



# Epidemiologisches Bulletin

21. September 2017 / Nr. 38

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFZEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Epidemiologische und mikrobiologische Untersuchung von zeitlich parallelen lebensmittelbedingten *S.*-Kottbus-Geschehen (Vorläufige Ergebnisse)

### Hintergrund

*Salmonella* (*S.*) Kottbus ist ein Serovar der O-Antigen-Gruppe C2/C3. Seit 2001 werden in Deutschland nahezu unverändert pro Monat zwischen zwei und drei Infektionen dieses Serovars übermittelt. Die übermittelten Fälle der fünf Vorjahre waren zu 58 % weiblich mit einer Altersspanne von 0–85 Jahren (Median: 40 Jahre).

Ab der 26. Meldewoche (MW) zeigten Ausbruchsalgorithmen am Robert Koch-Institut (RKI) Signale für erhöhte Fallzahlen von *S.* Kottbus. Mit Erkrankungsbeginn ab 24. Juni 2017 (bzw. gemeldet ab der 26. MW) und ohne ausländische Reiseanamnese wurden mit Stand 13. September 2017 nunmehr 66 *S.*-Kottbus-Infektionen gemeldet (für zwei weitere solche Isolate gibt es noch keine entsprechende Fallmeldung). Von diesen 68 in der Untersuchung eingeschlossenen Fällen hatten 37 (54 %) eine Exposition in den drei nördlichsten Bundesländern Schleswig-Holstein (SH), Hamburg (HH) und Mecklenburg-Vorpommern (MV). Die Meldeinzidenz war in SH am höchsten mit 0,66 Fällen/100.000 Einwohnern (knapp 10-Mal höher als in Deutschland insgesamt).

### Methoden

Die Hypothesen für eine Fall-Kontroll-Studie ergaben sich aus intensiven explorativen Befragungen von in anderen Bundesländern gemeldeten Fällen, die sich jedoch in den Tagen vor Erkrankungsbeginn in SH aufgehalten und offensichtlich dort infiziert hatten. Zudem ergaben sich weitere Hypothesen aus den ersten Fallbefragungen in SH/HH/MV.

Als bestätigte Ausbruchsfälle zählten alle übermittelten, nicht mit einer Auslandsreise assoziierten, *S.*-Kottbus-Infektionen mit Erkrankungsbeginn zwischen dem 24. Juni 2017 und dem 13. September 2017 (oder sofern kein Erkrankungsbeginn angegeben war, gemeldet zwischen der 26. und 35. MW).<sup>#</sup>

Für die Fall-Kontroll-Studie wurden bestätigte Ausbruchsfälle befragt:

- mit Expositionen in SH und den beiden angrenzenden Bundesländern HH und MV (entweder Wohn- oder Urlaubsort),
- die einen Erkrankungsbeginn vom 24. Juni 2017–31. Juli 2017 angegeben hatten,
- bei mehreren Erkrankungen im Haushalt nur der jeweils zuerst erkrankte Fall,
- und soweit die Isolate vorlagen, deren mikrobiologische Typisiererergebnisse nicht vom Ausbruchstamm (s. unten) abwichen.

Diese Woche 38/2017

Epidemiologische und mikrobiologische Untersuchung von zeitlich parallelen lebensmittelbedingten *S.*-Kottbus-Geschehen

Hinweis auf Veranstaltungen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten  
35. Woche 2017



<sup>#</sup> Die zunächst auch betrachteten Meldedfälle mit Nachweis von Salmonellen der Gruppe C wurden später in der Analyse aus methodologischen Gründen nicht berücksichtigt.

