6.3.1 Definér casen (patienter i udbruddet)

En case definition er en kort beskrivelse af, hvilke patienter der skal tælles med i det konkrete sygdomsudbrud (dvs. er ’cases’ i udbruddet). Man skelner mellem patienter (syge mennesker oftest med en diagnose) og cases (de patienter, der er en del af et givet udbrud).

En case definition indeholder næsten altid referencer til de tre begreber: TID, STED og PERSON. Hvornår skal man have været syg, hvor henne og med hvilke symptomer eller diagnose for at kunne være en del af udbruddet?

En case-definition definerer altså hvilke fælles kriterier, som en case (patient) skal opfylde for at indgå som en del af sygdomsudbruddet. Det kan fx være et kriterium, at casen er positiv for det agens, som har været årsag til udbruddet, eller have det symptombillede, som er forbundet med agens. Symptomdebut skal være indenfor en vis periode af tid, evt. forbundet til et geografisk sted, og casen skal evt. ikke have været i udlandet i perioden før symptomdebut. Case-definitionen kan ændres undervejs, når man opnår ny viden, fx mere detaljerede typningsresultater.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at ikke alle ophobninger af mikrobiologiske diagnoser har en fælles kilde. En mistanke undersøges nærmere ved at udarbejde en midlertidig case-definition. Dernæst undersøger man, om forekomsten af personer, der opfylder denne case-definition, er højere, end man kan forvente ud fra baggrundssygelighed og kendte sæsonvariationer. Det bør også undersøges, om der er tale om en evt. laboratoriefejl. Det vil sige, hvor sikker er laboratoriets diagnose.

EKSEMPLER PÅ CASE-DEFINITIONER

En bekræftet case: En person med fx laboratoriekonfirmeret *Salmonella* O:4,5,12;H:i:i eller *S*. Typhimurium MLVAxxxx /STyyyy i Danmark fra [første debutdato/laboratoriemodtagedato] og frem.

En mulig case: En person med laboratoriekonfirmeret *Salmonella* O:4,5,12;H:i:i eller *S*. Typhimurium i Danmark fra [første debutdato/laboratoriemodtagedato] og frem, hvor MLVA /ST typning afventes.

En case: En person, der i tiden fra [dato] til [dato] har spist et måltid på Restaurant X, og som indenfor 6 til 72 timer efter besøget fik diarré, opkastninger, feber og mavesmerter.

Der er i princippet to scenarier eller måder at definere en case på ved sygdomsudbrud:

En eksisterende mikrobiologisk diagnose. Hvis udbrudsmistanken er opstået, fordi der er konstateret en ophobning af infektioner med, fx *Shigella sonnei*, diagnosticeret i et eller flere mikrobiologiske laboratorier, er det ofte lettere at definere en case og afklare, om der er tale om et udbrud. Det er naturligt at undersøge, om antallet af syge er steget i forhold til samme periode året før og i forhold til de nærmest foregående uger. Det er også vigtigt hurtigt at afklare, om sygdomstilfældene kan være erhvervet i udlandet, eller om der er oplagte fælles eksponeringer, fx om mange eller alle de syge har deltaget i samme måltid, besøgt den samme restaurant eller lignende.

Ingen mikrobiologisk diagnose. Når en mistanke om et udbrud anmeldes til FE eller STPS, er der ofte ikke en sikker mikrobiologisk diagnose i de første dage. Case definitionen baseres da på andre kendte kriterier, fx sted eller begivenhed og symptomer. Hvis flertallet af de anmeldte sygdomstilfælde i case definitionen har besøgt en bestemt restaurant i en given periode, vil det styrke mistanken til denne restaurant. Hvis mange af de syge gæster imidlertid er blevet syge allerede inden, de forlader restauranten, og nogle først bliver syge meget senere efter restaurantbesøget, må mistanken genovervejes.

I visse tilfælde kan det være nyttigt at overveje sygdomsrisikoen ved eksponering, fx besøg på restauranten, for at vurdere, om risikoen er højere end den normale forekomst i området. Det kan gøres ved at dividere antallet af kendte sygdomstilfælde, hvor der er mistanke til restauranten, med det samlede antal besøgende på restauranten i den pågældende periode. STPS, læger og den lokale KMA kan informere om en evt. ændring i baggrundshyppigheden af mavetarminfektioner.

6.3.2 Led efter yderligere cases (active case finding)

Myndighederne får kun meldinger om en mindre andel af de personer, der er blevet syge, via meldesystemer eller andre kilder. Det skyldes, at:

- Ikke alle henvender sig til myndigheder, restaurant eller salgssted for fødevaren med oplysninger om sygdom og mistanke til fødevarer eller vand.
- Mange personer med fødevarebårne infektionssygdomme eller forgiftninger ikke søger læge og ofte heller ikke har behov for det.
- Lægen ikke altid tager prøve til mikrobiologisk undersøgelse.
- Laboratoriet ikke altid påviser det udløsende agens i prøven, og det er ofte først, når der er påvist agens, at patienten bliver registreret i meldesystemet.
- Lægen eller laboratoriet undlader at anmelde sygdomstilfældet til STPS og/eller SSI.

Under opklaring af udbruddet kan det være nødvendigt at opspore patienter, som ikke allerede er opdaget eller registreret for at:

- Opnå et mere nøjagtigt mål for udbruddets størrelse og udbredelse.
- Afgrænse risikopopulationen.
- Komme i kontakt med flere patienter for at opnå et tilstrækkeligt antal personer i det videre opklaringsarbejde, fx i interviewundersøgelser.

I nogle udbrudssituationer vil man derfor med fordel kunne benytte såkaldt *active case finding* (opsporing af patienter). Man kan fx:

- Spørge de registrerede cases, om de kender andre personer med lignende sygdomssymptomer.
- Henvende sig skriftlig eller telefonisk til medlemmer i risikopopulationen med udgangspunkt i fx gæstelister (fra selskaber, hoteller og lignende), bookingsystemet hos en restaurant, deltagerlister (fra rejseselskaber, idrætsstævner, spejderlejre og lignende) eller kunderegistre.
- Spørge laboratorier eller hospitalsafdelinger, om de har set syge, der kunne være cases.
- Undersøge eksisterende patientprøver mere grundigt.
- Type bakterieisolater fra patienter. Se mere i afsnit 7.3. ”Mikrobiologi og typning til at identificere agens.”
- Tage kontakt til FBE, SSI og med et hurtigt kig i FUD afklare, om der har været anmeldt og konstateret lignende sygdomstilfælde i andre regioner.

- Ved et punktkildeudbrud, som et naturligt led i undersøgelsen, forsøge at afklare, hvem der er cases, fx gennem en spørgeskemaundersøgelse eller ved at kontakte andre gæster eller selskaber, der har besøgt eller fået mad fra samme sted.
- Opfordre cases til at henvende sig – gennem hjemmesider, i lokalpresse, lokalradio, andre massemedier, sociale medier og lignende.

6.3.3 Hold styr på cases – opstil en ”Lineliste”

Det er helt centralt i ethvert sygdomsudbrud, at man skal holde godt styr på de fundne cases i udbruddet ved at føre en præcis liste over cases/patienter i udbruddet. En sådan liste betegnes *Linelisten* (af det engelske ”line”). Det er en liste, fx i Excel, hvor hver case har et nummer og én linje med vigtige oplysninger, fx navn, alder, bopæl, diagnose og oplysninger fra interview med patienten. Oplysningerne er vigtige for opklaringsarbejdet.

6.4 Er der spor fra patienter og udbrudssted?

Indsamling af spor er et vigtigt led i opklaringsarbejdet. Det kan gøres gennem interview med patienter, inspektion af virksomheden eller køkkenet, samt udtagning af prøver af fødevarer og i produktionen.

6.4.1 Interview patienterne for at opstille en hypotese

Et vigtigt led i opklaringsarbejdet er interview af en serie af patienter i udbruddet for at finde eventuelle fælles faktorer og afklare eksponeringer i inkubationsperioden. Disse interview kan danne baggrund for en hypotese om kilden til udbruddet (et hypotesedannende interview). Denne form for hypotesedannende interview adskiller sig fra et analytisk epidemiologisk studie. Se afsnit 8. ”Kohorte- og case-kontrol undersøgelser, fejlkilder, statistik m.m.”

Patienter i et udbrud har ofte været eksponeret for en fælles smittekilde i løbet af inkubationsperioden for sygdommen. Det kan være faktorer som:

- En enkelt kontamineret føde- eller drikkevare, et måltid, et arrangement eller en begivenhed.
- En række forskellige fødevarer med en fælles smittebærende komponent og fra en fælles kilde, fx samme besætning, slagteri eller grossist.
- En række fødevarer produceret eller tilberedt i samme smittebærende miljø, fx samme butik, butikskæde, restaurant eller virksomhed.
- En række fødevarer håndteret eller forurenet af samme smittebærende person.

I nationale udbrud er det meget sjældent, at én enkelt faktor vil skille sig ud. I lokale udbrud kan interviews ofte hurtigt afsløre en sammenhæng mellem udbruddet og en bestemt restaurant, et storkøkken eller en begivenhed, fx et sportsstævne eller en koncert.

Det hypotesedannende interview i en udbrudssag omfatter kun få patienter og kan gennemføres både som et struktureret åbent interview, som en blanding af det åbne og det lukkede interview, eller som et interview, hvor der systematisk udspørges om en lang række eksponeringer.

Hypotesedannende interviews udføres oftest som telefoninterview og sjældnere ved personlig kontakt.

Ved det åbne interview udspørger man efter en disposition, og patientens eller respondentens svar skrives i fri tekst eller optages.

Ved et lukket interview er hver enkelt eksponering af fødevare eller vand anført ved navn, og intervieweren kan afkrydse svaret som „Ja“, „Nej“, „Usikker“, evt. suppleret med mængdeangivelser og/eller fri tekst, fx om sted for indkøb af varen m.m. Det lukkede skema aktiverer ofte hukommelsen omkring de specifikke eksponeringer og giver respondenten færre uvedkommende associationer. Det øger kvaliteten af svarene og giver mere ensartede data.

Fordelen ved en åben interviewform er, at det ikke lægger snævre begrænsninger. Hvor man med en lukket interviewform kan risikere at overse risikofaktorer, hvis man spørger for snævert ind til eksponeringer.

6.4.2 Overvej punkter i interview

Ved nationale udbrud er det normalt SSI, der foretager de hypotesedannende interview ved brug af omfattende patogenspecifikke spørgeskemaer.

Et hypotesedannende interview kan omfatte disse hovedpunkter:

Personlige og demografiske data

- Navn, køn, alder, evt. CPR-nummer, adresse, telefonnummer, erhverv, tilladelse til videregivelse af information og til at blive kontaktet igen.
- Dato for interview, navn på interviewer.

Kliniske oplysninger

- Dato (evt. tidspunkt) for start af sygdom samt varighed.
- Symptomer (type og varighed) og komplikationer.
- Kontakt med læge og hospitalisering.
- Evt. prøvetagning, herunder hvilket laboratorium er prøven sendt til, og hvad er den undersøgt for.
- Underliggende sygdom, inklusiv kroniske tarmsygdomme og lignende, som giver usikkerhed i forhold til den eksakte start af sygdom i forbindelse med udbruddet.

Kostanamnese – oplysninger om indtag af mad og drikkevarer
Der bør indhentes detaljerede oplysninger om patientens indtag af mad og drikkevarer (herunder drikkevand), og hvor varerne er købt henne i inkubationsperioden. Som regel begrænser det sig tidsmæssigt til de sidste tre dage inden sygdomsdebut, hvis der er tale om infektioner med tarmpatogene organismer, herunder virus. Ved bakterielle toksinforgiftninger (undtaget botulisme) begrænser det sig til det sidste døgn, før sygdommen startede.

Spørgsmål vedrørende de mest oplagte produkter og risikomåltider bør være lukkede, men der bør også være mulighed for at registrere patienternes egne opfattelser og uventede eksponeringer. Det skal registreres, om patienten tilhører en befolkningsgruppe med særlige kostpræferencer, og fx ikke spiser svinekød, er vegetar eller veganer.

Man bør også registrere eventuel risikoadfærd, fx om patienten har smagt, spist eller drukket følgende:

- Råt eller delvis råt kød inkl. fjerkræ.
- Ikke gennemstegt hakket kød.
- Rå eller delvis rå æg, samt produkter heraf.
- Røgede og saltede kødprodukter.
- Grillmåltider.
- Upasteuriseret mælk eller oste heraf.
- Utilstrækkelig opvarmet eller genopvarmet mad.
- Mad fra buffet.
- Rå, importerede grøntsager.
- Spirer.
- Vand fra egen boring eller brønd, fx på sommerhusophold, lejr eller ferie.
- Vand med afvigende lugt eller smag.
- Ubehandlet overfladevand.

Eksponering for andre faktorer, fx

- Udlandsrejse (hvor og hvornår, evt. andre syge m.v.).
- Deltagelse i offentligt eller privat arrangement, fx familiefest, lejr eller stævne.
- Besøg på restaurant.
- Kontakt med dyr herunder kæledyr og deres foder, bondegårdsbesøg eller lignende.
- Kontakt med andre personer med tilsvarende sygdomssymptomer.
- Kontakter i daginstitution, plejehjem, hospitaler, m.v.

Data om patienters indkøb (Dankort/kundekort-metoden)
I særlige udbrudsudredninger benytter man oplysninger fra supermarkeder om patienternes indkøb via gennemgang af elektroniske boner. Denne metode har været brugt med succes i udbrud, hvor patienterne har købt ind i den samme supermarkedskæde eller i flere kæder med samme varesortiment. Det kan være en hjælp, hvis de interviewede fx har glemt, at de har spist en bestemt vare, fx en helt speciel slags tomater eller en særlig type spegepølse.

I praksis kontakter man patient-familierne og spørger om lov til at indhente oplysninger om deres indkøb med Dankort eller kundekort i ugerne inden sygdommen. Familien fremsender oplysninger om Dankort eller kundekortnummer og en udskrift fra Netbank af de beløb, der er købt for på de enkelte datoer i de enkelte butikker. Med assistance fra supermarkederne/kæderne finder man de relevante beløb/dato/kort i det centrale computersystem og dermed den samme information, som står på kassebonen. Ud fra kassebonerne leder man efter relevante varer, der går igen i flere familier eller patienters indkøb, og som måske kan være kilde til udbruddet.

Se et eksempel på brug af metoden i denne artikel: "Outbreak of Salmonella Strathcona caused by datterino tomatoes, Denmark, 2011".[8]

6.4.3 Tag på tilsyn i virksomheden

Hvis en fødevarevirksomhed eller en bestemt fødevare er mistænkt for at være involveret i et sygdomsudbrud, er et tilsyn i virksomheden og/eller analyse af prøver af de mistænkte fødevarer fra virksomheden eller fra private hjem væsentlige elementer i opklaringsarbejdet. Opfølgningen i virksomheden bør ske så hurtigt som muligt. Dels for at sikre relevante oplysninger og prøver, og dels for at stoppe uheldige rutiner, der kan betyde flere syge.

FE evt. i samarbejde med SSI skal vurdere, om der er behov for afføringsprøver fra virksomhedens personale, og hvorvidt personalet skal deltage i en spørgeskemaundersøgelse (kohorteundersøgelse), hvor der bl.a. spørges ind til, hvilke fødevarer de har håndteret og evt. spist, om de har taget rester med hjem, og om de har eller har haft sygdom i familien eller kontakt til andre syge.

Ved mistanke til en specifik fødevare kan det være en hjælp at udarbejde en oversigt over fødevarens håndtering og for hvert trin beskrive, hvem der har håndteret varen og i hvilket lokale, hvordan varen reelt er håndteret i praksis, temperatur- og tidsforhold, brug af redskaber og maskiner, samt andre relevante oplysninger. For at få et retvisende billede og opdage eventuelle fejl i håndteringen kan det være nyttigt at stå ved siden af personalet ved fremstilling af tilsvarende produkter. Det viser sig nogle gange, at personalet har nogle uhensigtsmæssige arbejdsrutiner, som de ikke selv tænker over.

På baggrund af besøget i virksomheden, analyser mv. foretages en vurdering af, om der er eller har været en sundhedsmæssig risiko forbundet med håndteringen:

- Er det muligt, at der er tilført patogener under håndtering?
- Var der evt. patogener i råvaren, ingredienser eller i en modtaget færdigvare?
- Kan eventuelle patogener vokse i varen?
- Har der været fejl i gennemførelsen af processer, der skulle begrænse udvikling eller helt eliminere eventuelle patogener?

På baggrund af oplysningerne vurderer FE, om fødevarelovgivningen er overholdt eller, om der straks skal iværksættes tiltag for at undgå flere syge. Det kan være fx mindre ændringer i virksomhedens håndtering af fødevaren, tilbagekaldelse af varen fra forbrugerne eller midlertidigt produktions- og/eller markedsføringsforbud.

6.4.4 Tag prøver af fødevarer og produktionsmiljø

Efter en gennemgang af fødevarevirksomheden vurderer FE/den tilsynsførende om og i givet fald hvilke prøver af fødevarer og prøver fra produktionsmiljøet, det er relevante at udtage. Der kan være behov for at udtage prøver på forskellige trin i opklaringsarbejdet. Se afsnit 7. "Mikrobiologisk opfølgning."

Ved prøveudtagningen gennemgår FE virksomhedens lokaler inkl. lagerlokaler som køle- og frostfaciliteter og lignende for at finde relevante prøver af fødevarer, råvarer og/eller miljøsvaberprøver. Se oversigten "Hvilke prøver kan være relevante" i tekstboksen nedenfor.

Det er vigtigt at sikre, at relevante prøver ikke går tabt og at opbevare prøverne hensigtsmæssigt indtil undersøgelsen. I visse tilfælde er det vigtigt at få undersøgt fødevarerne hurtigt, fx kan *Clostridium perfringens* uddø ved køle- eller frostlagring. Det vil betyde, at bakterien kun kan påvises ved direkte mikroskopi og ikke dyrkes og kvantificeres.

[8] *Müller L et al: "Outbreak of Salmonella Strathcona caused by datterino tomatoes, Denmark, 2011" Epidemiology & Infection, 144(13):2802-2811; 2016.*

Husk at bede laboratoriet om at gemme rester af det indsamlede prøvemateriale, fx ved nedfrysning. Det er hensigtsmæssigt at gemme noget af prøvematerialet ved de indledende undersøgelser, da der ofte er usikkerhed om årsagen til sygdom. Hvis der senere dukker nye oplysninger op, som kan indikere andre agens, er der behov for yderligere undersøgelser af rester af prøvematerialet.

Ved udtagning af prøver skal samtlige oplysninger om prøven registreres, herunder:

Hvor prøven er udtaget, fx kølerum, affaldsspand.
Temperaturforhold – mål temperatur af fødevaren og/eller omgivelser.
Evt. risiko for forurening fra andre fødevarer eller genstande.
Andre relevante forhold, fx åbnet pakning.

Prøven skal beskrives grundigt, så analyseresultatet kan vurderes fagligt korrekt. Prøver af råvarer eller emballerede varer skal identificeres entydigt og med sporbarhedsoplysninger (lot nummer, produktionsvirksomhed, nettovægt, pakkedato, bedst før dato m.v.), så varen kan spores tilbage. Billeder af evt. emballage, den fulde mærkning og kopi af medfølgende dokumenter er nyttige som dokumentation.

Hvis der tages en prøve fra en åben pakning, eller prøven består af en åben pakning, skal det overvejes, om det er muligt at få en prøve af en uåbnet pakning fra samme parti. Kontakt evt. en leverandør eller købsstedet for at finde en uåbnet pakning af varen fra samme parti. Ved et analyseresultat baseret på materiale fra en åben pakning kan der nemlig sås tvivl om, hvorvidt prøvematerialet var kontamineret oprindeligt i pakningen inden åbning. Tilsvarende er det vanskeligt alene på baggrund af et positivt analyseresultat fra en åben pakning at kræve en eventuel tilbagetrækning eller tilbagekaldelse af partiet.

HVILKE PRØVER KAN VÆRE RELEVANTE?

Eksempler på prøver af fødevarer
- Rester fra et måltid fra et privat hjem eller en restaurant
- Fødevarer, der mistænkes ud fra de epidemiologiske undersøgelser
- Fødevarer, man erfaringsmæssigt forbinder med de pågældende patogener
- Fødevarer, hvor der er mulighed for overlevelse eller vækst af patogener
- Råvarer og ingredienser, der har været brugt til produktion af de mistænkte fødevarer

Eksempler på prøver i produktionsmiljøet
- Produktberørende overflader, fx arbejdsborde, håndtag, udstyr
- Steder der er svære at rengøre, fx maskindele, hjørner, samlinger og afløb

6.5 Hvordan ser sygdomsudbruddet ud?

Al efterforskning af et udbrud starter med at beskrive, hvad der er sket, hvornår og hvor det skete, og hvem der blev ramt (deskriptiv epidemiologi). Ved at karakterisere udbruddet ud fra bl.a. patienternes alder, køn, geografisk fordeling og sygdomsdebut afgrænser man den sygdomsramte population (risikopopulationen), identificerer risikogrupper og opstiller hypoteser om smittekilden.

Det kan være nyttigt at systematisere data i tabeller, føre lister over patienter (se afsnit 6.3.3 ”Hold styr på cases – opstil en Lineliste”) eller lave diagrammer for at belyse spørgsmålene: Er der noget, som er fælles for patienterne, fx spisevaner eller indkøbsmønstre? Er der en reel ophobning af patienter i fx aldersgrupper, erhvervsgrupper, geografiske områder, tidsrum og lignende?

6.5.1 Afgræns risikopopulationen

Risikopopulationen skal identificeres tidligt i opklaringsarbejdet for at finde årsagerne til udbruddet, så man kan standse eller begrænse udbruddet. Hvad er specielt for denne gruppe? Hvad har de været eksponeret for, som andre ikke har?

Udbruddet kan have et større omfang, end man umiddelbart får indtryk af. En ophobning af tilfælde med diarré blandt gæster på en restaurant kan fx senere vise sig at være en del af et større udbrud, som omfatter en hel kommune. Derfor skal man også danne sig et billede af, hvor udbredt de relevante symptomer er i populationen omkring udbrudsstedet. Denne information kan hentes fra FBE, STPS eller SSI, fx ved hjælp af sygefraværsstatistik i skoler, børneinstitutioner eller større arbejdspladser i kommunen, eller ved aktiv opsporing af patienter. Se afsnit 6.3.2 ”Led efter yderligere cases”.

I forbindelse med udbrud fra drikkevand, er de forbrugere, der forsynes med forurenet drikkevand fra en bestemt boring eller et bestemt vandværk, den population, der udgør risikopopulationen.

6.5.2 Tegn en kurve over udbruddets forløb i tid (”epi-kurve”)

Udbruddets forløb i tid kan beskrives ved hjælp af en epi-kurve. Epi-kurver viser fordelingen af patienter over tid, og dermed hvorvidt der er tale om en kontinuerlig smittekilde, en punktkilde eller person-til-person smitte. Se henholdsvis figur 1,2 og 3 nedenfor.

Epi-kurven er et søjlediagram, hvor hver enkelt patient afmærkes på en tidsakse med tidspunktet for, hvornår sygdommen startede. Andre hændelser, som kan have betydning for udbruddet, fx tidsrummet hvor mistænkte fødevarer blev konsumeret eller solgt, kan med fordel afmærkes på samme tidsakse for at give et overblik over hændelsesforløbet og som baggrund for hypoteser om årsag.

Kontinuerlig smittekilde: Hvis den kontaminerede fødevare bliver spist over længere tid, fx en fødevare med lang holdbarhed, vil nye patienter dukke op over flere dage eller uger, indtil smittekilden er elimineret, eller smittevejene brudt. Se figur 1.

Figur 1. Fordeling af patienter over tid ved kontinuerlig kilde.

Punktkilde: Et punktudbrud er, når en smittekilde er virksom i et begrænset tidsrum, fx et enkelt måltid eller en fødevare med kort holdbarhed. Nye patienter optræder over få dage (ved infektionssygdomme) eller nogle få timer (ved forgiftninger). Se figur 2.

Figur 2. Fordeling af patienter over tid ved punktkilde.

Person-til-person-smitte: Er karakteriseret ved, at et enkelt eller to sygdomstilfælde over tid vokser til større og større grupper af patienter. Typisk ser man flere smittede i samme familie, omgangskreds eller arbejdsplads. Se figur 3.

Figur 3. Fordeling af patienter over tid ved person-til-person smitte.

6.5.3 Afgræns smittetidspunktet

Ved punktkildeudbrud kan man ved hjælp af epidemikurven afgrænse det tidspunkt, hvor smitten sandsynligvis fandt sted, hvis inkubationstiden for den aktuelle sygdom er kendt eller kan antages. Der er flere fremgangsmåder, og den bedste metode i praksis kan udledes fra figur 2. Man tager udgangspunkt i medianværdien for patienternes sygdomsdebut (her: time 6) og afgrænser et interval bagud i tid ved hjælp af maksimums- og minimumsværdierne for inkubationstiden – i det omfang den er kendt fra faglitteraturen for pågældende agens. Smittetidspunktet vil ofte ligge indenfor dette tidsinterval.

6.5.4 Udeluk sekundærtilfælde

Under udbrud med fødevarebårne infektionssygdomme kan der optræde sekundære tilfælde, hvor patienter ikke selv har indtaget den fødevare, som forårsagede udbruddet, men er blevet smittet af patienter fra udbruddet. Smitten kan ske direkte fra person til person ved fækal-oral smitte eller indirekte ved, at patienterne i udbruddet spreder agens til nye fødevarer eller til miljøet.

Sekundære tilfælde ses ofte ved virusudbrud og kan vanskeliggøre tolkning af epi-kurven, fordi smittekilden fejlagtigt ser ud til at have været virksom over længere tid.

I de fleste tilfælde er det relevant at undersøge de sekundære tilfælde, da de kan have betydning for opklaring af udbruddet. Dels kan de sekundære tilfælde være blevet eksponeret for smitte ved fx at have spist rester af den samme mad i en anden sammenhæng. De kan fx være i familie med køkkenpersonale, der har taget rester med hjem. Dels kan det i særlige tilfælde være relevant at indhente afføringsprøver fra sekundært smittede, fx hvis der ikke foreligger andre prøver.

Omvendt kan sekundære tilfælde forkludre påvisning af den oprindelige smittekilde, fordi kostanamnesen fra sådanne patienter kan være vildledende. Patienter, som mistænkes for at være sekundære tilfælde, må derfor udskilles fra den videre efterforskning. I udbrud med flere syge i en husstand er det fx en god tommelfingerregel kun at interviewe den første person fra hver husstand, som viste symptomer på sygdommen, og udelade personer med senere sygdomsdebut. Det gælder imidlertid ikke, hvis de efterfølgende sygdomstilfælde debuterer med et tidsinterval, som er mindre end den korteste inkubationstid for sygdommen. Hvis fx to eller flere familiemedlemmer bliver syge i løbet af få timer, skyldes det sandsynligvis ikke sekundær smitte.

6.6 Bud på en kilde til sygdomsudbruddet?

Når der er samlet op på alle de tilgængelige oplysninger om et sygdomsudbrud, skal der formuleres én eller flere kvalificerede hypoteser med et bud på smittekilden.

6.6.1 Formulering af hypoteser

Formulering af hypoteser er en helt central del i opklaringen af et sygdomsudbrud. Med ´hypotese´ forstås her en nogenlunde præcist formuleret formodning om, hvad der er kilden til udbruddet. Formulering af hypoteser bygger typisk på laboratorieundersøgelser, inspektioner eller tilsyn, interview med patienter, kliniske oplysninger, viden om tidligere udbrud og meldinger om udbrud i udlandet.

Med én eller flere gode hypoteser kan man afgrænse de videre undersøgelser, og en god hypotese er ofte en betingelse for at få udbytte af en såkaldt analytisk epidemiologisk undersøgelse. Se afsnit 8. ”Kohorte- og case-kontrol undersøgelser, fejlkilder, statistik m.m.”.

Hypotesen kan dannes ud fra fx disse oplysninger:

- **Karakterisering af udbruddet – ”person-tid-sted”** (den deskriptive epidemiologi, se afsnit 6.5 ”Hvordan ser sygdomsudbruddet ud?”).
  Eksempler: Spredte sygdomstilfælde pga. en usædvanlig salmonellatype gennem en længere periode og over store dele af landet kan pege på en fødevare med lang holdbarhed, og som samtidig distribueres bredt.
  Et sygdomsudbrud med flest kvinder kan lede tanken hen på kontaminerede grøntsager snarere end kontaminerede kødprodukter, eller kan måske relateres til et håndboldstævne for kvinder.
  Ved et udbrud, der næsten udelukkende rammer spædbørn, vil man tænke på produkter fremstillet specielt til denne aldersgruppe.
  Kendskab til lokale egnsretter og kostpræferencer kan have betydning, når der dannes hypoteser ved geografisk afgrænsede udbrud.

- **Viden om agens – den ætiologiske diagnose**. Præcis viden om hvilket agens, der forårsager sygdommen.
  Eksempler: Bilag 6 ”Oversigt over årsager til sygdom pga. fødevarer eller vand” giver eksempler på organismer, som typisk er associeret med specifikke kilder – med forbehold for, at der hele tiden kommer ny viden på området, ofte gennem udbrudsundersøgelser. Eksemplerne i bilaget er således ikke udtømmende. Ofte må man supplere med aktuelle oplysninger fra DCUG samt fra danske og udenlandske referencelaboratorier, som kan bidrage med viden om tidligere fund både fund fra dyr, fødevarer, miljø og i befolkningen samt typemæssig karakterisering af den mikroorganisme, som er årsag til udbruddet.

Ved større (landsdækkende) udbrud bør man også kigge uden for Danmarks grænser og via SSI kontakte epidemiologer eller referencelaboratorier i andre lande. Ad den vej kan man evt. opklare, om der er tilsvarende udbrud i gang i andre lande, eller skaffe viden om agens i udlandet.
FBE kan via Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) og Infosan undersøge, om der har været tilsvarende sager i udlandet med tilbagekaldelse af fødevarer eller specifik mistanke til en fødevare.

- **Tilsyn på virksomheder,** hvor de mistænkte fødevarer er produceret, forarbejdet, tilberedt eller serveret, samt vurdering af egenkontrolprogrammer.
  Eksempler: Viden om hygiejnefejl, resultater fra tidligere tilsyn, temperaturmålinger m.m.
  Kendskab til specielle hygiejniske og produktionsmæssige forhold i lokale virksomheder er af stor betydning ved geografisk afgrænsede udbrud.
  Tilsyn med vandforsyningsanlæg kan afsløre eventuelle fejl ved boringer, behandlingsanlæg m.v. med risiko for forurening af drikkevand.
  Kendskab til sårbare punkter eller mangler i et vandforsyningssystem, fx ledningsarbejde og reparationer, borerørsforsegling, luftindtag, pumper, beholder- og ledningstæthed.

- **Laboratorieundersøgelser** af madrester, råvarer, vand, produktionsmiljø m.v. med standardparametre for hygiejnisk kvalitet og eventuel forekomst af patogener eller toksiner. Tidligt i opklaringsarbejdet skal man sikre sig prøvemateriale fra fødevarer og patienter, så vigtige spor ikke går tabt.
  Det er vigtigt ikke blot at lede efter selve patogenet. Hvis agens findes i lav koncentration, eller der fx er tale om følsomme bakterier som *Shigella spp,* kan undersøgelser for indikatorbakterier, fx coliforme bakterier, fortælle, om der er sket en kontaminering.
  I nogle udbrud er der stor uklarhed om smittekilde. Det kan da være en fordel at vente med større laboratorieundersøgelser, til hypotesen er rimelig afgrænset, eller der evt. foreligger resultater fra en analytisk epidemiologisk undersøgelse. Derefter kan analyserne på laboratoriet målrettes.

- **Oplysninger fra både syge og raske enkeltpersoner** om indtag af fødevarer, besøg på restauranter m.v., deltagelse i begivenheder som sportsstævner og receptioner, patienters indbyrdes personlige kontakter, rejser samt underliggende sygdom og andre risikofaktorer. Erfaringen viser, at patienternes egen mistanke undertiden relaterer sig til det seneste måltid, før de blev syge, eller det seneste besøg på restaurant eller grillbar. Ofte vil patienternes hukommelse også være præget af omtale i medierne og dermed være forudindtaget overfor særlige fødevaregrupper.

- **Oplysninger fra eller evt. prøvetagning fra personer, der producerer, tilbereder eller serverer mad**. Hvis et udbrud er associeret med fx en bestemt restaurant eller kantine, kan det være en fordel at interviewe udvalgte af personalet og restauratøren enkeltvis for at afdække de faktiske forhold. Hvis én af de ansatte i virksomheden viser positivt fund af udbrudsstammen, kan det være udtryk for, at personen er blevet smittet samtidig med de øvrige personer i udbruddet. Alternativt kan denne person være smittebærer (evt. uden symptomer) og direkte kilde til udbruddet, eller have syge familiemedlemmer, som indirekte årsag til udbruddet (kan ses i fx norovirusudbrud).

- **Generel viden om fødevarehygiejne** og om forekomst og overlevelse af agens i fødevarer, dyr, miljø og i befolkningen, samt viden om fødevarer, herunder om sammensætning, tilberedning osv.

6.7 Kan smittekilden bevises?

Når der er opstillet en hypotese, skal hypotesen efterprøves, og smittekilderne skal identificeres. Man kan be- eller afvise hypotesen om smittekilden ved hjælp af **laboratoriemetoder** (mikrobiologi), **analytisk epidemiologi** (spørgeskema), og/eller **tilbagesporing** (trace-back) af maden.

Ved en formel afprøvning af hypoteser bør man – om muligt – bruge både laboratoriemetoder og metoder fra den analytiske epidemiologi. I den vellykkede udbrudsundersøgelse er der overensstemmelse mellem resultaterne fra disse metoder. Nogle gange er det også muligt at bruge andre metoder, herunder tilbagesporing af fødevarer og viden om fødevarers distributionsmønster.

6.7.1 Udfør laboratorieundersøgelser

Man kan bevise en hypotese ved at sammenligne mikrobiologiske fund fra patienter (cases) med prøver fra fødevarer eller fra produktionsmiljøet. Det forudsætter, at prøverne er indsamlet korrekt, resultatet er stringent, og kræver normalt sammenlignende typningsundersøgelser med molekylærbiologiske metoder.

Laboratorierne bruger i stigende grad direkte sekventering af fund af virus og bakterier, herunder helgenomsekventering (WGS). Typningsmetoder omtales nærmere i afsnit 7.3.1 ”Typning som led i udbrudsefterforskning”.

6.7.2 Brug spørgeskemaundersøgelser – analytisk epidemiologi

Spørgeskemaundersøgelser (analytisk epidemiologisk undersøgelse) gør det muligt at teste hypotesen og identificere smittekilden uafhængigt af laboratorieundersøgelser. Hvor det er relevant, bør man sætte spørgeskemaundersøgelser i gang hurtigt og samtidigt med laboratorieanalyser og andet opklaringsarbejde.

Spørgeskemaerne bør følge de samme principper, som omtalt i afsnit 6.4.2. ”Overvej punkter i interview”. Spørgeskemaer i analytisk epidemiologiske studier bør indeholde lukkede spørgsmål for at sikre kvalitet, stringens og analyserbarhed i bearbejdningen af data. Se bilag 7. ”Eksempel på skema til kohorteundersøgelse”. I et hypotesedannende interview, som nævnt i afsnit 6.4.1, er det derimod i orden at indsamle nogle oplysninger gennem fri tekst.

Spørgsmålene bør begrænses til at omhandle hypoteserne for den sandsynlige smittekilde. I de sjældne tilfælde, hvor der end ikke foreligger relativt brede hypoteser, kan en analytisk undersøgelse alligevel gøre det muligt at identificere smittekilden ved hjælp af et bredt anlagt spørgeskema. I dette tilfælde er der dog risiko for, at man ikke fanger årsagen, fordi de ”helt rigtige” spørgsmål ikke blev stillet, eller at nogle irrelevante sammenhænge dukker op på grund af metodemæssige problemer eller statistiske tilfældigheder.

Læs om forskellige aspekter ved design, gennemførelse og analyse af analytisk-epidemiologiske undersøgelser i afsnit 8 ”Kohorte- og case-kontrol undersøgelser, fejlkilder, statistik m.m.”.

6.7.3 Spor fødevarerne tilbage

Oplysninger om distribution af en mistænkt fødevare eller råvare kan også bruges i efterforskningen til at bevise eller sandsynliggøre en sammenhæng mellem patienters sygdom og distributionen af en mistænkt fødevare. I praksis er det ofte svært at få disse sporingsoplysninger fremskaffet hurtigt, og nogle gange foreligger oplysningerne først i ’bevisfasen’ af en udbrudsopklaring.

En tilbagesporingsanalyse er et stærkt værktøj, hvis fx et udbrud involverer syge på forskellige restauranter, som alle har brugt den samme mistænkte ingrediens (fx som i casen med spirer i et nordtysk STEC udbrud i 2011).