Sequenz-Cluster	Korrelierende PFGE-Muster (interne Nomenklatur)	Bezeichnung im Text	Summe Isolate (Sequenzierung und PFGE kombiniert)	Summe aller Fälle <sup>a</sup>
1	13/13a/14	Cluster 1	27	28
2	5var1	Cluster 2	5	5
3	n. d.	Cluster 3	3	3
Einzelisolat	n. d.	gehört zu keinem Cluster	1	1
<b>Summe</b>			<b>36</b>	<b>37</b>

Tab. 1: Übersicht über Sequenzierungs- und PFGE-Ergebnisse von 36 humanen *S.*-Kottbus-Isolaten

\* Ein nichtsequenzierter Fall wurde Cluster 1 zugeordnet, da es sich um einen Zweitfall im Haushalt mit einem als Cluster 1 typisierten Fall handelte.

Ausbruchsfälle wurden mit einem vom RKI entwickelten Fragebogen und z. T. auch durch die Vorlage von Produktbildern befragt, ob sie die fraglichen Lebensmittel verzehrt hatten. Nicht erkrankte Personen (Kontrollpersonen) wurden per Zufallstelefonbefragung durch ein Sozialforschungsinstitut mit demselben vom RKI entwickelten Fragebogen interviewt. Die gewählten Kontrollpersonen stammten aus den gleichen Kreisen in SH/HH/MV wie die befragten Ausbruchsfälle und wiesen eine ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung auf.

Zusätzlich zur Fall-Kontroll-Studie wurden folgende, nicht mit einer Auslandsreise assoziierten, Fälle außerhalb von SH/HH/MV mit einem angepassten Kurzfragebogen zu wenigen Expositionen befragt:

- Fälle ohne Expositionen in SH/HH/MV (weder Wohn- noch Urlaubsort),
- die einen Erkrankungsbeginn ab dem 24. Juni 2017 angegeben hatten,
- bei mehreren Erkrankungen im Haushalt nur der jeweils zuerst erkrankte Fall
- und soweit die Isolate am NRZ vorlagen, deren mikrobiologische Typisierungsergebnisse nicht vom Ausbruchsstamm abwichen.

Das Nationale Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger (NRZ) am RKI in Wer-

nigerode führte für die Isolate die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) und/oder Ganzgenomsequenzierungen (cgMLST) durch. Die bioinformatische Analyse der Sequenzdaten erfolgte mit einem ad hoc cgMLST-Schema basierend auf 2.143 Loci, welches mit Ridom SeqSphere<sup>+</sup> erstellt wurde.<sup>1</sup> Seitens des Nationalen Referenzlabors für Salmonellen (NRL) am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), wurden verschiedene *S.*-Kottbus-Isolate (bzw. deren Genomsequenzen) aus Tieren und Lebensmitteln zu Vergleichszwecken zur Verfügung gestellt.

**Ergebnisse**

**Molekulare Erregertypisierung**

Im Rahmen der bei diesem Ausbruchsgeschehen durchgeführten Feintypisierungen von *S.*-Kottbus-Isolaten wurden mittels kombinierter PFGE- und Ganzgenomanalyse drei Sequenzcluster identifiziert (s. Tab 1, s. Abb. 1). Cluster 1 (27 Isolate) war mit Abstand am häufigsten (74 %) und stellte den Ausbruchsstamm dar – dieser Typ wurde in den Vorjahren nicht nachgewiesen. Daneben wurden noch fünf Isolate als Cluster 2 und drei Isolate als Cluster 3 typisiert. Ein weiterer Sequenztyp wurde nur einmal nachgewiesen („gehört zu keinem Cluster“). Von den Vergleichsisolaten vom Tier und aus Lebensmitteln gehörte ein Isolat aus Schweinefleisch, welches dem NRL im April 2017 eingesandt wurde, ebenfalls zu Cluster 1.

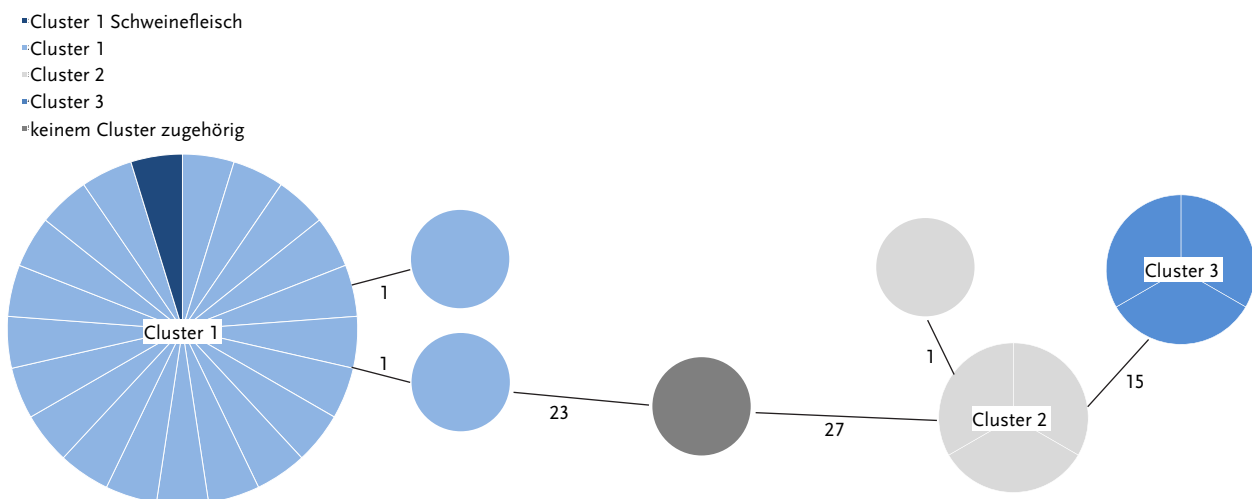


Abb. 1: cgMLST-basierter Minimum Spanning Tree der 31 am NRZ sequenzierten humanen *S.*-Kottbus-Isolate sowie des am NRL sequenzierten Isolates aus Schweinefleisch. Die Zahlen an den Verbindungslinien repräsentieren die Allel-Differenzen zum nächstverwandten Isolat