Hvis en restaurant eller catering virksomhed selv har tilberedt den mistænkte fødevare, vil de relevante sporingsoplysninger begrænse sig til den produktion eller det parti af fødevaren, som er under mistanke. Relevante sporingsoplysninger kan være bl.a.:

- Oplysninger om, hvor mange kuverter der er serveret af måltidet eller fødevaren i en given periode.
- Hvor måltidet eller fødevaren er sendt hen, hvis der er tale om catering, samt hvornår og i hvor stor en mængde.
- Er der rapporteret om sygdom fra andre selskaber, som har modtaget samme måltid eller retter.

Hvis der derimod er tale om en fødevare, som virksomheden ikke selv har fremstillet eller videreforarbejdet, eller mistanken er rettet mod en råvare i virksomheden, skal sporingen omfatte oplysninger om:

- Hvem er leverandøren, hvor meget er der leveret og hvornår?
- Hvem har virksomheden leveret varen til, i hvor store mængder og hvornår?

FVST´s Tilbagetrækningsvejledning indeholder skabeloner til at indhente sporingsoplysninger.

De indsamlede sporingsoplysninger skal i første omgang bruges til at fastslå omfanget af produktion og distribution af den mistænkte vare. Sporingsoplysningerne skal også sammenholdes med oplysninger fra patienterne om fødevareindtag og handelssteder for at finde en sammenhæng mellem patienternes sygdom og fødevarens distribution.

6.8 Hvordan kan sygdomsudbruddet stoppes?

Når smittekilden er fundet, skal den elimineres, eller smittevejene skal brydes, så det aktuelle sygdomsudbrud standser.

Resultaterne af opklaringsarbejdet og beviserne for fund af smittekilde skal videregives til rette vedkommende for at stoppe udbruddet. Ofte vil det være FVST som ansvarlig myndighed. Det kan dog også være fx de hygiejneansvarlige på et hospital, en supermarkedskæde eller et andet lands myndighed.

Undervejs i efterforskningen kan det være nødvendigt at iværksætte øjeblikkelige tiltag på baggrund af foreløbige resultater for at forsøge at standse eller begrænse udbruddet.

For at stoppe et udbrud kan det være nødvendigt med ét eller flere af disse tiltag overfor en virksomhed (ikke en udtømmende liste):

- Tilbagetrækning eller tilbagekaldelse af fødevarer.
- Destruktion eller beslaglæggelse af fødevarer.
- Midlertidig produktions- og omsætningsforbud.
- Krav om rengøring og desinfektion.
- Krav om ændring af egenkontrolprocedurer m.v.
- Krav om midlertidig ændring i personalets arbejdsopgaver (aktuelt ved personale som smittebærer).
- Evt. krav om, at der skal tages prøver af personale, indtil smitten er væk.

FVST bør bruge de efter fødevarelovgivningen nødvendige tiltag for at løse sagen.

I visse tilfælde kan det også være nødvendigt at bruge ét eller flere af disse tiltag for at begrænse en risikoadfærd eller smitte, som breder sig i befolkningen lokalt eller nationalt:

- Vaccination (hepatitis A, tyfus, kolera) eller passiv immunisering (hepatitis A).
- Lukning af vandforsyning, kloring af drikkevand, kogeanbefalinger eller andre tiltag.
- Informationskampagner og oplysningsarbejde, fx benyttet for at begrænse norovirusudbrud pga. ikke varmebehandlede frosne bær.

6.9 Hvordan forhindre, at fejlen sker igen?

Når et sygdomsudbrud er opklaret, og smittekilden er fundet, skal opklaringsarbejdet evalueres for at tage ved lære af udbruddet og forhindre lignende udbrud i fremtiden.

Udredningen er i princippet ikke fuldført, før der er sat tiltag i værk for at eliminere smittekilden og standse udbruddet, og det er kontrolleret, at tiltagene følges effektivt op.

Hvis fx et storkøkken netop har overstået et opklaret sygdomsudbrud med norovirus, kan forureningen måske stadig være til stede i virksomheden, eller der kan stadig være en uheldig adfærd i forhold til smittespredning. I den situation er det vigtigt at forebygge og følge op for at undgå et nyt udbrud.

Større udbrud giver ofte diskussion af, hvad der er gået godt og dårligt i opklaringsarbejdet. Udbrudsgruppens indsats bør evalueres for at lære og evt. forbedre arbejdsprocessen fremover. Det kan både være forbedringer internt på en virksomhed eller i et myndighedsperspektiv. Overordnet set er formålet at forbedre fødevaresikkerheden i Danmark.

6.10 Hvem skal informeres om sygdomsudbruddet?

I opklaringsarbejdet deltager en række involverede parter, der skal informeres og holdes opdaterede på resultater af efterforskningen. Det handler både om berørte myndigheder, offentlige instanser, forskere, befolkningen, indberetning i FUD m.m.

6.10.1 Indberet til FUD – udbrudsrapport

Alle fødevarebårne udbrud skal skrives ind i FUD, når de opstår. Når udbruddet er opklaret, skal sagen færdigrapporteres og lukkes i FUD. Se også afsnit 5.2 ”Fødevareudbrudsdatabasen (FUD)”.

Ved større udbrud skal der også laves en udbrudsrapport, som skal vedhæftes sagen i FUD. Se bilag 2 ”Udbrudsrapport”. Udbrudsrapporten kan være kortfattet, men skal beskrive:

- Hvordan udbruddet blev opdaget.
- Hvor og hvornår det foregik.
- Hvor mange syge.
- Hvad den mulige kilde var og gerne, hvorfor man tror det.
- Hvilke instanser, der har arbejdet med udbruddet.
- Hvilke slags undersøgelser, der blev anvendt hvornår.
- Hvad er resultatet af undersøgelserne?
- En konklusion.

Formålet med udbrudsrapporten er at dokumentere opklaringsarbejdet, at dokumentere et sundhedsproblem i befolkningen samt at forbedre det fremtidige udbrudsarbejde. Modtagerne af rapporten er først og fremmest kollegaer i offentlige myndigheder, men det kan også være nødvendigt at skrive en rapport målrettet de involverede fødevarevirksomheder.

Udbrudsrapporten må ikke indeholde hverken oplysninger, der gør det muligt at identificere enkeltpersoner, eller fortrolige oplysninger om driftsforhold eller produktionsrutiner i virksomheder. I særlige tilfælde er det relevant at publicere resultaterne i EPI-NYT (SSI’s nyhedsbrev), i fagtidsskrifter, på relevante hjemmesider eller internationalt.

FE kan tage udgangspunkt i den samme skabelon til udbrudsrapport, som kræves for de store landsdækkende udbrud. Se bilag 2 ”Udbrudsrapport”. FE skal afrapportere opklaringsarbejdet til FVST/FBE ved at skrive i konklusions-feltet i FUD, evt. med upload af notater og evt. bilag om sagen.

Hvert år bliver fødevarebårne udbrud offentliggjort i ”Annual Report on Zoonoses in Denmark”[9] med hovedkonklusioner mv. fra udbrudsopklaringen.

6.10.2 Informer myndigheder og offentlige instanser

De involverede parter i opklaring af et sygdomsudbrud skal sørge for gensidig information.

Ved mistanke om et sygdomsudbrud skal alle berørte instanser informeres umiddelbart, og det nødvendige samarbejde skal etableres hurtigt for en effektiv og koordineret indsats. Sygdomsudbrud og den efterfølgende udredning og opfølgning sker ofte under stort pres og mediebevågenhed, og samarbejdet i udredningen skal være på plads, inden behovet opstår.

Ved store eller på anden måde vigtige udbrud kan det være aktuelt at informere befolkningen gennem massemedier, samt sygdomsramte enkeltpersoner, som måske har bidraget til opklaringen af udbruddet. Se afsnit 6.10.5 ”Informer borgerne.” Hvis man fx har efterforsket et udbrud fra en virksomhedskantine, er det relevant både med en rapport til virksomhedens og/eller kantinens ledelse samt et orienteringsbrev til medarbejderne.

Der er en række lovmæssige krav om at anmelde sygdom indenfor specifikke områder, fx lægernes indberetning ved mistanke om fødevare- og vandbåren sygdom. Der skal være klare retningslinjer for, hvem de forskellige myndigheder og institutioner skal informere, og for hvem der gør hvad for at sikre, at nogen tager affære.

6.10.3 Informer udenlandske myndigheder og internationale varslingssystemer

De centrale myndigheder har til opgave at orientere de respektive ministerier samt tage kontakt til udenlandske myndigheder og internationale varslingssystemer, fx European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) via Epidemic Intelligence Information System (EPIS) platformen), Early Warning and Responce System (EWRS), RASFF og Infosan. Se tekstboksen nedenfor.

FVST modtager via Rapid Alert systemet meddelelse om fødevarer, der har givet sygdomsudbrud i andre lande. FBE/FVST undersøger da, om det pågældende produkt også er på det danske marked. Hvis det er tilfældet eller ikke kan udelukkes, orienterer FVST de øvrige centrale myndigheder.

[9] Link til hjemmesiden med annual report

Tilsvarende hvis SSI erkender en ophobning af positive fund af fødevarebårne bakterier, parasitter eller vira, eller modtager informationer, fx via EPIS, orienterer SSI de øvrige centrale myndigheder og STPS.

MELDESYSTEMER – HUMANT

European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) er det europæiske agentur for sygdomsforebyggelse og kontrol.
ECDC har til opgave indenfor EU at:

- Finde, vurdere og formidle oplysninger om smitsomme sygdomme; både eksisterende og nyopstående.
- Hjælpe EU-landene efter behov i udbrudssituationer.
- Styre og koordinere bekæmpelse af udbrud, der truer større dele af EU.
- Samle overvågningsdata af smitsomme sygdomme i EU via et integreret europæisk overvågningsnetværk, bl.a. salmonella, STEC og campylobacter.

Epidemic Intelligence Information System (EPIS) er en kommunikationsplatform, hvor EU-landene kan varsle hinanden om udbrud eller mistanker om udbrud. SSI varetager kommunikationen gennem EPIS. EPIS drives af ECDC.

Early Warning and Responce System (EWRS) er et kommunikationssystem, som drives af EU-Kommissionen. Konkrete trusler om bl.a. sygdomsudbrud over landegrænser kan hurtigt kommunikeres mellem landene via dette system. EU-landene har pligt til at bruge EWRS ved sundhedstrusler, der kan spredes til andre lande. WHO kan læse med og der er dermed et link til IHR.

The European Surveillance System (TESSy). SSI indrapporterer overvågningsdata af de humane isolater til TESSy, så "cross-boarder"-udbrud kan detekteres "real-time". Der er oprettet en fælles database imellem EFSA og ECDC med PFGE profiler, og der arbejdes på, at der i fremtiden også kan deles sekvensdata.

6.10.4 Send information via meldesystemer indenfor EU

RASFF – meldesystem for fødevarer

Indenfor EU bruger man på fødevareområdet Rapid Alert System For Food and Feed (RASFF) til at advare andre landes myndigheder om fødevarehændelser, herunder sygdomsudbrud. Se også tekstboksen nedenfor om EU meldesystemer. RASFF er en del af EU-kommissionens meddelelsessystemer til forbrugerbeskyttelse.[10] Formålet med RASFF-systemet er at sikre hurtig udveksling mellem relevante fødevaremyndigheder af oplysninger om produkter, der kan udgøre en risiko for forbrugere og virksomheder, og hvor risikoen kan berøre flere medlemsstater.

Hver medlemsstat i RASFF har et kontaktpunkt med ansvar for at modtage og videresende oplysninger fra medlemsstaten til Kommissionen eller omvendt. Fødevarestyrelsens Fødevareberedskabsenhed (FBE) fungerer som kontaktpunkt i Danmark.

EWRS – meldesystem for sygdomsudbrud

Hvis et EU land opdager et humant sygdomsudbrud eller en anden form for sundhedstrussel med potentiale til at ramme andre lande, skal udbruddet rapporteres gennem EU's såkaldte Early Warning Response System (EWRS).[11]

EWRS skal bruges, hvis et udbrud udgør en reel sundhedstrussel i et andet EU land. Hvis et udbrud potentielt kan berøre andre lande, skal der meldes ind via ECDC´s kommunikations platform Epidemic Intelligence Information System (EPIS). Dette netværk omfatter centralt placerede epidemiologer og mikrobiologer i hvert EU land, og netværket kan også dele molekylær typningsinformation. EPIS har som et væsentligt formål at sikre hurtig udveksling af information fra udbrudseftersporing og typningsundersøgelser mellem institutioner i medlemslandene, så der kan iværksættes effektive foranstaltninger for at beskytte folkesundheden.

[10] *Hjemlet i artikel 50 i forordning 178/2002. Se gennemførelsesbestemmelserne i forordning 16/2011.*
[11] *Kommissionsbeslutning 2000/57/EC.*

MELDESYSTEMER – FØDEVARER

European Food Safety Authority (EFSA) er EU´s egen autoritet for fødevaresikkerhed. EFSA agenturet har til opgave at foretage risikovurderinger indenfor fødevaresikkerhed for konkrete problemstillinger og formidle disse risikovurderinger. Udover mikrobielle og kemiske risici beskæftiger EFSA sig også med spørgsmål om ernæring og dyrevelfærd. EFSA arbejder med videnskabelige paneler, som er sammensat af eksperter fra medlemslandene. På zoonoseområdet udgiver EFSA den årlige fælleseuropæiske zoonoserapport om forekomst af bl.a. fødevarebårne udbrud.

Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) er et netværk for fødevaremyndigheder i EU-medlemslandene samt Norge, Island Schweiz og Lichtenstein. Infosan og EFSA er også tilknyttet RASFF netværket. Formålet med RASFF er at sikre en hurtig udveksling af informationer om fødevarer, fødevarekontaktmaterialer og foder, som er farlige for mennesker eller dyr, og som enten kommer fra et andet land eller er sendt til et andet land. Systemet administreres af et kontaktpunkt i Kommissionen (ECCP), som kommunikerer med medlemmernes nationale kontaktpunkter (NCP). For Danmark varetages NCP opgaven af FBE. Udvekslingen af informationer foregår som notifikationer over en internetbaseret platform (iRASFF). Systemet behandler også sager, som har givet anledning til sygdomsudbrud og sager, som inkluderer lande udenfor EU.

Infosan er et netværk for fødevaremyndigheder verden over. Netværket administreres af WHO og FAO og benyttes til at informere om fødevarehændelser, som vedrører andre lande, eller som kan have interesse for andre landes myndigheder. Infosan og RASFF udveksler informationer om hændelser, der vedrører EU og lande udenfor EU, herunder sager om fødevarebårne udbrud.

6.10.5 Informer borgerne

Myndighederne har pligt til at informere eller orientere borgerne i de tilfælde, hvor der er en sundhedsrisiko forbundet med en fødevare eller drikkevand fra et vandforsyningsanlæg. Der kan være andre tilfælde, hvor en sag har almen interesse, og hvor det vil være hensigtsmæssigt at offentliggøre sagen for at få et budskab ud til borgerne. Informationen skal være klar og entydig: Hvad er problemet, hvilke forholdsregler skal borgeren træffe.

Pressekontakten bør som udgangspunkt varetages af en person hos den myndighed, der har ansvar for området. Fx bør det være en person fra sundhedsmyndighederne, der udtaler sig om sygdom hos mennesker og om den sundhedsmæssige betydning af forurening af fødevarer og drikkevand. Fødevaremyndighederne udtaler sig om forekomst af mikroorganismer i fødevarer, mens kommunen eller vandforsyningen udtaler sig om forurening af vand. I en presset situation med et udbrud er det dog ikke altid muligt at holde denne arbejdsdeling.

De involverede aktører bør på forhånd aftale, hvordan og hvornår der skal informeres om situationen samt, hvem der skal være ansvarlig for kontakt til pressen. Det kan variere, hvem der udpeges til pressekontakt, men man bør forud have diskuteret, hvordan kontakten til medierne overordnet skal varetages, og hvad der skal formidles.

Forbrugerne bliver normalt informeret via en pressemeddelelse, som breder sig via radio, sociale medier, TV, aviser, hjemmesider hos myndigheder og de involverede institutioner. Hvis borgerne skal have hurtig besked om en forurening, kan det ske via en beredskabsmeddelelse (flere nyhedsstationer er forpligtede til at udsende en sådan meddelelse), løbesedler, ved brug af højtalervogne eller ved borgermøder.

Formålet med en pressemeddelelse er at informere om forureningen, omfanget af forureningen, årsagen hertil, hvad der gøres, og hvilke forholdsregler man som borger og forbruger skal tage. Optimalt deltager alle de involverede parter i udsendelse af pressemeddelelsen som et positivt signal om, at sagen er håndteret i et ansvarligt samarbejde mellem de involverede myndigheder og evt. virksomheder.

De involverede myndigheders kommunikations- eller presseenheder kan hjælpe med at udarbejde pressemateriale og håndtering af pressen.

7. Mikrobiologisk opfølgning

Et sygdomsudbrud skal typisk følges op med mikrobiologiske undersøgelser af patienter og produktionsmiljø. Se også afsnit 6.2.1. ”Undersøg smitte eller agens – tag prøver fra patienter” og 6.4.4 ”Tag prøver af fødevarer og produktionsmiljø”.

7.1 Prøver fra patienter

I de fleste udbrud med mave-tarm infektion (gastroenterit) er det aktuelt at bede om afføringsprøver. Ved mistanke om botulisme og ved systemiske infektioner er det nødvendigt med blodprøver. Prøverne tages oftest hos patientens egen praktiserende læge.

Lægen skal markere tydeligt, at prøven er taget som led i udredning af et udbrud, fx med oplysninger om udbruddet på rekvisitionen. Så er det lettere at finde prøven og resultatet senere. Lægen skal orienteres om, hvis der er mistanke til specifikke sygdomsfremkaldende organismer (sporedannende bakterier eller vira), da der ikke rutinemæssigt undersøges for alle agens. Derudover kan SSI, STPS og/ eller FE udlevere prøverør direkte til patienter ved punktkildeudbrud. Se tekstboksen i afsnit 6.2.1 ”Undersøg smitte eller agens – tag prøver fra patienter”. I disse tilfælde udleveres materiale med instruktioner til patienterne om prøvetagning og indsendelse til SSI. Se bilag 8 ”Patientbrev” og bilag 9 ”Vejledning i at tage afføringsprøve”.

7.2 Prøver af fødevarer og produktionsmiljø

På baggrund af gennemgangen af en virksomhed, der er mistænkt for at være involveret i et sygdomsudbrud, skal FE og virksomheden vurdere om og i givet fald hvilke prøver af fødevarer og prøver fra produktionsmiljøet, det vil være relevant at udtage Prøverne afleveres til FVST´s laboratorium til analyse. Se mere i afsnit 6.4.3 ”Tag på tilsyn i virksomheden” og 6.4.4 ”Tag prøver af fødevarer og produktionsmiljø”.

Hvis der bliver isoleret patogene bakterier fra prøverne, bør isolaterne videre types. Nye oplysninger kan efterfølgende indikere andre agens og dermed udløse behov for yderligere undersøgelser af prøvematerialet. Husk at bede om, at laboratoriet gemmer rester af prøvematerialet, fx ved nedfrysning.

7.3 Mikrobiologi og typning til at identificere agens

Det første step af en mikrobiologisk udredning er at identificere, karakterisere og evt. kvantificere mikrober eller toksiner fra mistænkte fødevarer eller fra fæces prøver. Mikrobiologiske resultater kan dog ikke stå alene, men skal sammenholdes med epidemiologiske undersøgelser.

Selvom man påviser den samme sygdomsfremkaldende mikroorganisme i patienter og en mistænkt smittekilde, er det ikke altid nok til at bevise en smittemæssig sammenhæng med tilstrækkelig sikkerhed. Fundene kan også skyldes, at agens er vidt udbredt veterinært, i produktionssystemer og i andre potentielle smittekilder. Typning af de fundne mikrober er derfor 2. step i den mikrobiologiske udredning.

7.3.1 Typning som led i udbrudsefterforskning

Typning bruges til at skelne mellem forskellige patogener af samme art. Isolater fra patienter, som er smittet fra samme kilde, vil ved typning være uadskillelige eller udvise meget stor lighed og grupperes i et genetisk cluster (dvs. en gruppe af isolater som er ens eller næsten ens), mens isolater fra andre patienter vil skille sig ud.

Samtidig vil isolater fra kilden (mistænkte fødevarer, produktionsdyr eller virksomhedsmiljø) være uadskillelige fra eller meget lig isolaterne fra patienter, mens isolater fra andre kilder vil være forskellig fra typen i udbruds-clusteret.

For at identificere forskellige clustre tilfredsstillende kræver det optimale typningsmetoder, som kan skelne mellem udbruds-isolater og ikke relaterede (sporadiske) isolater.

7.3.2 Forskellige metoder til typning

Der er forskellige typningsmetoder. De traditionelle metoder dækker fænotypiske metoder, fx serotypning, biotypning, fagtypning eller brug af resistensprofiler (antibiotikafølsomhed).

Serotypning er fortsat udbredt indenfor både salmonella og STEC og anses for ”state-of-the-art” og kombineres typisk med påvisning af bestemte virulens gener. Fx er O-type O157 ofte associeret med STEC infektion og anmeldelsespligtig i Danmark, resten af EU og USA. Metoden kræver dog et dyrt anti-sera panel (>220) for at være fyldestgørende, samt erfaring i at udføre den trinvise procedure, der for nogle serotyper tager flere dage.

Genotypiske metoder kan være bånd- eller sekvens-baseret. Én af de mest anvendte genotypiske metoder har været **Pulsed-field Gel Electrophoresis (PFGE)**, som indenfor typning af fødevarebårne patogene bakterier har været ”guld-standarden” de sidste 15-20 år. Ved PFGE skærer enzymer bakteriens DNA i mindre stykker, der derefter kan adskilles efter størrelse og i et særligt båndmønster (PFGE-profil). På PulseNet International kan man finde internationale standard protokoller, og PFGE typningen er harmoniseret i de nationale referencelaboratorier. Bånd-baserede metoder, som fx PFGE, er dog tidskrævende og kræver person-afhængig tolkning og kan være vanskelig at sammenligne mellem laboratorier.

I takt med den teknologiske udvikling, har sekvens-baserede metoder vundet frem. Disse metoder er lettere at tolke, ligesom der er bedre mulighed for universel navngivning (nomenklatur) og resultatudveksling mellem laboratorier. Et eksempel er MLVA indenfor de to meste udbredte salmonella serotyper i Europa: Enteritidis og Typhimurium. Ved **MLVA (Multiple Locus VNTR Analysis)** typning bestemmer man antallet af gentagne sekvenser (”repeats”) på udvalgte steder i bakteriens DNA, og man får en femcifret allelkode. Standard-protokoller er tilgængelige via både ECDC og PulseNet, og MLVA typning og nomenklatur er harmoniseret og indrapporteres til europæisk overvågning. Bånd-baserede metoder er ofte billigere og mindre teknisk krævende end sekvensbaserede metoder. MLVA er dog ikke en universal metode, da der skal designes primer sæt til hver patogen.

Fuldgenomsekventering (Whole Genome Sequencing (WGS) er den nyeste, og bedste (mest diskriminatoriske) typningsmetode. Metoden gør det muligt at karakterisere hele bakteriens DNA på en gang og adskille subtyper på enkelt nukleotid niveau ved single nucleotid polymorphism (SNP). Se figur 4 ”Illustration af fylogenetisk SNP-træ med fire sekvenser”. Et genetisk cluster af isolater kan defineres ved fx at gennemføre en SNP-analyse på sekvensdata. Antallet af SNP-forskelle i en clusterdefinition kan variere og kræver kendskab til karakteristika for de forskellige patogener og subtyper. Der er species og endda serovar forskelle på, hvor få SNP man vil inkludere i et genetisk cluster. Derfor er det ikke muligt at fastsætte en general standard. WGS giver endvidere en bred vifte af genetisk information, som kan bruges typningsmæssigt, fx genotypisk serotypning, detektion af resistens eller virulens gener, **MLST og core genome MLST (cgMLST)**. På den måde kan kendt nomenklatur bibeholdes eller ny udvikles, samtidig med, at hands-on-tiden reduceres generelt.
WGS kan bruges alene, hvorimod øvrige typningsmetoder ofte skal kombineres for at opnå en tilfredsstillende sikkerhed til at identificere udbrud inden for kliniske overvågnings isolater. For nogle typer, fx *S. Enteritidis*, er den genetiske variation begrænset, hvorfor PFGE og MLVA ofte diskriminerer for lavt til at skelne udbruds- og sporadiske isolater. Der er endnu ikke udarbejdet standard protokoller til WGS, men standardisering og harmonisering foregår i overvågningsnetværk i Europa og USA.

Figur 4: Illustration af fylogenetisk SNP-træ med fire sekvenser (sek a-d). SNP er markeret med rød. Forskellen imellem sekvenserne illustreres i et SNP-træ med længden af vandrette streger (rød linje i bunden af figuren svare til 1 SNP). Af sekvenserne øverst i figuren fremgår de specifikke SNPs markeret med rød. Sekvens a og sekvens b er identiske, det ses ved, at de er forbundet med en lodret streg. Sekvens c har 1 SNPs forskel (T til G) til sekvenserne a og b, og 1 SNP til sekvens d (A til C). Sekvens d har 1 SNPs forskel til sekvens c (A til C) og 2 SNPs til sekvenserne a og b (T til G; A til C). Sekvensen c er sat som rod i træet, og de viste grene er derfor forskellige fra denne.

Analyserne bør udføres af et laboratorium med adgang til en omfattende samling af bakteriestammer eller virus. Hvis stammerne fra patienterne og den mistænkte smittekilde alle tilhører en speciel variant, som klart adskiller sig fra kontrolstammerne, styrker det mistanken til den aktuelle kilde. Med til denne vurdering hører viden om stammens normale udbredelse (klonalitet) samt de inkluderede stammers epidemiologiske relationer.

I Danmark varetages de fleste typninger af fødevarebårne patogener i samarbejde mellem FVST´s laboratorium, DTU, Fødevareinstituttet, og SSI. Især salmonella og STEC bliver løbende typet, og typningen bruges også til at overvåge udbrud. SSI varetager påvisning og typemæssig karakterisering af fødevarebårne bakterier og vira fundet hos mennesker, mens FVST og DTU, Fødevareinstituttet, varetager undersøgelse for bakterier og vira (primært norovirus og hepatisis A virus) i fødevarer. MST henviser til et egnet laboratorium for vand. Ved udbrud af parasitære sygdomme henvises for humandiagnostikkens vedkommende til parasitologisk laboratorium på SSI.

REFERENCELABORATORIERNES ROLLE

Visse offentlige laboratorier har en referencefunktion med ansvar for at holde sig ajour med bl.a. udviklingen i metoder til at påvise mikroorganismer eller til overvågning. Der er referencelaboratorier på både nationalt og internationalt niveau.

Mikrobiologiske laboratorier skal rutinemæssigt sende bakteriestammer til det relevante nationale referencelaboratorium for at få verificeret og typemæssigt karakteriseret fundene, uanset om det drejer sig om udbruds-isolater eller ej. De fleste danske udbrud af salmonella er opdaget gennem denne laboratoriebaserede overvågning – ved en stigning i forekomsten af salmonellastammer af en usædvanlig serotype, som clustrer på WGS. Det illustrerer værdien af en omhyggelig og rettidig rapportering af human data samt af indsendelse af *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* og STEC stammer til det nationale referencelaboratorium ved SSI. Ved udbrud sammenligner referencelaboratoriet (SSI) og DTU, Fødevareinstituttet, sekvenser af udbrudsisolaterne med stammer, som tidligere er modtaget fra mistænkte fødevarer, produktionsdyr eller virksomhedsmiljø. På den måde kan laboratorierne bidrage til hypoteser om smittekilden.

7.4 Begrænsninger ved mikrobiologiske undersøgelser

Laboratorieundersøgelser af fødevarer er i mange tilfælde ikke tilstrækkelige til at identificere smittekilden. Det kan skyldes:

- Prøvemateriale er ikke længere tilgængeligt, fordi den mistænkte fødevare er fortæret, smidt ud eller solgt.
- Prøvemateriale findes, men en relevant metodik for påvisning af agens eller toksiner er ikke tilgængelig.
- Prøvemateriale findes, men analyserne giver falsk negative resultater. – Enten fordi metoderne ikke er sensitive nok til at påvise agens eller toksin, eller fordi agens er dræbt eller svækket på grund af opbevaring, behandling eller transport.
  Eksempler: Det kan være svært at finde virus, fordi virus ikke opformerer sig i fødevaren og ofte er ujævnt fordelt i fødevaren.
  Shigella bakterier, som smitter ved lav dosis og ikke overlever særlig godt gennem længere tid.
  Ved bakterielle forgiftninger kan bakterierne være dræbt af varmebehandling, men præformerede, termostabile toksiner er stadig aktive og kan evt. påvises ved analyse. Direkte mikroskopi af prøvematerialet kan således være nyttigt, så man kan se de døde eller inaktive bakterier.
- Selvom man førhen påviste udbruds-isolater i en mistænkt fødevare eller i produktionsmiljøet, kunne der alligevel rejses tvivl om, hvorvidt årsagen var afdækket, hvis typningen viste en almindelig variant, som kunne forekomme i mange kilder og miljøer. Den nye typningsmetode, WGS, er mere diskriminatorisk, da den tæller antal forskelle på det genetiske materiale. Se figur 4 ovenfor. Man kan dog stadig ikke udelukke, at der fx er to besætninger, der på et givent tidspunkt er smittet med en identisk type. Man vil dog forvente, at typerne ændrer sig over tid og derved vil adskille sig fra hinanden. Typningsmetoder kan ofte lettere bruges til at udelukke en mistanke om en smittekilde eller en udbrudsmistanke end til at bekræfte den!

Mikrobiologiske undersøgelser og den efterfølgende typning kan være tidskrævende. Det betyder, at det ofte først er sent i udbrudsopklaringen, at man har svar på typningen. Brug af WGS betyder dog hurtigere typningsresultater.

8. Kohorte- og case-kontrol undersøgelser, fejlkilder, statistik m.m.

Kohorte og case-kontrol undersøgelse kan være stærke værktøjer i en udbrudsopklaring, og de omtales ofte som analytiske epidemiologiske undersøgelser – i modsætning til deskriptive (beskrivende) epidemiologiske undersøgelser (med epi-kurver og opgørelser over patienternes køn, alder og bopæl).

Om man vælger at bruge kohorte eller case-kontrol undersøgelse afhænger af typen af udbrud. Kohorteundersøgelsen bruges ved en "lukket" kendt udbrudsbefolkning, fx et selskabsudbrud. Case-kontrol undersøgelsen bruges, når der ikke er mulighed for at interviewe alle dem, der har været udsat for smitte. Hvis fx alle i en større by kan være blevet smittet, men man kun kender til den del af de syge, der blev indlagt på et hospital, må man bruge case-kontrol designet.

Dette afsnit beskriver først de to såkaldte designs hver for sig. Bagefter følger uddybende bemærkninger om fejlkilder, præcisionen af undersøgelserne samt gode råd om interviews. Ved større analytisk epidemiologiske undersøgelser har man som regel brug for at indtaste og analysere spørgeskemaresultater fx via softwareprogrammerne EpiData (på dansk) eller EpiInfo7 (på engelsk fra CDC), der begge kan downloades gratis her: http://www.epidata.dk/index.htm og her: https://www.cdc.gov/epiinfo/support/downloads.html. Ved brug af elektroniske spørgeskemaer behøver man ikke at indtaste svarene, som allerede vil ligge i en elektronisk tabel. Ovennævnte software kan dog stadig være en hjælp til at analysere data og kan fx hurtigt beregne RR og OR med konfidensintervaller. For mere indviklede statistiske analyser er der behov for en egentlig statistisk softwarepakke.

8.1 Kohorteundersøgelsen

En kohorteundersøgelse er det typiske undersøgelsesdesign i et sygdomsudbrud med en velafgrænset og „lukket" udbrudsbefolkning, hvor nogle personer blev syge, og andre forblev raske. Kohorteundersøgelsen bruges i situationer med overblik over hvilke personer, der er blevet udsat for smitte.

En kohorteundersøgelse er i sin grundform en fremadrettet eller prospektiv undersøgelse, der følger en befolkningsgruppe, fx gravide eller børn, frem i tiden, mens man undersøger et bestemt udfald, fx udvikling af allergi. Se eksemplet i tekstboksen.

Princippet er nemt at forklare med et tænkt eksempel, et studium af den mulige sammenhæng mellem rygning og udvikling af lungekræft. Man indrullerer hertil en gruppe mennesker, lad os fx sige 10.000 raske voksne, som man så regelmæssigt interviewer om, hvorvidt de ryger. Efter en periode, fx 20 år, opgøres det så, hvor mange der udviklede lungekræft. I dette eksempel kan vi forestille os, at de 10.000 deltagere deles i 4.000 rygere og 6.000 ikke-rygere. Blandt rygerne var der 400, som udviklede lungekræft, og blandt ikke-rygerne var der 30. Man kan derefter regne ud, at der var 20 gange flere rygere end ikke-rygere som udviklede lungekræft. I epidemiologiske termer ville man sige at 'risikoen' for at udvikle lungekræft var 10% (400/4000 x 100%) i rygergruppen, og at risikoen var 0.5% (30/6000 x 100%) i ikke-ryger gruppen, og at risikoen var 20 gange højere blandt rygerne (10% delt med 0.5%). Eller med andre ord, at den relative risiko for udvikling af lungekræft forbundet med rygning var 20. Den relative risiko forkortes RR og beskriver risikoen blandt de eksponerede (rygning i eksemplet) delt med risikoen blandt de u-eksponerede.

I en udbrudsefterforskning kan man bruge samme metode, men på en meget nemmere måde. I en udbrudsefterforskning udfører man kohorteundersøgelsen retrospektivt efter, at udbruddet er opstået, og spørger ind til, hvad der er sket for at undersøge årsagen til et udfald (fx en mave-tarm infektion) tilbage i tiden. Kohorten udgøres her af de personer, der fx deltog i et middagsselskab, besøgte en restaurant, deltog ved et sportsstævne, eller var indlagt på en bestemt sygehusafdeling i udbrudsperioden. Så vidt muligt bliver alle personer, som var til stede interviewet. Det er vigtigt at stille de samme spørgsmål både til de syge og raske personer for at sammenligne svarene og finde den sandsynlige kilde til udbruddet.

Man har en gruppe patienter, fx med diarré, og en gruppe raske og skal både finde ud af, hvem der er cases, og hvad hver enkelt har været eksponeret for. Begge dele skal dækkes ind i samme spørgeskema. Eksponeringen vil typisk være de fødevarer, der er spist og drukket, men også fx badevand, dyr eller brug af samme toilet.

Blandt 100 deltagere i en havefest, hvor 40 mennesker blev syge, kan det være, at halvdelen drak velkomstdrink, og 20 af disse blev syge. Der var lige mange syge blandt dem, der drak og ikke drak velkomstdrink, altså den samme risiko for at blive syg, uanset om man var ”udsat for” velkomstdrink eller ej. Her vil den relative risiko (RR) være 1. Omvendt har måske 14 af deltagerne spist af den hjemmelavede is med rå æg, og blandt disse blev 10 syge. RR for sygdom forbundet med at spise is med rå æg er da 10/14 delt med 6/47, hvilket giver en RR=5,46 for at blive syg sammenlignet med, hvis man ikke har spist is (i eksemplet har kun 61 af deltagerne besvaret spørgsmålet om, hvorvidt de har spist is).

En kohorteundersøgelse skal helst udføres kort efter eksponeringen. Jo længere tilbage folk skal huske, jo flere upræcise eller forkerte svar får man. Undersøgelsens resultat og pålidelighed afhænger også af antal interviewede. Se afsnit 8.5 ”Statistisk signifikans og kilder til bias og confounding”. Som regel vil 50 deltagere være i underkanten, mens 100 tit giver en bedre chance for at se en klar sammenhæng. Med mindre man står med en meget klar sammenhæng mellem eksponering og sygdom, er det tit svært at konkludere noget fra undersøgelser med få deltagere.

Kohorteundersøgelsen forudsætter et udbrud i en **afgrænset og relativ overskuelig ”population”**. Som regel giver det sig selv, men man bør overveje, hvordan man præcist afgrænser populationen. Ved et udbrud blandt deltagerne i en stor familiefest på en kro vil populationen i reglen være deltagerne i festen, men i nogle situationer vil det være relevant også at inddrage fx personalet eller øvrige krogæster.

Det er tit relativt let at redegøre for de **relevante eksponeringer**. Ved et udbrud i forbindelse med et middagsselskab eller en buffet, vil det typisk være relevant at spørge ind til samtlige retter. Spørgeskemaets del om eksponeringer vil da følge menukortet, men det bør undersøges, om der er blevet spist andre ting end dem, der fremgår af menukortet, fx drikkevarer, krydderier på bordene eller snacks.

I nogle situationer er det relevant også at **kvantificere indtaget**, fx ”Smagt på”, ”Spist ca. 1/2 portion”, ”Spist ca. 1 portion”, ”Spist mere end 1 portion”, da der kan være en dosis-respons sammenhæng mellem eksponering og sygdom. Ved et mistænkt vandbåret udbrud er det særligt vigtigt at få et mål for den mængde vand der er indtaget.