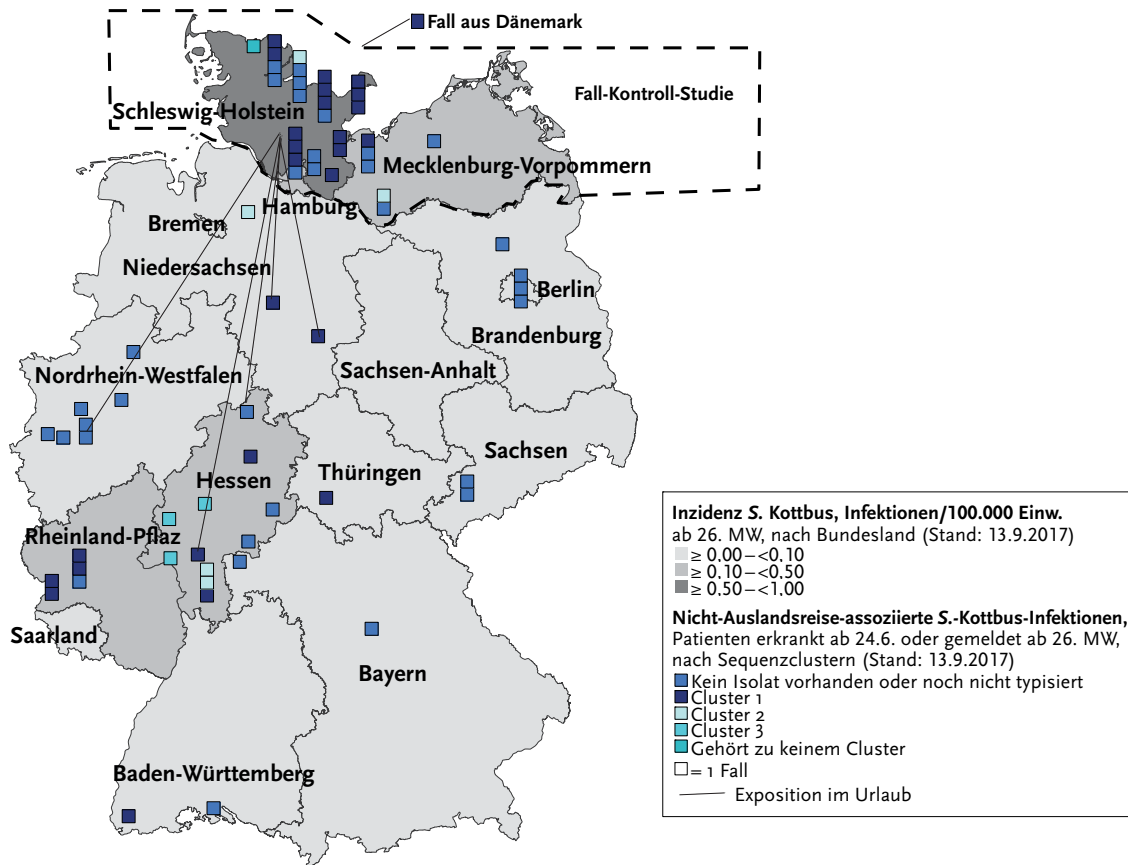


Abb. 2: S.-Kottbus-Fälle mit Erkrankungsbeginn (bzw. Meldedatum) seit Ende Juni 2017 nach Wohnortkreis (bzw. durch Pfeile markiert im Urlaub infizierte Fallpersonen); mit Einteilung nach Sequenzclustern, soweit vorliegend, Deutschland 2017 (n = 68)

**Deskriptive Analyse**

Cluster-1-Fälle traten vor allem in Norddeutschland auf (69% in SH, HH und MV – s. Abb. 2). Zugehörige Fallpersonen waren zu 56% weiblich und die Altersspanne betrug 0–91 (Median 55) Jahre. Von den fünf Cluster-2-Fällen waren

vier weiblich (80%), die Fälle waren 27–66 (Median 54) Jahre alt. Alle drei Cluster-3-Fälle waren männlich und 31, 55 und 76 Jahre alt. Mit Erkrankungsdaten im August wurden bisher sieben Fälle gemeldet, der bislang letzte Patient erkrankte am 24. August 2017 (s. Abb. 3).