Det præcise **tidspunkt** for, hvornår folk er blevet eksponerede, er ikke altid kendt. Ved fx et campylobacter-udbrud i et stort firma, hvor folk især er blevet syge i begyndelsen af en arbejdsuge, vil det være relevant at spørge ind til al den mad, der har været på menuen i kantinen hele ugen inden, fx ”Spiste du i kantinen mandag d. x?”, ”Ja/nej/husker ikke”, ”Hvis ja spiste du engelsk bøf?”, ”Salat, pandekager? etc.”. Der bør også spørges ind til firmafrugten, kildevandet og maden på den eventuelle firmaskovtur.

Se også bilag 7 ”Eksempel på skema til kohorteundersøgelse”.

I en kohorteundersøgelse kan det være et reelt **problem at afgrænse syge personer fra raske** (definere cases i udbruddet). Ofte vil kun et fåtal af de syge have indsendt en prøve og fået påvist agens. Man er derfor nød til at udarbejde en klinisk case definition typisk baseret på inkubationstid og symptomer. I praksis er der ofte en glidende overgang mellem de „rigtig syge“ (personer som opfylder case definition) og de „rigtig raske“. Desuden kan der i en risikopopulation optræde akut diarré af andre årsager. Tager man chancen og anvender den kliniske case definition (og inkluderer derved måske ikke-verificerede tilfælde), bliver den statistiske styrke øget, men samtidig vil gyldigheden (validiteten) blive dårligere. I mange situationer er det nødvendigt at ekskludere personer med milde sygdomsforløb, da det er umuligt at kategorisere dem for hverken cases eller non-cases.

8.1.1 Statistisk analyse af kohorteundersøgelsen

Ved analyse af en kohorteundersøgelse vil sammenhængen mellem eksponering og sygdom, som nævnt, udtrykkes som en relativ risiko (RR).

Tabel 1 viser en simpel måde at overskue antallet af syge for en given eksponering. Relativ risiko (RR) kan beregnes, som vist i tabellen. Hvis RR er væsentligt større end 1, styrker det hypotesen om, at en bestemt del af måltidet, fx roastbeef, var smittekilden. Hvor meget højere end 1 RR skal være, før man kan stole på et resultat, afhænger af forholdene. Som regel vil man lægge vægt på eksponeringer, der afviger fra 1 med 95 % statistisk sandsynlighed (dvs. en p-værdi under 0.05), hvilket afhænger af antallet af deltagere i undersøgelsen. Det er også vigtigt, at hovedparten af de syge faktisk har været eksponeret for fx roastbeef (altså at a/(a+c) er tæt på 1, se tabel 1), hvilket ikke behøver at være tilfældet, selvom RR er høj. Såfremt RR ikke er signifikant forskellig fra 1, er det ikke sandsynligt, at roastbeef var smittekilden.

Det er sjældent, at en sammenhæng dukker op alene ved at udspørge de syge. Information fra de raske er lige så vigtig. Der vil ofte være personer, som er blevet syge, men som ikke med sikkerhed kan huske, om de har spist den pågældende fødevare. Tilsvarende kan mange personer have spist fødevaren uden at blive syge, da forskellen i modtagelighed for infektioner er stor. Sammenhængen kommer først frem i en samlet statistisk analyse af nedenstående 2X2 tabel.

2X2 TABEL FOR EN RETROSPEKTIV KOHORTEUNDERSØGELSE

To-gange-to tabel for retrospektiv kohorte	Antal personer		Risiko (attack rate)	Relative Risk (RR)
	Syge	Ikke syge		
Spist roastbeef	a	b	$R_{Spist} = \frac{a}{a+b}$	$R_{RR} = \frac{R_{spist}}{R_{Ikke\ spist}}$
Ikke spist roastbeef	c	d	$R_{Ikke\ spist} = \frac{c}{c+d}$	

Beregning af Risiko (attack rate) og Relativ risiko (RR)

Tabel 1. 2x2 tabel for en retrospektiv kohorteundersøgelse.

8.1.2 Tolkning af kohorteresultater ved statistisk analyse

Ved et større datasæt med mange beregninger kan man med fordel bruge et databehandlingsprogram. Programmet kan beregne konfidensinterval og p-værdi, som udtryk for, at sandsynligheden for sammenhængen mellem en hypotese (i dette tilfælde eksponering) og et udfald, fx sygdom, ikke skyldes en tilfældighed.

Et konfidensinterval angives som et interval ved 95 % CI[x - x] og er et udtryk for den tilfældige usikkerhed ved et estimat. Hvis en stikprøve gentages uendeligt mange gange, og der hver gang beregnes et konfidensinterval for prøven, vil konfidensintervallet med mindst 95 % sandsynlighed indeholde den sande værdi. Hvis et forsøg gentages 100 gange, vil den sande værdi ligge i konfidensintervallet 95 ud af 100 gange. Et stort testmateriale af fx 200 cases og 400 kontroller giver en mere præcis viden om eksponering og dermed et snævert konfidensinterval. Et mindre testmateriale medfører et bredere konfidensinterval og dermed en større spredning, hvori målingen kan ligge.

Hvis konfidensintervallet indkluderer værdien 1, betyder det, at der ikke er en forskel mellem de målte parametre. Hvis værdien i intervallet er under 1, fx 95 % CI[0,5 – 0,9] har eksponeringen en beskyttende faktor, dvs. at der ikke er en sammenhæng mellem eksponering og sygdom. Derimod, hvis intervallet ikke indeholder værdien 1 (>1), er der en (statistisk) sammenhæng mellem eksponering og sygdom.

Hvis en relativ risiko (RR) = 1,5, men har et 95 % CI[0,8 – 7,5], er der ikke tale om en sandsynlig sammenhæng mellem de målte parametre. Derimod, hvis 95 % konfidensintervallet er [2,5 – 7,5], vil der være en sandsynlig sammenhæng.

Konfidensintervallet tager ikke højde for årsager, der kan have afgørende betydning for stikprøven, fx selektionsbias. Se afsnit 8.5 ”Statistisk signifikans og kilder til bias og cofounding.”

Ved statisk analyse ønsker man ikke resultater, der er opstået ved tilfældigheder. Et "signifikant" resultat henviser i denne sammenhæng til, om de observerede forskelle er så store, at de skyldes andet end den tilfældige variation, som altid optræder. Denne sandsynlighed udtrykkes med en *p-værdi*. Det er almindeligt at betegne p-værdier < 5 % som signifikante (*p<0,05)*, svarende til et 95 % konfidensinterval. Ifølge ovenstående vil en p-*værdi* = 0,049 ved 95 % CI betragtes som signifikant, hvorimod en *P-værdi* = 0,051 ikke betragtes som signifikant. Ganske få observationer kan adskille de to resultater, og man skal derfor ikke helt afvise en *P-værdi* = 0,051. P-værdier bør ikke stå alene. Konfidensintervaller giver mere information om størrelsen af sammenhængen og graden af usikkerhed forbundet med resultatet.

Ved tolkning af statistiske resultater skal det også vurderes, om resultatet giver biologisk mening, om tilstrækkeligt mange af de syge har spist af den pågældende fødevare, og om alle mulige eksponeringer er udelukket.

8.2 Case-kontrol undersøgelse

En case-kontrol undersøgelse er det typiske undersøgelsesdesign ved et sygdomsudbrud i en større „åben“ eller uafgrænset ukendt population, fx et bestemt geografisk område som Odense eller hele Danmark, hvor man ikke kender det reelle antal syge. Her må man begrænse interview til et udvalg af raske personer og evt. også begrænse et udvalg af patienter.

Typisk bruges case-kontrol designet ved udbrud opdaget gennem laboratorieovervågningssystemet. Fx hvis der ses en forøget mængde syge med shigellose over en to-måneders periode i hele landet, og man har en hypotese om smittekilde. I den situation kan man ikke interviewe alle danskere, men udspørger i stedet de kendte, fx laboratorie-konfirmerede patienter, og vælger en gruppe af raske som kontrolpersoner. De raske kontrolpersoner er en stikprøve af alle danskere.

Case-kontrol undersøgelsen kan også bruges ved et udbrud i et større ”lukket” miljø, fx en større virksomhed, institution eller skole. Typisk i situationer, hvor det er for omfattende at undersøge hele populationen.

Den principielle forskel mellem en kohorteundersøgelse og en case-kontrol undersøgelse er, at case-kontrol undersøgelsen måler på graden af eksponering for syge hhv. raske, mens en kohorteundersøgelse bestemmer sygdomsrisiko for de eksponerede og sammenligner denne risiko med den tilsvarende risiko for ikke-eksponerede personer. I kohorteundersøgelsen kan man direkte bestemme hyppigheden af sygdom blandt personer, der fx spiste roastbeef. Det kan man ikke gøre tilsvarende i en case-kontrol undersøgelse for en stor og åben population. I case-kontrol undersøgelsen beregner man i stedet det såkaldte ”Odds Ratio” (OR), som er en slags relativ risiko (RR). OR giver dog et mindre præcist resultat og et lidt højere tal end den teoretisk bagvedliggende RR. I praksis er beregningerne imidlertid nogenlunde de samme – opstilling af 2x2 tabeller, beregning af OR og overvejelser om en mulig sammenhæng, hvis OR er noget højere end 1 og samtidig er statistisk signifikant.

Cases i en case-kontrol undersøgelse er typisk patienter, som ud fra mikrobiologiske undersøgelser med stor grad af sikkerhed kan antages at være en del af udbruddet. Herudover indeholder case definitionen tid og sted samt evt. andre kriterier. Et eksempel kan være patienter bosat på Fyn, med verificeret *Salmonella* Bovismorbificans infektion, og med modtagedato for prøve eller kultur i en nærmere angivet periode. Hvis flere personer fra samme husholdning opfylder case-definitionen, vil man typisk kun lade den person, som først blev syg, indgå i undersøgelsen. For at gennemføre et meningsfyldt interview bør tidspunktet for de første symptomer kendes med rimelig sikkerhed, ellers bliver det vanskeligt at afgrænse inkubationsperioden, hvor den sygdomsudløsende eksponering fandt sted. Patienter med kroniske diarrésygdomme bør i reglen udelukkes fra undersøgelsen.

8.2.1 Kriterier for kontrolpersoner i case-kontrol undersøgelser

Kontrolpersonerne skal opfylde flere kriterier:

- De skal være raske, dvs. ikke have haft symptomer på mave-tarminfektion eller fødevareinfektion i den relevante periode.
- De skal være modtagelige (ikke-immune) for infektion. Det betyder i praksis, at de (1) ikke har haft en nylig episode med mave-tarm infektion og (2) ikke tidligere har haft den pågældende infektion (selv om dette ofte ikke kan afgøres med nøjagtighed).
- De skal have haft risiko for at erhverve sig infektionen, dvs. tilhøre risikopopulationen. I praksis skal de fx være bosiddende eller være til stede i udbrudsområdet i den relevante periode og må ikke have været bortrejst. Det vil oftest også være nødvendigt at indføre kriterier om køn og aldersgruppe. I et udbrud associeret med rejse til en bestemt destination, vil kontrolpersoner blive udvalgt blandt rejsende til samme destination i udbrudsperioden, og som forblev raske. I et udbrud blandt småbørn, vil kontrolpersoner ligeledes skulle udvælges blandt småbørn i samme område som patienterne. I et udbrud i Danmark bør både patienter og kontrolpersoner udgå, hvis de for nylig har været i udlandet.

Ved udbrud i en større population vil det bedste være at vælge kontrolpersoner tilfældigt fra CPR-registeret. Oftest vil man for hvert sygdomstilfælde vælge 1 til 4 kontrolpersoner med samme køn, omtrent samme alder og fra samme område som patienten. Dette kaldes „matchning“ – se også nedenfor.

Hvis det ikke er muligt eller ønskeligt at bruge CPR-registeret som ramme for at udtage en stikprøve af raske, kan man vælge andre strategier:

- Lægen eller hospitalsafdelingen kan nominere potentielle kontrolpersoner fra egen praksis eller patientgruppe. Hvis disse personer lider af sygdomme, må de ikke være associeret med den eksponering, som var årsag til udbruddet.
- Kontrolpersonerne kan vælges ved at gå fra dør til dør i patientens nabolag, eller ved at vælge tilfældige telefonnumre. Udvælgelsen skal ske ud fra et beskrevet system for at undgå en subjektiv udvælgelse og dermed potentielle fejlkilder.
- Man kan bede patienterne om at nominere potentielle kontrolpersoner blandt sine bekendte. Metoden er enkel, men kan ikke anbefales. Patientens venner har som regel større risiko for at blive eksponeret for sygdomskilden end tilfældigt udvalgte kontrolpersoner.
- I en speciel udbrudsbefolkning, fx en stor institution, et krydstogtskib eller et stort rejseselskab, kan lister over beboere, passagerer eller hotelgæster udgøre rammen for udvælgelse af kontrolpersoner. Igen bør det kunne dokumenteres, hvordan listerne bliver brugt.

8.2.2 Hvor mange personer skal indgå i case-kontrol undersøgelsen?

I et udbrud, hvor kilden er en relativt ualmindelig fødevare, som er associeret med en høj sygdomsrisiko, vil en meget lille undersøgelse med stor styrke kunne påvise en sammenhæng. Omvendt er det ofte nødvendigt at gennemføre en stor undersøgelse, hvis fødevaren spises af mange, men er forbundet med en lav sygdomsrisiko.

Sandsynligheden for at påvise den ønskede sammenhæng (undersøgelsens statistiske styrke) afhænger af disse faktorer:

- Antal patienter.
- Antal kontrolpersoner per patient.
- Størrelsen på den Relative Risiko/Odds Ratio forbundet med indtagelse af smittekilden.
- Eksponeringsfrekvensen blandt raske personer.
- Ønsket signifikansniveau (sædvanligvis 95 %).

Hvis man ikke kender størrelsen af risiko og eksponeringsfrekvensen på forhånd, er det vanskeligt at anslå, hvor mange patienter og kontrolpersoner, der skal inkluderes i undersøgelsen. Den statistiske styrke kan øges ved at øge antallet af kontrolpersoner per case, men det er langt mere effektivt at øge antallet af patienter, fx gennem aktiv smitteopsporing. Se afsnit 6.3.2 ”Led efter yderligere cases.”

I de fleste udbrud er der en høj sygdomsrisiko forbundet med indtag af smittekilden, og det er i disse situationer muligt at gennemføre en case-kontrol undersøgelse med 10-20 patienter. Ved sporadiske tilfælde vil udredninger af risikofaktor kræve væsentlig større undersøgelsespopulationer.

8.2.3 Statistisk analyse af case-kontrol undersøgelsen

Ved analyse af case-kontrol undersøgelsen vil sammenhængen mellem eksponering og sygdom udtrykkes som en Odds Ratio (OR). Da man ikke ved, hvor mange personer der i realiteten er blevet eksponeret for smittekilden, kan den relative risiko (RR) ikke direkte beregnes, som den kan i kohorteundersøgelsen. Derimod kan man beregne odds for at være blevet syg. Forholdet mellem disse odds betegnes Odds Ratio.

Under visse forudsætninger er OR et godt estimat af den relative risiko. OR beregnes som krydsproduktet i ’2X2’ tabellen i tabel 2 nedenfor og fortolkes på samme måde som den relative risiko (RR).

BEREGNING AF ODDS

To-gange-to tabel for case-kontrol studie	Antal personer		Odds ratio (OR)
	Syge	Ikke syge	
Spist røget filet	a	b	$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$
Ikke spist røget filet	c	d	

Beregning af Odds ratio (OR)

Tabel 2. Beregning af Odds Ratio

Hvis undersøgelsen inkluderer de relevante spørgsmål og i øvrigt er veldesignet og vel udført, vil relevante sammenhænge dukke op i de simple analyser af '2X2'tabeller.

Sandsynligheden for, at en statistisk association fra et case-kontrol eller kohortestudie afspejler en årsagssammenhæng, øges, hvis:

- Sammenhængen er biologisk og teknologisk plausibel.
- Resultaterne er i overensstemmelse med de andre undersøgelser, herunder laboratoriefund og inspektion.
- Risikoestimatet (OR eller RR) er højt.
- En stor andel (men ikke nødvendigvis alle) af de syge er eksponerede.
- Der evt. kan påvises en dosis-respons sammenhæng.

8.3 Begrænsninger ved analytisk-epidemiologiske undersøgelser

Analytisk epidemiologiske metoder kan ikke bruges i udbrudsarbejdet, hvis:

- Alle de tilstedeværende blev syge (ingen raske personer).
- Alle spiste af alle de retter, som blev serveret.
- Der er for få patienter eller kontrolpersoner (der kræves normalt minimum 10 cases, gerne mere end 20).

Analytisk epidemiologiske metoder kan være problematiske at bruge, hvis udbruddet er associeret med en meget populær fødevare, som er vanskelig at afgrænse eller tilbagespore, og det sygdomsfremkaldende agens er almindeligt forekommende.

Chancen for succes er meget reduceret, hvis man ikke har gode hypoteser. Vigtigheden af det hypotesedannende forarbejde bør derfor ikke undervurderes.

8.4 Praktiske forhold ved interview

Interview kan gennemføres på flere forskellige måder afhængigt af omstændigheder og ressourcer.

Ved **punktkildeudbrud** i selskaber, hvor man normalt vil vælge en kohorteundersøgelse, har man brug for at dele et spørgeskema ud og indsamle det igen. Man kan bruge postvæsenet eller bedre via nettet, dvs. sende en e-mail med et link til et elektronisk spørgeskema. Hvis udbruddet har fundet sted fx blandt de ansatte i et firma med god adgang til e-mail og Internet, kan det elektroniske spørgeskema med fordel sendes ud vha. e-mail til hver enkelt deltager. E-mails kan normalt sendes ud via firmaets direktion eller personaleadministration, og svarene går direkte ind i en elektronisk tabel. En kohorteundersøgelse baseret på et elektronisk spørgeskema kan derfor ofte laves på kort tid.

Case-kontrol undersøgelser udføres i Danmark oftest med **telefoninterview,** hvor intervieweren udfylder spørgeskemaet under samtalen. Det er det hurtigste, mest effektive og giver mulighed for at opnå relevante supplerende oplysninger. Til gengæld er det ressourcekrævende at lave 50-100 interviews og ofte nødvendigt at inddrage aftener og weekender for at træffe folk hjemme.

Både blandt patienter og kontrolpersoner er det sjældent, at alle kan eller vil deltage i undersøgelsen. Der vil typisk være et større frafald blandt kontrolpersoner end patienter, og man skal derfor kontakte relativt flere kontrolpersoner for at opnå det ønskede antal.

Patienter og raske personer, som har deltaget i en begivenhed, hvor et antal deltagere er blevet syge, har ofte stor forståelse for at deltage i et interview. Derimod vil tilfældigt udvalgte kontrolpersoner naturligvis spørge om formålet med interviewet, og måske undre sig over, hvorfor netop de blev udvalgt. Derfor er det nødvendigt at udarbejde en skriftlig instruks, hvoraf det fremgår, hvordan intervieweren præsenterer sig selv, forklarer om omstændighederne og formålet ved interviewet, procedurerne, samt giver vejledning til nogle hyppigt forekommende spørgsmål. Det skal understreges overfor de kontaktede personer, at det er frivilligt at deltage, og at de indhentede oplysninger vil blive behandlet fortroligt.