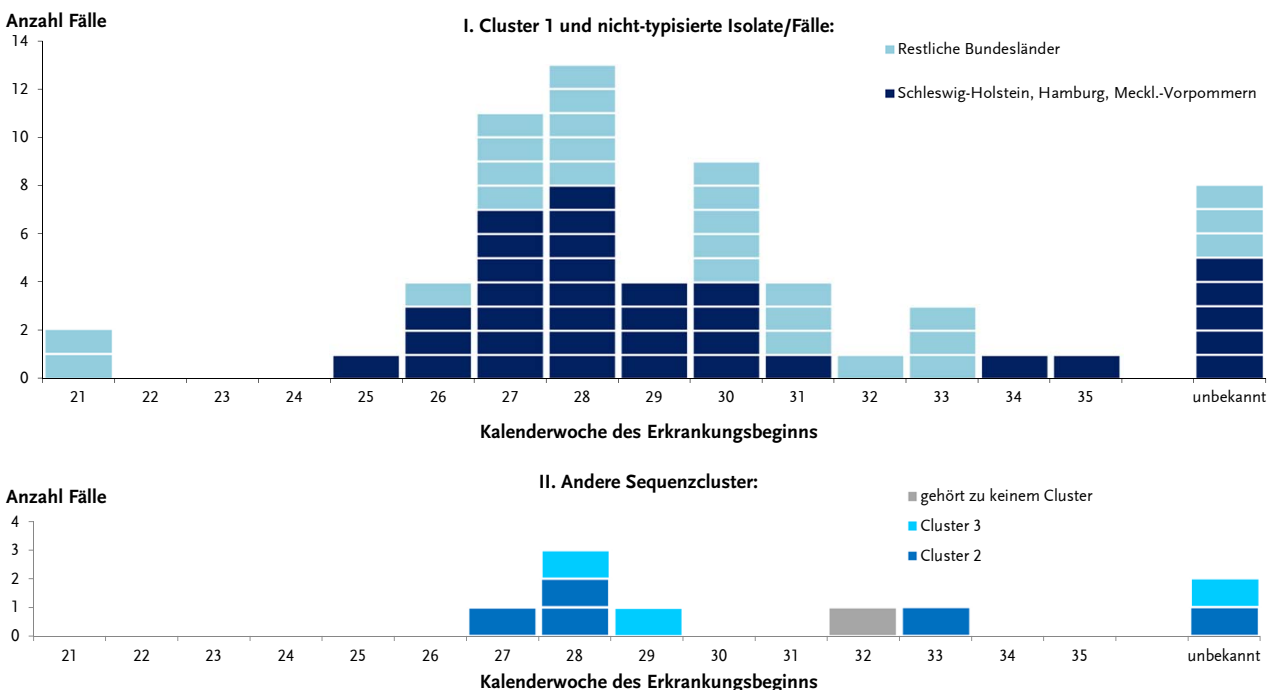


Abb. 3: Epidemiologische Kurven nach Sequenzcluster-Zugehörigkeit und Geografie (die abgebildeten Fälle ohne bekannten Erkrankungsbeginn wurden ab der 26. Meldewoche (MW) gemeldet), übermittelte S.-Kottbus-Erkrankungen, Deutschland 2017

### Fall-Kontroll-Studie in SH/HH/MV

Es wurden 17 Fälle und 96 Kontrollen in SH/HH/MV befragt. Die Ergebnisse der Kontrollbefragung lagen bereits nach vier Tagen in auswertbarer Form vor.

In der Fall-Kontroll-Studie gehörten zehn der 17 befragten Fälle zu Cluster 1, zu sieben gab es kein Isolat oder ein Isolat war noch nicht typisiert. Es ergab sich eine starke Assoziation zwischen Fallstatus und dem Verzehr von rohem/geräucherter Schinken: 14 von 17 Fällen (82 %) hatten in der Woche vor Erkrankungsbeginn derartigen Schinken verzehrt (Odds ratio: 17; 95 % KI: 2–148); zehn der 14 Personen mit Schinkenverzehr (71 %) hatten diesen bei Supermarktkette X eingekauft (Odds ratio: 28; 95 % KI: 5–173). Anhand von Produktbildern befragt, erinnerten sich neun von zehn Fällen den Rohschinken X<sub>1</sub> verzehrt zu haben; der verbliebene Fall verzehrte den sehr ähnlich verpackten Schinken X<sub>2</sub>. Vier Fälle gaben zusätzlich an, auch Schinken X<sub>3</sub> zu verzehren. Die Schinken X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> sind ähnlich verpackte Produkte des gleichen Herstellers H<sub>1</sub>, die unter einer Eigenmarke der Supermarktkette X vertrieben werden, der Schinken X<sub>3</sub> wurde von einem anderen Hersteller H<sub>3</sub> produziert.

### Weitere Befragungen von Cluster-1-Fällen

Von 14 zusätzlich in anderen Bundesländern befragten Fallpersonen erinnerten sich sechs an den Verzehr oder den beruflichen Umgang mit den gleichen oder ähnlichen Rohschinkenprodukten der beiden Hersteller H<sub>1</sub> und H<sub>3</sub>. Nicht immer wurden diese Produkte bei Supermarktkette X erworben.

Auch Fälle aus Dänemark konnten mikrobiologisch Cluster 1 zugeordnet werden. Befragungen der dänischen Kollegen ergaben, dass ein Fall in der Woche vor Erkrankungsbeginn nach SH gereist war und dort Schinken X<sub>1</sub> der Supermarktkette X verzehrt hatte.

### Auffälligkeit bezüglich Cluster-2-Fällen

In mehreren Befragungen durch das RKI oder die Gesundheitsämter wurde erwähnt, dass erkrankte Fallpersonen kurz vor Erkrankungsbeginn oder Diagnose Wachteilei verzehrt hatten, z. T. regelmäßig und roh. Aktuell ist dies für vier Fälle, jeweils einem in SH, HH, \*NI und \*NRW, bekannt. Die Eier wurden in zwei verschiedenen Supermarktketten (nicht Supermarktkette X) gekauft, die jedoch anscheinend vom gleichen Wachteilei-Hersteller beliefert wurden. Unter den Cluster-2-Fällen gaben beide Befragten an, in der Woche vor Erkrankungsbeginn Wachteilei verzehrt zu haben, ebenso wie zwei Fälle, deren Isolate bisher noch nicht sequenziert worden sind. Zu Wachteileiern wurden keine Kontrollpersonen befragt.

### Diskussion

Die Auswertung der Fall-Kontroll-Studie zeigt eine starke Assoziation zwischen dem Erkrankungsstatus und einer Exposition gegenüber dem Schinken X<sub>1</sub> der Supermarktkette X. Somit ist dieses Produkt mutmaßlich die Infektionsquelle der S.-Kottbus-Cluster-1-infizierten Fallpersonen im Juni und Juli 2017 in SH/HH/MV. Bezüglich des zeitlich parallelen Auftretens von Cluster-1-Fällen südlich des Ausbruchsgebiets (vgl. Abb. 3, S. 425), ergab die Befragung, dass auch diese Fälle häufig X<sub>1</sub> und ähnliche Schinkenprodukte (der gleichen Hersteller, jedoch teilweise über andere Supermarktketten bezogen), verzehrt hatten.

Zu Schinken als einer bedeutenden Infektionsquelle passt auch das Cluster-1-Isolat aus Schweinefleisch aus Niedersachsen, wobei zu klären wäre, ob die Herkunft des Schweinefleischisolates mit dem Schinkenhersteller in Verbindung gebracht werden kann. Geräucherter Schinken wurde bereits als mögliches Vehikel von Salmonellose-Ausbrüchen (*S. Typhimurium*, *S. Napoli* und *S. Newport*) beschrieben.<sup>2-4</sup> Gleichzeitig lässt das Cluster-1-Isolat aus Schweinefleisch es wahrscheinlich erscheinen, dass auch andere Schweinefleischprodukte neben dem Schinken mit *S. Kottbus* kontaminiert und damit weitere Infektionsquellen sein könnten.

Der von einigen Cluster 2 und bisher nicht typisierten Fällen angegebene Wachteileiverzehr ist eine seltene Exposition und erscheint überzufällig, auch ohne hierzu Kontrollpersonen befragt zu haben. Möglicherweise erklärt eine S.-Kottbus-Kontamination von Wachteileiern den kleineren Cluster-2-Ausbruch. *Salmonella* Kottbus konnte zuvor schon in Wachteileiern nachgewiesen werden.<sup>5</sup> Aufgrund der relativen Seltenheit von Cluster 2 und Cluster 3 könnten sich derartige Fälle in dem „Hintergrund“ von ca. zwei autochthonen Fällen pro Monat verbergen, so dass eine Aussage über Anfang und Ende dieser Geschehen ohne molekulare Surveillance nicht möglich ist.

Die hier dargestellte Untersuchung des Ausbruchs, der erregenseitig aus verschiedenen Geschehen zusammengesetzt ist, verdeutlicht die Bedeutung der Feintypisierung von Isolaten für die Entdeckung und Aufklärung von Ausbruchsgeschehen. Die Verwendung von Feintypisierungsergebnissen in Falldefinitionen kann die epidemiologischen Untersuchungen (Befragungen, analytische Studien) ergänzen und steuern. Ohne die molekulare Typisierung der S.-Kottbus-Isolate im Rahmen der Ausbruchsuntersuchung wären die beiden anderen S.-Kottbus-Ausbrüche mit wenigen Fällen nicht entdeckt worden, bzw. nicht herausgefiltert worden. Dies hätte die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie für die Cluster-1-Fälle fälschlich abgeschwächt.