Både spørgeskema og instruks skal udarbejdes i et samarbejde mellem de parter, der indgår i udredningen. Da spørgeskemaet både indeholder oplysninger om helbredsforhold og fødevarer, bør både STPS, mikrobiologisk laboratorium og FE inddrages i spørgeskemaundersøgelsen, hvis den foregår regionalt. Det skal også besluttes, hvorvidt interviewene bør gennemføres fra ”de centrale aktører” (fx SSI) eller decentralt. Alle interviews bør koordineres for at forhindre, at de samme patienter eller kontrolpersoner bliver kontaktet flere gange.

Undertiden bruges også et **opsøgende person-til-person interview**, hvor personerne besøges i hjemmet. Det kan være en god idé ved de indledende hypotesedannende interviews, men er meget ressourcekrævende og ikke realistisk at gennemføre i en større undersøgelse. Metoden har været brugt ved fx vandbårne udbrud i lokalområder.

Tekstboksen herunder viser ”Interviewerens mange bud” med instruktioner, som er relevante ved besvarelse af et spørgeskema med lukkede svarmuligheder.

INTERVIEWERENS MANGE BUD

1. Vær velforberedt: Behersk skema og instruktion og vær bevidst om, hvem det er, der skal interviewes.
2. Præsentér dig tydeligt (navn, institution, brev, undersøgelse).
3. Vær sikker på, at det er den rette person, du interviewer.
4. Vær klar på, hvordan du skal besvare spørgsmål og indvendinger fra den, der søges interviewet.
5. Undlad at fremlægge din egen mening.
6. Undgå at forklare, fortolke eller tilføje ting til et givet spørgsmål.
7. Undgå at affyre spørgsmål, som var det en afhøring.
8. Undgå at udtrykke overraskelse, glæde eller uenighed med respondentens svar.
9. Undgå at gennemføre interviewet i et forceret tempo.
10. Undgå at din stemme mister kraft ved afslutningen af en sætning, og at du snupper ordenes endelser.
11. Undgå at hæve eller forstærke din stemme på specielle steder i sætningen.
12. Undlad at foreslå bestemte svar.
13. Søg at være objektiv, naturlig, venlig og at forsikre respondenten om, at hans/hendes mening er af betydning.
14. Søg at stille hvert eneste spørgsmål på nøjagtig den måde, det er skrevet.
15. Søg at læse introduktionerne ord for ord og stil spørgsmålet uden unaturlige pauser.
16. Søg at tillade respondenten frihed til at udtrykke sin mening og samtidig styre interviewet mod målet uden at diskutere med respondenten.
17. Søg at tale med moderat hastighed, klart og flydende.
18. Acceptér ”mærkelige” svar.

8.5 Statistisk signifikans og kilder til bias og confounding

En statistisk signifikant sammenhæng beskriver en sammenhæng, som er meget usædvanlig at finde alene ved tilfældighedernes spil.

En p-værdi på 0,001 (eller 0,1 %) betyder, at et fund, som er mindst lige så ekstremt, som det observerede, kun vil forekomme 1 ud af 1000 gange under antagelse af, at der kun er en tilfældig sammenhæng. Det er således meget usandsynligt, at observationen er en tilfældighed (”nul-hypotesen er forkastet”). Dermed kan en formodning om en sammenhæng være styrket.

I epidemiologi fokuserer man ikke på p=0,05 som en magisk grænse mellem signifikant og ikke signifikant, men udtrykker hellere risikoestimatet og dets 95 % konfidensinterval. Et fund af fx en Odds Ratio på 17,1 med et 95 % konfidensinterval fra 0,98 til 35,4 fortæller, at der er en association mellem eksponering og sygdom, men at den er meget usikkert bestemt. Det sande ukendte estimat kan meget vel være i nærheden af den nedre grænse på 1 (hvormed der næppe er en sammenhæng), men den relative risiko for sygdom kan også meget vel være væsentligt højere end 17. Dermed bruger man resultatet fra den epidemiologiske undersøgelse til at kvalificere hypotesen, i stedet for blot at forkaste muligheden for association. Hvis resultatet skal være statistisk signifikant, kræver det især 'statistisk styrke', dvs. mange deltagere i undersøgelsen. I en kohorteundersøgelse med 200 syge og 300 raske er det selvsagt usandsynligt, at mange flere syge end raske personer tilfældigvis vil have spist en tilfældig ikke-kontamineret fødevare. I en undersøgelse af 5 personer, 2 syge og 3 raske, er det derimod meget sandsynligt.

8.5.1 Bias

Selvom man har fundet en association mellem patienter og en smittekilde gennem en analytisk epidemiologisk undersøgelse, afspejler fundet ikke nødvendigvis en kausal sammenhæng.

Den kan skyldes statistiske tilfældigheder, men også systematiske fejlkilder ved planlægning og udførelse af interview eller ved selektion af syge og raske. Ofte kan folk ikke huske præcist, hvad de har spist på hvilke dage, når de skal huske lang tid tilbage ("recall bias"). Det giver ofte et mere konservativt risikoestimat (tæt på 1), men hvis folk har en selektiv hukommelse kan der også opstå falske associationer. Den bedste måde at undgå recall bias er ved at være tidligt ude, hurtigt inkludere nye cases, strukturere spørgeskemaet, så hukommelsen ledes på vej, samt kun medtage relevante og lukkede spørgsmål.

8.5.2 Confounding – sammenblanding af effekter

En association (mellem patienter og en smittekilde) kan opstå ved samvariation med andre faktorer. Denne samvariation eller sammenblanding af effekt betegnes med det engelske ord "confounding".

En "confounder" er en faktor, som både er associeret med eksponering og sygdom, men som ikke er ligeligt fordelt mellem eksponerede og ikke eksponerede personer, og heller ikke er en del af den årsagskæde, der leder fra eksponering til sygdom. I et udbrud associeret til indtag af fastfood kan man fx forestille sig, at mange faktorer og fødevareeksponeringer associeret til "fastfood livsstil" vil dukke op som associeret til sygdom. Et andet eksempel er, at eksponering for leverpostej automatisk vil øge chancen for at være eksponeret for sky, ristede løg og agurk. Sådanne faktorer kan komme frem i en epidemiologisk undersøgelse, selvom de ikke har noget at gøre med den reelle årsagssammenhæng.

Det er muligt både i undersøgelsesdesign og analyse at forebygge eller undgå confounding bl.a. ved:

- **Matchning** på fx køn, alder og geografi, så disse faktorer bliver balanceret mellem cases og kontroller. Der er en risiko for at "overmatche". Personer fra samme bopæl eller kommune har større risiko for at have været eksponeret for sygdomskilden end mere fjerntboende kontrolpersoner. Dermed kan spørgsmålet om tilstedeværelse eller fravær af sygdom være mere relateret til andre forhold, fx immunitet, end eksponering. Det er fx tilfældet ved et vandbåret udbrud, hvor cases og kontroller nærmest per automatik kommer til at dele samme vandkilde. Det kræver da en nøje bestemmelse af vandindtaget at afsløre en eventuel sammenhæng mellem eksponering og sygdom (dosis-respons sammenhæng).

- **Restriktion**: Ved at afgrænse populationen, hvorfra man vælger cases og kontroller, styrker man undersøgelsens validitet og undgår risikoen for confounding eller bias. I et udbrud blandt voksne, kan man fx vælge at udelukke børn under 2 år. Under visse omstændigheder kan man også vælge at udelukke personer, der er i en meget høj- eller lav-risiko gruppe for at blive syg.

- **Analysen:** Data kan analyseres stratificeret eller ved brug af multivariate modeller som logistisk regression.

Hvis man vil vide mere om de grundlæggende principper for analytiske epidemiologiske metoder henvises til en epidemiologisk grundbog eller et kursus i udbrudsopklaring[12].

[12] Se fx introduktionsbog i epidemiologi: Johan Giesecke, Modern Infectious Disease Epidemiology, 3. reviderede udgave 2017, ISBN-13:9781138704633

9. Liste over organisationer

Fødevarestyrelsen
Stationsparken 31-33
2600 Glostrup
www.foedevarestyrelsen.dk
Tlf.: +45 7227 6900

Fødevare NordØst
Sofiendalsvej 90
9200 Aalborg SV

Fødevare SydVest
Søndergade 50
6600 Vejen

Fødevare Sjælland/Fyn
Gl. Banegårdsplads 8
4220 Korsør

Fødevare København
Stationsparken 31
2600 Glostrup

DTU Fødevareinstituttet
Kemitorvet
Bygning 202
2800 Kgs. Lyngby
www.food.dtu.dk
Tlf.: +45 3588 7000

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
www.sst.dk
Tlf.: +45 7222 7400

Statens Serum Institut
Artillerivej 5
2300 København S
www.ssi.dk
Tlf.: +45 3268 3268

Styrelsen for patientsikkerhed
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf.: +45 7228 6600

Styrelsen for Patientsikkerhed
Tilsyn og Rådgivning Øst
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf.: +45 7222 7450

Styrelsen for Patientsikkerhed
Tilsyn og Rådgivning Nord
Falstersvej 10
8940 Randers SV
Tlf.: +45 7222 7970

Styrelsen for Patientsikkerhed
Tilsyn og Rådgivning Syd
Nytorv 2, 1. sal
6000 Kolding
Tlf.: +45 7222 7950

Bilag 1. Organisering af udbrudsudredning i Danmark

Bilag 2. **Udbrudsrapport**

UDBRUDSRAPPORT

FUDXXXX *"Udbrudsnavn"*

Forfattet af: XX
Institution: XX
Dato: XX.XX.20XX

---

1. **Udbrudssignal**
   Beskrivelse af sagen kort.

2. **Case definition**

3. **Deskriptiv epidemiologi**
   a. *Patienter*
   b. *Tid (epidemikurve)*
   c. *Sted (hvilke dele af landet bor patienterne i)*

4. **Epidemiologiske undersøgelser**
   a. *Hypotesegenerende interviews*
   b. *Analytisk epidemiologi*
   Beskrivelse af resultaterne af undersøgelserne og evt. i hvilken tidsperiode de er foretaget.

5. **Analyser af fødevarer og tilbagesporing**
   Kronologisk oversigt over hvilke analyser, der er foretaget og med hvilket resultat.
   Kronologisk beskrivelse af foretaget sporing, kontrolbesøg m.m.

6. **Kilde**
   Præcis beskrivelse af kilden og den evidens, der ligger bag bedømmelsen af, at dette er smittekilden til udbruddet.

7. **Konklusion**

Bilag 3. **Interviewskema forslag**

Interviewskema:
MISTANKE OM FØDEVAREBÅREN SYGDOM

Anmeldelsen modtaget af:

Navn/initialer/afdeling:		Captia sagsnummer/ evt. FUD-nr:
Modtaget dato og kl.:		

Anmelder:

Navn:		
Adresse:		
Telefon:		
E-mail:		
Må vi kontakte anmelder igen?		
Må der gives information til STPS / SSI / FVST?		
Må vi kontakte sygdomsramte direkte? (Hvis anmeldelse er modtaget fra STPS, SSI hhv. FVST)		

Sygdomsramte:

Antal udsat for risiko:	
Antal syge:	
Relation:	

(Kopieres i tilfælde af flere syge)**:**

Navn:			
Adresse:			
Telefon:			
E-mail:			
CPR. NR.			
Køn:		Alder:	

Symptomer:

Symptomer	**Ja**	**Nej**	**Ikke oplyst**	**Tidspunkt dato og kl.**
Kvalme				
Opkastning				
Mavesmerter				
Diarré				
Blod i afføring				
Feber				

Symptomer	Ja	Nej	Ikke oplyst	Tidspunkt dato og kl.
Hovedpine:				
Ondt i krop/led				
Følelsesløshed				
Svimmelhed				
Prik. Fornemmelse i munden				
Andet:				

Spisetid:				
Symptomstart:				
Inkubationstid:				
Varighed:				

Lægekontakt:

Hvilken læge/hvilket sygehus:	
Er der udtaget prøver:	
Må FVST kontakte lægen for oplysninger om dyrkningsvar?	
CPR nr. til eftersporing:	
Antal indlagte:	
Antal dødsfald:	

Mistænkt måltid/fødevare:

Beskrivelse af måltid:	
Årsag til mistanke:	
Involveret virksomhed (navn og adresse):	
Er der rester:	

Måltidsoplysninger:

Indtaget samme dag:	
Aften:	
Middag:	
Morgen:	
Mellemmåltider:	
Indtaget dagen før: Dato:	
Aften:	

Middag:	
Morgen:	
Mellemmåltider	
Indtaget den forrige dag: Dato:	
Aften:	
Middag:	
Morgen:	
Mellemmåltider:	
Generelle spise/handlevaner: (Eksempel: økologisk forbruger eller vegetar).	

Relaterede hændelser:

Lignende symptomer i familie/omgangskreds/ arbejdsplads/institution:	
Udlandsrejse:	
Kontakt til dyr:	
Kontakt til børn:	
Mistanke om allergi	
Mistanke om vandbåret sygdomsudbrud	*Nej*

Fødevareafdelingens kontakt til virksomhed:

Virksomhed kontaktet dato/ talt med ?:	
Har virksomheden haft andre henvendelser:	
Drøftelse af håndtering af det mistænkte måltid:	
Har virksomheden haft sygdom blandt personale?	

Det videre forløb:

Konklusion ved afslutning af sagen:

Er der mistanke til et eller flere måltider/retter:	
Årsag til mistanke:	
Mistanke om agens:	
Sandsynlig smittevej: Fødevarebåren/Vandbåren/ Person til person/Kontakt til dyr/ Fødevarebåren fulgt af person til person/Ukendt/ Andet:	

INFORMATION TIL LABORATORIET VED MISTANKE OM FØDEVAREBÅREN SYGDOM:

Inkubationstid:			
Varighed:			
Symptomer:			
Prøve:	Rester:	Parti/batch:	Lignende:

Bilag 4. **Sygdomsfremkaldene agens**

Oversigt over mikroorganismer, parasitter og kemiske forbindelser, der bør overvejes som årsag til fødevare- og vandbårne sygdomsudbrud

VAND

Bakterier
Campylobacter jejuni / Campylobacter coli
Salmonella spp.
Yersinia enterocolitica
Patogene Escherichia coli
Verotoksinproducerende Escherichia coli, (specielt serotype O157)
Mycobacterium, atypiske
Legionella
Aeromonas hydrophila

Parasitter
Giardia lamblia
Cryptosporidium parvum

Virus
Calicivirus (Norwalk-lignende virus, small round structured viruses)
Rotavirus
Astrovirus
Adenovirus
Enterovirus
Hepatitis A virus

FØDEVARER

Bakterier
Aeromonas hydrophila
Bacillus cereus
Campylobacter spp.
Clostridium botulinum
Clostridium perfringens

Escherichia coli
•E. coli enterotoxigene (ETEC)
•E. coli enteropatogene (EPEC)
•E. coli O157:H7 (VTEC)
•E. coli enteroinvasive (EIEC)
•E. coli, verotoksinprod. (VTEC)

Listeria monocytogenes
Salmonella Typhi og Paratyphi
Salmonella spp. (zoonotiske)
Shigella spp.
Staphylococcus aureus
Vibrio cholera (O1, O139; non O1, non O139)

Vibrio parahaemolyticus
Vibrio vulnificus
Yersinia enterocolitica

Parasitter
Cryptosporidium parvum
Giardia lamblia
Toxoplasma gondii
Taenia saginata (oksens bændelorm)

Virus
Calicivirus (Norwalk-lignende virus, small round structured viruses)
Rotavirus
Astrovirus
Adenovirus
Hepatitis A virus
Hepatitis E virus
Poliovirus
Anisakis
Trichinella spiralis

Algetoksiner
Amnesic shellfish poison (ASP)
Azaspiracid shellfish poison (AZP)
Ciguaterra fish poison (CFP)
Diarrhoea shellfish poison (DSP)
Neurotoxic shellfish poison (NSP)
Paralytic shellfish poison (PSP)

Naturligt forekommende toksiner
Curcubitacin (squash)
Giftige svampe
Giftige droger
Giftige fisk, fx pufferfish *
Lektiner (bønner og hyldebær)
Biogene aminer (fx histamin)
Ufordøjelige voksarter i oliefisk

Kemiske stoffer
Tungmetaller
Bekæmpelsesmidler
Rengørings- og desinfektionsmidler

Bilag 5. Oversigt over symptomer og diagnoser

Akutte symptomer ved fødevarebåren infektion

En detaljeret beskrivelse af infektionsdosis, inkubationstid, symptomer, varighed og epidemiologiske forhold, inklusive mulige smittekilder, ved akutte fødevarebårne sygdomme, findes bl.a. i håndbogen: Control of Communicable Diseases Manual, David L. Heymann Editor, 20th Edition, 2014, ALPHA Press, ISBN: 978-0-87553-018-5.

De generelle symptomer inkluderer diarré (evt. blodig), kvalme, mavekramper, opkast, hovedpine, feber, og alment ubehag. Flertallet af infektionerne/forgiftningerne er selvlimiterende, men alvorlige forløb forekommer og for de bakterielle infektioner forekommer bakteriæmi med sepsis symptomer blandt et mindretal af (evt. særligt udsatte) patienter.

Symptomer på fødevareforgiftning opstår fra timer til dage til uger efter indtagelse af kontaminerede fødevarer afhængig af ætiologi og patientens naturlige modstandskraft. Præformerede toksiner i fødevaren medfører akutte symptomer få timer efter indtagelse, mens infektion via patogene bakterier medfører symptomer typisk 1-4 dage efter indtagelse bl.a. afhængig af antal inficerende bakterier – spændvidden kan dog være betydelig. Symptomer på virale infektioner efter indtagelse af en fødevare vil sandsynligvis debutere i løbet af 1-2 dage og ved parasitære infektioner som amøbeinfektion forekommer symptomerne fra 1 til flere uger.

Kliniske symptomer og debuttidspunkt ved vand- og fødevarebårne forgiftninger og infektioner

ØVRE GASTROINTESTINALE SYMPTOMER (KVALME, OPKAST) DOMINERER

Omtrentligt debut tidspunkt	Dominerende symptomer	Associeret agens
< en time	Kvalme, opkast, smagsforstyrrelse, brændende smerte i mundslimhinde	Metal salte
1-2 timer	Kvalme, opkast, cyanose, hovedpine, svimmelhed, åndenød, rystelser, almen svaghed, bevidsthedstab	Nitrit
0,5-6 timer, (middel 2-4 timer)	Kvalme, opkast, diarré, mavekrampe med voldsomme smerter	*Staphylococcus aureus* enterotoksin, ASP, DSP, pectenotoksiner samt azaspiracider
1-6 timer	Opkast, mavekramper/smerter, diarré & kvalme	*Bacillus cereus (emetisk toxin) Lektiner.*
6-24 timer	Kvalme, opkast, diarré, tørstfornemmelse, pupil dilatation, kollaps, bevidstløshed	Giftige svampe
24-48 timer	Kvalme, opkastning, diarré	Virus (fx norovirus og sapovirus)

Kliniske symptomer og debuttidspunkt ved vand- og fødevarebårne forgiftninger og infektioner

NEDRE GASTROINTESTINALE SYMPTOMER (MAVEKRAMPE, DIARRÉ) DOMINERER

Omtrentligt debut tidspunkt	Dominerende symptomer	Associeret agens
2-36 timer (middel 6-12 timer)	Mavekrampe, diarré, pustilblandet afføring, af og til kvalme og opkast	*Clostridium perfringens, Bacillus cereus* og svært forurenet mad (> 10^7 mikroorganismer/ml (g) føde)
12-74 timer (middel 18-36 timer)	Mavekrampe, diarré, opkast, feber, kulderystelser almen dårlig, kvalme, hovedpine. Evt. Blodige diaréer, *Vibrio vulnificus* associeret med hudsår *Yersinia enterocolitica* ofte med symptomer svarende til appendicitis	*Salmonella* spp., *Shigella, Escherichia coli,* andre *Enterobactericeae, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia enterocolitica, Aeromonas hydrophila, Campylobacter* spp., *Vibrio cholera, Vibrio vulnificus, Vibrio fluvialis*
24-48 timer	Diarré, feber, opkast, mavesmerter, alment påvirket ofte tillige respirations symptomer	Enterovirus
1-6 uger	Mucøse (slimede) afføringer, mavesmerter og vægttab	*Giardia lamblia*
1 – adskillige uger	Mavesmerte, diarré (blodig), forstoppelse, hovedpine almen utilpashed og træthedsfornemmelse	*Entamoeba histolytica*
3-6 måneder	Nervøsitet, søvnløshed, sultsmerter, anoreksi, vægttab, mavesmerter og af og til diarré	*Taenia saginata, Tania solium*

Kliniske symptomer og debuttidspunkt ved vand- og fødevarebårne forgiftninger og infektioner

NEDRE GASTROINTESTINALE SYMPTOMER (MAVEKRAMPE, DIARRÉ) DOMINERER

Omtrentligt debut tidspunkt	Dominerende symptomer	Associeret agens
2-36 timer (middel 6-12 timer)	Mavekrampe, diarré, pustilblandet afføring, af og til kvalme og opkast	*Clostridium perfringens, Bacillus cereus* og svært forurenet mad (> 10^7 mikroorganismer/ml (g) føde)
12-74 timer (middel 18-36 timer)	Mavekrampe, diarré, opkast, feber, kulderystelser almen dårlig, kvalme, hovedpine. Evt. Blodige diaréer, *Vibrio vulnificus* associeret med hudsår *Yersinia enterocolitica* ofte med symptomer svarende til appendicitis	*Salmonella* spp., *Shigella, Escherichia coli,* andre *Enterobactericeae, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia enterocolitica, Aeromonas hydrophila, Campylobacter* spp., *Vibrio cholera, Vibrio vulnificus, Vibrio fluvialis*
24-48 timer	Diarré, feber, opkast, mavesmerter, alment påvirket ofte tillige respirations symptomer	Enterovirus
1-6 uger	Mucøse (slimede) afføringer, mavesmerter og vægttab	*Giardia lamblia*
1 – adskillige uger	Mavesmerte, diarré (blodig), forstoppelse, hovedpine almen utilpashed og træthedsfornemmelse	*Entamoeba histolytica*
3-6 måneder	Nervøsitet, søvnløshed, sultsmerter, anoreksi, vægttab, mavesmerter og af og til diarré	*Taenia saginata, Tania solium*

Kliniske symptomer og debuttidspunkt ved vand- og fødevarebårne forgiftninger og infektioner

NEUROLOGISKE SYMPTOMER (SYNSFORSTYRRELSER, SVIMMELHED, PARALYSE)

Omtrentligt debut tidspunkt	Dominerende symptomer	Associeret agens
< 1 time	Brændende føleforstyrrelser/følelsesløshed, sløvhed, respirationsstop, feber, kulderystelser, mavekrampe, opkast, diarré, bedvidstløshed, kramper	Algetoksiner (PSP)
	Diarré, synsforstyrrelser, brystsmerter, cyanose, kramper	Organisk fosfat
	Excessiv (kraftig) spytsekretion, opkast, sved-tendens, diarré, uregelmæssig puls, kontraherede pupiller, astmatisk respiration	Fluesvampe
	Føleforstyrrelser, svimmelhed, mave-tarm blødning, hudreaktion, øjenparese, refleks tab, lammelse	Tetrodo toksiner
1-6 timer	Følelsesløshed, diarré, svimmelhed, mundtørhed, muskelsmerter, dilaterede pupiller, synsforstyrrelser, lammelse	Ciguatera toksin, PSP, ASP, NSP
	Kvalme, opkast, sløvhed, svimmelhed, anorexi, vægttab, konfusion	Klorineret hydrocarbon (insekticider, pesticider)
2 timer – 6 dage	Svimmelhed, dobbeltsyn, sløret syn, manglende lysrefleks, synkebesvær, talebesvær, vejrtrækningslammelse	*Clostridium botulinum* neurotoksin
> 72 timer	Følelsesløshed, muskelsvaghed, spastisk paralyse, synsforstyrrelser, blindhed, bevidstløshed	Organisk kviksølv

Kliniske symptomer og debuttidspunkt ved vand- og fødevarebårne forgiftninger og infektioner

ALLERGISKE SYMPTOMER (ANSIGTS "FLUSH", KLØE)

Omtrentligt debut tidspunkt	Dominerende symptomer	Associeret agens
< 1 time	Hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkast, halsbrand, ansigtsødem og rødme, brændende fornemmelse på tunge og læber, mavepine, generaliseret kløe	Histamin og andre biogene aminer
	Følelsesløshed omkring munden, prikkende fornemmelser, blussen, svimmelhed, hovedpine, kvalme	Mononatrium glutamat
	Opblussen, varmefornemmelse, kløe, mavesmerter, hævelse i ansigt og på knæ	Nikotin syre
Generaliseret infektionssymptomer (feber, kulderystelse, almen dårlig, smerter, hævede lymfeknuder)		
7-28 dage	Feber, hovedpine, alment påvirket, hoste, kvalme, opkast, forstoppelse, mavesmerter, kulderystelser, exanthem (udslæt) abdominalt, sent blodige afføringer	*Salmonella Typhi*
10-13 dage	Feber, hovedpine, muskelsmerter, udslet	*Toxoplasma gondii*
Varierende debut	Feber, kulderystelser, hovedpine, ledsmerter, hævede lymfeknuder, påvirket almenbefindende	*Listeria monocytogenes, Campylobacter jejuni, Salmonella species, Salmonella dublin, Leptospira species.*

Bilag 6. **Oversigt over årsager til sygdom pga. fødevarer drikkevand**

Alfabetisk oversigt over hyppige årsager til sygdom efter indtagelse af fødevarer og/eller drikkevand

Agens	Infektion/ forgiftning	Infektionsdosis pr. g. fødevare	Symptomer	Inkubationstid	Varighed	Reservoir/kilde	Hyppigt involverede fødevarer	Typisk årsag til smitte	Vækst i fødevarer	Kommentar
BAKTERIER										
Aeromonas hydrofila	Forgiftning pga enterotoxin		Vandig diarré, mavekramper, let feber, opkast	24-48 timer	Dage til uger	Almindelig i vand, i mange fødevarer	Fisk, skaldyr, snegle og drikkevand			Opportunistisk patogen
Bacillus cereus **, varmelabilt toxin (diarré toksin)**	Forgiftning pga. toksinproduktion i fødevare eller tarm	100.000 - 1 mio.	Akut diarré, mavesmerter	8-16 timer	12-36 timer	Jordbakterie	Melholdige fødevarer, ris, kartofler, mælk, sammenkogte retter	Langsom afkøling, opbevaring ved for høj køletemp., eller for lav varmholdelsestemp. Langtidsopbevaring af mælk på køl	Ja	Sporer kan overleve i tørrede fødevarer som fx krydderier. Visse Bacillus arter kan vokse ned til 4 ° Celsius
Bacillus cereus **, varmestabilt toxin (emetisk toksin)**	Forgiftning pga. toksinproduktion i fødevare	100.000 - 1 mio.	Kvalme, opkast	1-5 timer	24-36 timer	Jordbakterie	Melholdige fødevarer, ris, kartofler	Langsom afkøling, opbevaring ved for høj køletemp., eller for lav varmholdelsestemp.	Ja	Sporer kan overleve i tørrede fødevarer som fx krydderier, ris og mel
Campylobacter	Infektion Campylobacteriose	Lav Ned til 500	Feber, diarré, kvalme, mavesmerter, evt. opkast. Diarré kan være blodig. Sjældent ses Giullain-Barre syndrom eller gigtsymptomer	2-10 dage	7-10 dage Almen svækkelse kan vare flere uger	Fjerkræ, kvæg, svin, får, kæledyr fx hunde, og forurenet vand	Fjerkrækød, især kyllingekød, upasteuriseret mælk, forurenet drikkevand	Krydssmitte fra ~~V~~ia rå kødvarer, redskaber og forurenet vand m.m. til fx salat og tilberedte fødevarer, der indtages uden yderligere varmebehandling	Nej	
Clostridium botulinum	Forgiftning pga. toxinproduktion i fødevare eller spædbørns tarm	Meget lav for toxin Bakterieniveau vides ikke med sikkerhed	Kvalme, opkast, diarré, forstoppelse, synsforstyrrelser, muskelsvaghed, lammelse af svælg og respirations, hjertestop	12-36 timer Variation fra timer til 8 dage	Ved overlevelse kan det tage måneder at blive rask	Jord, vand, tarmkanal i fisk, dyr, fugle og insekter	Fiskeprodukter, leverpostej, frugt- og grøntsagsprodukter, honning, olier og konserves	Utilstrækkelig saltning, syrning, opvarmning og/eller nedkøling af fødevarer	Ja	Mortalitet 5-10% Honning kan være årsag til spædbarnsbotulisme.
Clostridium perfringens	Forgiftning pga. toxinproduktion i tarm	1 mio. - 100 mio.	Mavesmerter, diarré (evt. blodig), ildebefindende. Sjældnere opkast og feber	8-12 timer Variation 6-24 timer	12-24 timer	Jord, støv, fækalier fra dyr og mennesker, animalske fødevarer	Varmebehandlede retter med kød eller fjerkræ. Sammenkogte retter, kødsupper	Utilstrækkelig varmebehandling, langsom afkøling af store portioner varmebehandlede produkter. Utilstrækkelig varmholdelse. For høj køletemp.	Ja	Sporer kan overleve i tørrede fødevarer som fx krydderier.
Escherichia coli, **EPEC**	Infektion	Lav, vides ikke med sikkerhed	Opkast, mavesmerter, diarré, feber	1-8 dage	Dage til uger	Mennesker	Fækalt forurenet vand og mad	Fækalt forurenet vand og mad		
Escherichia coli **, ETEC**	Infektion	Lav, vides ikke med sikkerhed	Enterotoxiner medfører diarré, mavekramper, opkast, sjældent shock	1-8 dage	Dage til uger	Mennesker	Fækalt forurenet vand og mad	Fækalt forurenet vand og mad		Ofte rejserelateret
Escherichia coli **, EIEC**	Infektion	Lav, vides ikke med sikkerhed	Invaderer epitelceller og giver feber, alvorlige mavesmerter, diarré (10% med blod og mucus)	1-8 dage	Dage til uger	Mennesker	Fækalt forurenet vand og mad	Fækalt forurenet vand og mad		
Escherichia coli **, VTEC**	Infektion	Lav, vides ikke med sikkerhed	Vandig diarré, der kan blive blodig (hæmorrhagisk colit) og føre til HUS (hæmolytisk uræmisk syndrom) med akut nyresvigt	1-2 dage Variation 1-8 dage	Dage til uger	Drøvtyggere	Hakket oksekød, forurenet drikkevand, upasteuriseret mælk	Utilstrækkelig varmebehandling	Ja	
Listeria monocytogenes	Infektion Listeriose	Vides ikke med sikkerhed	Influenzalignende symptomer, diarré, abort, blodforgiftning, meningitis	2-3 uger men kan variere fra 1-70 dage	Afhænger af sygdomsforløb et	Vand, jord, grøntsager, ~~affald,~~ alle dyr, mennesker, produktionsmiljøer	Køleopbevaret kød- og fiskepålæg, færdigretter med lang holdbarhed, upasteuriseret mælk, bløde oste	Ingen eller utilstrækkelig varmebehandling. Efterkontaminering af varmebehandlede/røgede/saltede produkter	Ja	Rammer oftest immunsvækkede personer og gravide, som kan smitte det ufødte barn Mortalitet er høj ca. 30 % for disse grupper
Salmonella **(bortset fra Thyphi og Paratyphi)**	Infektion Salmonellose	Fra 10 men normalt mere end 100.000	Feber, diarré, kvalme, mavesmerter, opkast, hovedpine	6-48 timer op til 4-5 dage	3-6 dage op til flere uger	Dyr	Kød, fjrekræ, æg, tørrede mælkeprodukter, grøntsager	Utilstrækkelig varmebehandling. Kontaminering via redskaber, kødsaft m.v. til produkter, der ikke varmebehandles.	Ja	
Salmonella **typhi og paratyphi type A-C**	Infektion Salmonellose		Systemisk infektion ved septisk temperatur, hovedpine, forstoppelse, udslet og mavesmerter. Senere i forløbet diarré.	10-20 dage Variation 3 dage til 8 uger	Varierende	Mennesker	Fødevarer der er humant fækalt forurenede, rå mælk, kød, skaldyr (østers, muslinger), grøntsager og salat	Utilstrækkelig varmebehandling. Kontaminering af fødevarer der ikke varmebehandles		Sjælden
Shigella sonnei, S. flexneri, S. boydii, S. dysenteriae	Infektion Shigellose (bacillær dysenteri)	Lav Forventeligt <1000	Mavesmerter, opkast, feber, diarré varierende fra vandig (sonnei) til blodig dysenterisk (dysenteriae) og i mindre grad flexneri og boydii	1-3 dage og op til en uge	Varierende	Mennesker	Fødevarer der er humant fækalt forurenede.	Fødevarer der er humant fækalt forurenede.		
Staphylococcus aureus	Forgiftning pga toxin (varmestabilt) produceret i fødevare	100.000 - 1 mio.	Mavekramper, kvalme, voldsom opkast og/eller diarré	2-4 timer	1-2 dage	Mennesker, hud, næse, svælg	Varmebehandlede, saltede kød- og fiskeprodukter, færdige middagsretter, cremer, saucer, is, oste	Kontaminering af varmebehandlede fødevarer via hænder, sår m.m.	Ja	
Vibrio **cholerae O1 og O139**	Infektion		Profuse vandige diarréer, mavesmerter og opkast, ofte med svær dehydrering, kollaps og død til følge hvis ubehandlet.	1-3 dage	5-7 dage	Mennesker	Fødevarer og vand der er humant fækalt forurenet.	Person til fødevare/vand til person smitte.	Nej	Ubehandlet kolera - mortalitet op til 50%