\* NI = Niedersachsen; NRW = Nordrhein-Westfalen

Die telefonischen standardisierten Kontrollbefragungen wurden in Zusammenarbeit mit dem RKI von einem externen Markt- und Sozialforschungsinstitut durchgeführt. Die Auslagerung der Kontroll-Befragungen hat in dieser Ausbruchsuntersuchung sehr zeitnahe Auswertungen ermöglicht.

Der bislang späteste Erkrankungsbeginn insgesamt war der 24. August 2017, in SH/HH/MV war es der 31. Juli 2017. Da die Inzidenz der Fallmeldungen von *S. Kottbus* aktuell wieder um die übliche Hintergrundrate von ca. zwei Fällen pro Monat liegt, scheint der Ausbruch, insbesondere was Cluster 1 betrifft, entweder in Remission oder beendet zu sein. Aufgrund der üblichen Verzögerungen bis die Isolate zur Serotypisierung am NRZ vorliegen und dem gerade bei Salmonellen in Fleischprodukten schon mehrfach beobachteten Auftreten von mehreren Erkrankungswellen, erscheint ein Wiederaufflammen möglich, wenn die ursprüngliche Quelle der Produktkontamination nicht abgestellt wird.<sup>6,7</sup> Die hier vorgestellten Ergebnisse wurden zeitnah an die zuständigen Lebensmittelbehörden kommuniziert.

#### Literatur

1. Junemann S, Sedlazeck FJ, Prior K, et al.: Updating benchtop sequencing performance comparison. *Nat Biotechnol* 2013;31(4):294–6
2. Lyytikäinen O, Koort J, Ward L, et al.: Molecular epidemiology of an outbreak caused by *Salmonella enterica* serovar Newport in Finland and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2000;124(2):185–92
3. Mertens PL, Thissen JF, Houben AW, Sturmans F: [An epidemic of *Salmonella typhimurium* associated with traditional salted, smoked, and dried ham]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(20):1046–9
4. Huedo P, Gori M, Amato E, et al.: A Multischool Outbreak Due to *Salmonella enterica* serovar Napoli Associated with Elevated Rates of Hospitalizations and Bacteremia, Milan, Italy, 2014. *Foodborne Pathog Dis* 2016;13(8):417–22
5. Toboldt A, Tietze E, Helmuth R, Junker E, Fruth A, Malorny B: Molecular epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Kottbus isolated in Germany from humans, food and animals. *Vet Microbiol* 2014;170(1–2):97–108
6. Jansen A, Frank C, Stark K: Pork and pork products as a source for human salmonellosis in Germany. *Berl MünchTierärztlWochenschr* 2007;(7/8)
7. Schielke A, Rabsch W, Prager R, et al.: Two consecutive large outbreaks of *Salmonella Muenchen* linked to pig farming in Germany, 2013 to 2014: Is something missing in our regulatory framework? *Euro Surveill* 2017;22(18)

#### Danksagung

Das Ausbruchsteam bedankt sich bei allen die Untersuchung unterstützenden Landesbehörden, den Gesundheitsämtern, die vielfach den Kontakt zwischen den Betroffenen und dem RKI hergestellt haben und auch viele Befragungen selbst durchgeführt haben, Proben-einsendenden Ärzten und Isolate-einsendenden Laboren, dem NRL am BfR, und den Kollegen am Statens Serum Institut (Dänemark) sowie allen befragten Patienten.

- Robert Koch-Institut: FG 11 und 35, Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie

Korrespondenz: LachmannR@rki.de und SimonS@rki.de

- Vorgeschlagene Zitierweise:  
Robert Koch-Institut: FG 11 und 35, Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie: Epidemiologische und mikrobiologische Untersuchung von zeitlich parallelen lebensmittelbedingten *S.*-Kottbus-Geschehen (Vorläufige Ergebnisse).

Epid Bull 2017;38:423–427 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-050.2