Bilag 6. **Oversigt over årsager til sygdom pga. fødevarer drikkevand**

Agens	Infektion/ forgiftning	Infektionsdosis pr. g. fødevare	Symptomer	Inkubationstid	Varighed	Reservoir/kilde	Hyppigt involverede fødevarer	Typisk årsag til smitte	Vækst i fødevarer	Kommentar
Vibrio parahaemolyticus	Infektion		Profus vandig diarré, mavesmerter, opkast og feber	9-25 timer op til 3 dage	5-8 dage	Kystvand, brakvand >15 grader Celcius, fisk og skaldyr	Rå fisk og skaldyr	Krydsforurening til spiseklare fødevarer	Nej	
Vibrio vulnificus	Infektion		Profus diarré med blod, sepsis fra inficerede sår	12 timer - 3 dage	Dage til uger	Havvand	Fisk og skaldyr	Sårinfektion, indtag af rå fisk og skaldyr	Nej	Ubehandlet - mortalitet 40-60%
Yersinia enterocolitica	Infektion	100.000 - 1 mio.	1. forløb: Feber, diarre, kraftige mavesmerter, mavetarmbetændelse 2. forløb: Ledsmerter, gigtsymptomer (især personer med vævstype HLA-B27), hududslæt	3-10 døgn	Få dage til 1 uge. Efter 1-2 uger kan komplikationer ses i flere måneder.	Dyr, ofte svin	Svinekød og svinekødsprodukter, rå mælk	Utilstrækkelig nedkøling. Kontaminering af varmebehandlede produkter, der opbevares i længere tid på køl	Ja	Differentialdiagnose: blindtarmsbetændelse. Forandringer histologisk kan ligne Crohns sygdom. Reaktiv arthrit efter infektionen er hyppigere end ved andre bakterielle årsager til gastroenteritis.
VIRUS										
Hepatitis A virus	Infektion	10-100	Manglende appetit, feber, kvalme, opkast, diarré, muskelsmerter, leverbetændelse, gulsot	2-4 uger	Få uger i milde tilfælde, flere måneder i svære tilfælde	Mennesker	Grøn salat, østers, løg, tilberedte måltider, frossen frugt	Kontaminering af fødevarer fra smittede personer eller spildevand	Nej	Asymptomatiske smittebærere findes.
Calicivirus (Norovirus og Sapovirus)	Infektion	1-100	Kvalme, pludselig og voldsom opkast, mavesmerter og diarré	12-77 timer	12-60 timer Nogle få kan føle sig syge i flere dage til uger	Mennesker	Grøn salat, frossen frugt, rå østers, smørrebrød, snacks	Kontaminering af fødevarer fra smittede personer eller spildevand Smitte direkte fra person til person evt. via berøring af overflader, redskaber eller via aerosoler i luften.	Nej	Virus kan udskilles i inkubationsfasen - smitte via fødevarer fra personer der endnu ikke har symptomer ses
Rotavirus	Infektion		Diarré, opkast (børn), dehydrering	1-3 dage	4-5 dage	Mennesker	Luft, vand, fødevarer eller miljø forurenet af smittet person	Person til personsmitte	Nej	Infektionen rammer typisk spædbørn og småbørn, eller giver sygdom på hospitaler. Den er sjældent fødevarebåren
Astrovirus	Infektion		Diarré og opkast	3-4 dage	4 dage	Mennesker	Luft, vand, fødevarer eller miljø forurenet af smittet person	Person til personsmitte	Nej	Infektionen rammer typisk spædbørn og småbørn, eller giver sygdom på hospitaler. Den er sjældent fødevarebåren
Adenovirus type 40 og 41	Infektion		Diarré, opkast og mavesmerter	8-10 dage	7 dage	Mennesker	Luft, vand, eller miljø forurenet af smittet person	Person til personsmitte	Nej	Infektionen rammer typisk spædbørn og småbørn, eller giver sygdom på hospitaler. Den er sjældent fødevarebåren
PARASITTER										
Cryptosporidium parvum	Infektion Cryptosporidiose		Diarré (langvarig), sygelig træthed, kvalme, opkast og mavesmerter samt influenzalignende symptomer	2-14 dage	Dage op til 3 uger	Mennesker og dyr	Fækalt forurenede fødevarer/vand	Person til personsmitte evt. via fødevarer, vand. Andre smitteveje kan være badning i fækalt forurenet badevand	Nej	Børn og immunosuprimerede personer har størst risiko for at erhverve infektionen
***Giardia lamblia* (protozo)**	Infektion Giardiose		Diarré der kan blive kronisk eller recidiverende, mavekramper, træthed, vægttab og kvalme	7-10 dage	Uger - år	Mennesker og dyr	Fækalt forurenede fødevarer/vand	Inficerede personer udskiller giardia cyster i store mængder. Infektionen spredes fækalt-oralt, kontaktsmitte mellem personer, fækalt forurenede fødevarer og vand	Nej	Der kan være mange asymptomatiske bærere af sygdommen. Børn under 5 år eller immunosuprimerede personer har størst risiko for at erhverve infektionen
Toxoplasma gondii	Infektion Toxoplasmose		Infektionen forløber ofte asymptomatisk. For gravide kan infektion resultere i abort eller dødfødte børn.	5-23 dage	Varierende	Katte. Får, geder, gnavere, svin og kvæg kan være mellemværter og bærere af infektive stadier af parasitten	Fødevarer kontamineret med oocyster eller kød indeholdende vævscyster. Håndtering af vildt udgør en risiko. Smitte kan ske ved håndtering af kattebakker eller børn kan smittes hvis de leger i sand som katten har brugt som toilet.	Fødevarer kontamineret med oocyster eller kød indeholdende vævscyster. Håndtering af vildt udgør en risiko. Smitte kan ske ved håndtering af kattebakker eller børn kan smittes hvis de leger i sand som katten har brugt som toilet.	Nej	Cyster af parasitten kan optræde symptomløst og aktiveres hvis immunforsvaret nedsættes. I sidstnævnte tilfælde kan forløbet af sygdommen være fatalt.
Bændelorm (*Taenia saginata* - oksens bændelorm)	Infektion		Nervøsitet, søvnløshed, spisevægring, vægttab, mavesmerter og ubalance i fordøjelsessystemet	Få dage til år	Varierende	Kvæg er mellemværter og infektive tinter sidder i muskulatur	Råt oksekød	Indtagelse af råt eller ikke tilstrækkeligt varmebehandlet oksekød	Nej	Æggene kan overleve i miljøet i måneder.
***Anisakis* spp.**	Infektion Anisakiasis		Mavesmerter, opkast og kvalme. Mavesår og blodig opkast kan optræde. Symptomerne kan ligne blindtarmsbetændelse	Timer - uger	Varierende	Havpattedyr og saltvandsfisk	Saltvandsfisk	Utilstrækkelig varmebehandling eller frysning af fisk. Indtag af rå fisk (sushi, sashimi) som ikke har været tilstrækkeligt nedfrosset		
ALGETOXINER										

Bilag 6. **Oversigt over årsager til sygdom pga. fødevarer drikkevand**

Agens	Infektion/ forgiftning	Infektionsdosis pr. g. fødevare	Symptomer	Inkubationstid	Varighed	Reservoir/kilde	Hyppigt involverede fødevarer	Typisk årsag til smitte	Vækst i fødevarer	Kommentar
Paralytisk skaldyrsforgiftning (PSP)	Forgiftning		Prikkende og brændende fornemmelse i mund og i hud med efterfølgende følelsesløshed og efter 4-6 timer følelsesløshed i fingre og tæer, svimmelhed, ataksi og feber. Kraftig forgiftning medfører generelt tab af muskelkoordinering, åndedrætsbesvær og død ved åndedrætssvigt	30 minutter til få timer	Uger	Særlige typer af alger der producerer saxitoxin m.fl.	Skaldyr	Opkoncentrering i skaldyr som spiser algerne	Nej	Der findes ingen modgift
Diarréfremkaldende skaldyrsforgiftning (DSP)	Forgiftning		Diarré, opjkast, mavesmerter og svimmelhed	30 minutter til få timer	Få dage	Særlige typer af alger der producerer okadainsyre, azaspirazider m.fl.	Skaldyr	Opkoncentrering i skaldyr som spiser algerne	Nej	Fuld restitution efter ca. 3 dage
Amnesisk skaldyrsforgiftning (ASP)	Forgiftning		Hovedpine, svimmelhed, svigtende orienteringssans, kvalme, diarré, opkastning og mavekramper. I alvorligere tilfælde nedsat smertereaktion, hallucinationer, hukommelsestab og død	3-5 timer	Varierende	Særlige typer af alger der producerer domoinsyre	Skaldyr	Opkoncentrering i skaldyr som spiser algerne	Nej	Der findes ingen modgift. Kan give kroniske mén.
Neurotoxisk skaldyrsforgiftning (NSP)	Forgiftning		Hovedpine, opkastning, diarré, muskelsmerter, åndedrætsbesvær, koordinationsbesvær, lammelser og krampeanfald. Kan medføre døden	3-6 timer	Varierende	Særlige typer af alger der producerer brevetoxiner. Havgus og dråber af havvand indeholdende Gymnodium breve forårsager irritation af øjne og næse, hvilket medfører hoste og astmalignende symptomer	Skaldyr	Opkoncentrering i skaldyr som spiser algerne	Nej	Der findes ingen modgift. Kan give kroniske mén.
Ciguatera forgiftning	Forgiftning		Diarré, opkastning, mavesmerter, følelsesløshed, skiftende kulde-varme fornemmelser, åndedrætsbesvær, lammelser helt eller delvis af læbe, tunge, hals og ekstremiteter og krampeanfald	12-24 timer	De neurologiske symptomer kan være i måneder og år	Særlige typer af alger der producerer ciguateratoxin	Fisk	Opkoncentrering i fisk som spiser algerne	Nej	Der findes ingen modgift. Behandles symptomatisk.
BIOGENE AMINER										
Histamin, spermidin, spermin, tryptamin, tyramin, cadaverin, putrescin, phenylethylamin	Forgiftning	Histamin > 200 ppm	Kvalme, opkastning, rødme i ansigt, hals og bryst, hovedpine, mavesmerter, brændende fornemmelse i mund og svælg, opsvulmede læber, nældefeber. Diarré kan forekomme	Få minutter til 3 timer	Varierende	Fisk, fermenterede produkter, ost, vin	Fisk især fra sildefamilien, guldmakrelgruppen, ansjosfamilien og makrel-familien. Tun, makrel, escolar, smørfisk, hornfisk, laks m.fl. har været årsag til sygdomstilfælde. Af andre produkter kan nævnes ost, vin, fermenterede pølser og andre fermenterede produkter, som f.eks. sojasauce	Mikrobiologisk omdannelse af aminosyrer til biogene aminer ofte som følge af uhygiejniske forhold i kombination med opbevaring ved for høj temperatur	Ja	
NATURLIGT FOREKOMMENDE TOXINER										
Cucurbitacin	Forgiftning	Meget små mængder	Kvalme og mavesmerter efterfulgt af opkast og diarré	Op til 12 timer	Varierende	Squash (zucchini, courgetter) og agurk	Squash (zucchini, courgetter) og agurk	Nogle planter danner toxinet, måske pga mutation/vildtypen. Toxinet giver meget bitter smag i squash og agurk	Ja	
Lektiner	Forgiftning		Diarré og opkast	3-6 timer	1-2 dage	Bønner	Bønner	Utilstrækkelig udblødning og varmebehandling af bønner	Nej	
Svampeforgiftning (Muscimol, Muscarin, Psilocybin)	Forgiftning		Normalt opkastning og diarré. Andre symptomer afhænger af type af toksin og kan være neurologiske symptomer som synsforstyrrelse, savlen, hallucinationer m.m.	Få timer	Dage til uger	Svampe indsamlet i naturen og brugt i diverse retter	Ikke spiselige svampe	Forveksling af spisesvampe med ikke spiselige svampe		Nogle svampetoxiner kan være dødelige
Smørfiskeforgiftning	Forgiftning		Mavesmerter og diarré	minutter til 1 time	Kortvarig	Smørfisk, oliefisk og escolar	Smørfisk, oliefisk og escolar	Ufordøjelige voksarter. Stegefedt eller kogevand fra fisken indeholder disse voksarter.	Nej	De ufordøjelige voksarter virker som amerikansk olie
Metalforgiftning/tungmetalforgiftning (Al, Cd, Cu, Fe og Zn)	Forgiftning		Opkast og ofte metalsmag i munden	5 min. Til 8 timer	Varierende		Fødevarer forurenet med metaller	Fødevarer forurenet med metaller	Nej	
Mononatriumglutamat (MSG)	Forgiftning	>1,5 g.	Brændende fornemmelse i bryst, nakke, mave arme og ben	3 minutter til 2 timer. Oftest under 1 time	Varierende	Fødevarer med for højt indhold af MSG tilsat	Fødevarer tilsat MSG i høje mængder	Fødevarer tilsat MSG i høje mængder	Nej	Stoffet anvendes som smagsforstærker.

Bilag 7. **Eksempel på skema til kohorteundersøgelse**

1. Maveproblemer efter frokost serveret i kantine, juni 2016

Dette spørgeskema vedrører tilfælde af maveproblemer efter spisning af frokost serveret i kantiner juni 2016. Vi har brug for din hjælp til at finde ud af, hvor smitten kommer fra. Du kan hjælpe ved at besvare dette spørgeskema. Det er vigtigt at du svarer, både hvis du har været syg og hvis du ikke har været syg.

På forhånd mange tak for hjælpen.
Med venlig hilsen
Statens Serum Institut og Fødevareenhed København

2. Hvad er dit navn?

3. Hvor gammel er du?

(Angiv værdi)

4. Er du kvinde eller mand?

(Angiv kun ét svar)

Kvinde	Mand
❑	❑

5. Hvilket firma arbejder du for?

6. Hvad arbejder du med?

(Angiv kun ét svar)

Kontor	Kok	Andet arbejde der indebærer håndtering af fødevarer
❑	❑	❑

Andet, hvad

7. Har du været syg med opkast eller diarre (tre eller flere løse afføringer på et døgn) efter den 1. juni?

(Angiv kun ét svar)

Ja - Gå til 8	Nej - Gå til 14
❑	❑

STATENS SERUM INSTITUT

8. Hvilken dato blev du syg?

(Angiv kun ét svar)

Torsdag den 2. juni	Fredag den 3. juni	Lørdag den 4. juni	Søndag den 5. juni	Mondag den 6. juni	Tirsdag den 7. juni	Onsdag den 8. juni	Torsdag den 9. juni	Fredag den 10. juni	Lørdag den 11. juni	Søndag den 12. juni	Mondag den 13. juni	Tirsdag den 14. juni	Onsdag den 15. juni	Torsdag den 16. juni	Fredag den 17. juni	Ved ej
❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑

9. Hvilket tidspunkt på dagen startede det?

(Angiv kun ét svar)

00 – 06	06 – 12	12 – 18	18 – 00
❑	❑	❑	❑

10. Hvor mange dage var du syg i alt?

(Angiv kun ét svar)

Stadig syg	0 dage	1 dag	2 dage	3 dage	4 dage	5 dage	6 dage	7 dage	>7 dage
❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑

11. Har du haft nogle af nedenstående symptomer?

(Angiv kun et svar pr. spørgsmål)

	Ja	Nej	Husker ikke
Diarre	❑	❑	❑
Opkast	❑	❑	❑
Mavesmerter	❑	❑	❑
Kvalme	❑	❑	❑
Feber	❑	❑	❑
Andre symptomer	❑	❑	❑

Hvis andre symptomer, beskriv

12. Fik du taget en afføringsprøve?

(Angiv kun ét svar)

Ja	Nej
❑	❑

13. Må vi evt. kontakte dig for at følge op på prøven, skriv da venligst dit telefonnummer

14. Har du kendskab til andre i din nære omgangskreds, der har været syge med diarré eller opkast i de sidste 2 uger fx familie eller kollegaer?

(Angiv kun ét svar)

❑ Nej

❑ Ved ej

Ja, beskriv hvem og hvornår

15. Har du spist frokost serveret i kantinen på dit arbejde i uge 23 (mandag den 6. juni til tirsdag den 7. juni)?

(Angiv kun ét svar)

❑ Ja - Gå til 16

❑ Nej - Gå til 25

❑ Husker ej - Gå til 25

16. Markér hvilke dage du har spist frokost serveret i kantinen på dit arbejde i uge 23

(Angiv gerne flere svar)

❑ Mandag den 6. juni

❑ Tirsdag den 7. juni

17. Hvad spiste du fra frokostbuffeten mandag den 6. juni, markér gerne flere?

(Angiv gerne flere svar)

❑ Mixet salat med feta & oliven

❑ Artiskoksalat med semidried tomater & rucola

❑ Røget filet med flødepeberrod & agurkestænger

❑ Husker ej

Andet, beskriv

18. Hvad spiste du fra frokostbuffeten tirsdag 7. juni, markér gerne flere?

(Angiv gerne flere svar)

- ❑ Cesarsalat med kylling
- ❑ Salat a'la Mexico med Beans & rice
- ❑ Kalvesteg med hjemmelavet agurkesalat
- ❑ Husker ej

Andet, beskriv

22. Har du spist af "salatbaren" ud over de blandede salater fx iceberg eller revne gulerødder serveret separat? (bemærk ikke alle firmaer får dette)

(Angiv kun ét svar)

Ja - Gå til 23	Nej - Gå til 25	Husker ej/ikke relevant - Gå til 25
❑	❑	❑

23. Har du taget rester fra frokost serveret i kantinen med hjem i løbet af uge 23 (mandag den 6. juni - fredag den 10. juni)?

(Angiv kun ét svar)

Ja - Gå til 26	Nej - Gå til 27	Husker ej - Gå til 27
❑	❑	❑

24. Var der nogen i din familie, der blev syge med diarré eller opkast efter at have spist rester fra kantinen?

(Angiv kun ét svar)

Ja	Nej
❑	❑

Ja, beskriv

25. Hvis du har øvrige kommentarer, er du velkommen til at skrive dem her.

26. Tak for hjælpen

Mange tak fordi du deltog i undersøgelsen. Hvis du har nogle spørgsmål er du velkommen til at kontakte XXX på XXX@xxx.dk.
Tryk "Afslut" for at indsende din besvarelse.

Miljø- og Fødevareministeriet
Fødevarestyrelsen

Bilag 8. **Patientbrev**

XX-XX-XXXX

Vedr. afføringsprøver i forbindelse med sygdomsudbrud

Fødevarestyrelsen og Statens Serum Institut efterforsker i øjeblikket et sygdomsudbrud, hvor flere personer er blevet syge med maveonde efter at have spist mad fra XXX.

For at finde smittekilden er det vigtigt, at der undersøges afføringsprøver fra personer, som har eller har haft enten opkast, diarré og/eller mavesmerter.

Vi vil derfor bede dig indsende to afføringsprøver til Statens Serum Institut, som beskrevet i vedlagte vejledning.

Bemærk: Svar på prøven går direkte til din egen læge, som du kan kontakte med henblik på rådgivning og eventuel behandling. Det er derfor vigtigt, at nedenstående slip udfyldes og vedlægges prøven.

Med venlig hilsen

XXXX

Tlf. 72276900
Fødevareenhed XXX

----- ----- ----- ----- klip her ----- ----- ----- ----- ----- klip her ----- ----- ----- ----- ----- -----

Sygdomssag gratisprøve til Statens Serum Institut, afdeling PDC; mærket:

”_____”

Patientens navn: _____

CPR nummer: _____

Dato prøve 1: _____

Dato prøve 2: _____

Navn og adresse på egen læge: _____

_____

_____

EKSEMPEL

Fødevarestyrelsen • Stationsparken 31-33 • DK-2600 Glostrup
Tel +45 72 27 69 00 • Fax +45 72 27 65 01 • CVR 62534516 • EAN 5798000986008 • www.fvst.dk/kontakt • www.fvst.dk

Bilag 9

STATENS SERUM INSTITUT

Vejledning til at tage afføringsprøver til undersøgelse af maveonde med mistanke om fødevarebåren infektion

Maveonde fra fødevarebåren infektion kan skyldes forskellige bakterier og virus, der kan give de samme symptomer; mavesmerter, diarré, feber og/eller opkast. For at afklare hvilken bakterie/virus der er årsagen til dit maveonde, skal du tage en afføringsprøve og sende til os.

For at øge chancen for at påvise noget i prøven er det vigtigt, at du sender **2 afføringsprøver**, fra to forskellige (gerne på hinanden følgende) toiletbesøg. Bemærk prøven kan godt tages, selvom maveondet er delvist eller helt overstået.

SÅDAN GØR DU

1. Navn, CPR nummer og prøvedato skrives på label på prøvetagningsglasset.

2. Opsaml afføring enten i en beholder (fx et engangskrus eller en frysepose) eller direkte i toilettet ved at skubbe vandet ud ad kummen med toiletbørsten, hvorpå toiletpapir lægges i bunden af kummen, så afføringen forhindres i at glide ned.

3. I skruelåget til prøvetagningsglasset sidder en lille skovl, som du kan bruge til at skovle afføringen ned i glasset.

4. Prøvetagningsglasset fyldes max 1/3 op, ca. 4-5 skovlfulde. Sørg for at tage nok afføring, men ikke mere end til stregen på glasset (indikeret med pilen). Skru låget på.

Prøvetagningsglas

5. Læg glasset i det ekstra beskyttende forsendelsesrør

Forsendelsesrør

6. Læg de to forsendelsesrør i den hvide frankerede svarkuvert sammen med følgesedlen og aflever brevet på et postindleveringssted hurtigst muligt.

   Bemærk: Prøven opbevares bedst i køleskab mellem de to afføringer og inden forsendelse.

Statens Serum Institut
Artillerivej 5
2300 København S
Danmark

T 3268 3268
F 3268 3868
@ serum@ssi.dk
W ssi.dk

CVR nr. 46 83 74 28
EAN nr. 5798000362192