

Listerios måste smittspåras och anmälas – även de lindrigare fallen

Troligen vanligare sjukdom än statistiken visar, ätfärdiga livsmedel riskkälla



BODIL ARDUNG, smittskydds-sjuksköterska
STAFFAN SYLVAN, smittskydds-läkare staffan.sylvan@lul.se
 båda vid smittskyddssektionen, Landstinget i Uppsala län
MARIE-LOUISE DANIELSSON-THAM, professor
WILHEM THAM, professor
SEVED HELMERSSON, ingenjör; de tre sistnämnda vid institutio-

nen för livsmedels-hygien, fakulteten för veterinär-medicin, Sveriges lantbruksuni-versitet, Uppsala
MÅNS ULLBERG, verksamhets-chef
ANGELA LAGERQVIST WIDH, mikrobiolog; de båda sistnämnda vid avdelningen för mikrobiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Listeria monocytogenes är en sjukdomsframkallande bakterie som genom sin förmåga att orsaka utbrott eller sporadiska fall kan utgöra ett hot mot människors hälsa. Listerios är en anmälnings- och smittspåringspliktig sjukdom enligt den nya smittskyddslag (2004:168) som trädde i kraft den 1 juli 2004. Smittspårning skall utföras av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal med särskild kompetens för uppgiften och innebär att smittspåraren skall efterfråga vem eller vad som kan ha överfört smittan och om andra personer kan ha smittats. De som kan ha smittats skall underrättas och uppmanas att söka läkare för att låta sig undersökas.

Eftersom den nya smittskyddslagen stadgar att all infektion, alltså inte som tidigare endast den invasiva formen, orsakad av *L. monocytogenes* är anmälnings- och smittspåringspliktig, kan det vara av värde att rekapitulera något om sjukdomens epidemiologi, klinik och patogenes samt riskbedömning och önskvärda kontrollåtgärder. Vi gör det utifrån en sammanställning av de kliniska fall av listerios som under perioden 1993–2003 inrapporterades till Smittskyddsläkaren i landstinget i Uppsala län, dvs under den tid då endast den invasiva formen var anmälningspliktig sjukdom.

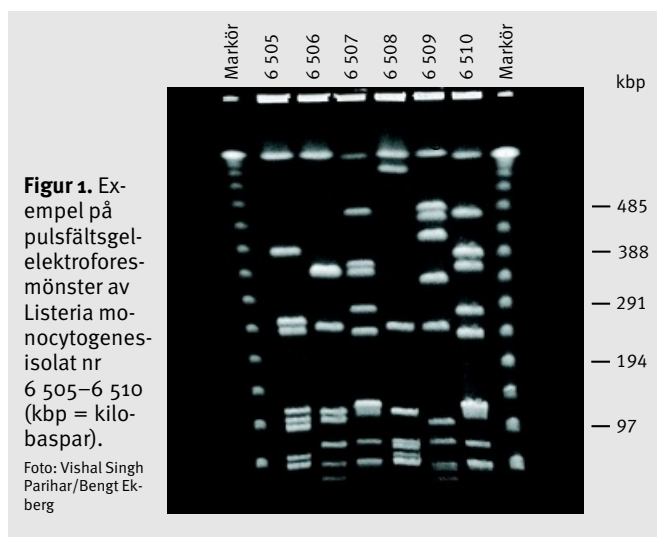
MATERIAL OCH METODER

Under 1993–2003 anmäldes 20 fall (12 män, 8 kvinnor) av invasiv listerios till Smittskyddsläkaren i Uppsala län. Totalt 13 blodisolat av *L. monocytogenes* sändes till institutionen för livsmedelshygien, fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala, där de karakteriserades serologiskt och genetiskt med pulsfältsgelelektrofores (PFGE) efter makrorestriktion med AscI som restriktionsenzym.

RESULTAT

Incidensen av invasiv listerios var 1/200 000. En patient var nyfödd, de övriga vuxna (Tabell I). Medelåldern för de vuxna patienterna var 68 år (34–95 år), och ingen skillnad förelåg mellan könen. Den vanligaste kliniska symtombilden hos patienterna var sepsis (14 fall), följt av CNS-engagemang (4 fall). Sammanlagt 2 fall debuterade postoperativt. Sjukdomen hade ett allvarligt förlopp med dödlig utgång för 6 av patienterna.

Samtliga patienter utom 2 hade någon form av predispo-



Figur 1. Exempel på pulsfältsgelelektroforesmönster av *Listeria monocytogenes* isolat nr 6 505–6 510 (kbp = kilobaspar).

Foto: Vishal Singh Parihar/Bengt Ekberg

rande sjukdom som underlättade spridningen av *L. monocytogenes*. Sammanlagt 4 patienter hade malign sjukdom, 2 var splenektomerade på grund av blodsjukdom, 3 hade grav lever-sjukdom, 1 var njurtransplanterad och fick immunsuppressiv behandling, 3 hade cirkulationsstörning i form av hjärtsvikt eller stroke, 1 patient hade en omfattande brännskada, 1 hade diabetes, 2 insjuknade postoperativt och 1 barn smittades i samband med förlossningen. I det sistnämnda fallet hade mamman insjuknat under slutet av graviditeten.

En sannolik smittväg, förutom för det nyfödda barnet som

SAMMANFATTAT

Sjukhusvårdskrävande invasiv sjukdom orsakad av *Listeria monocytogenes* är ovanlig i Sverige och ses framför allt hos personer med nedsatt cellförmedlat immunsvar i samband med hög ålder, cancersjukdom, transplantation, splenektomi eller immunsuppressiv behandling.

Under 1993–2003 anmäldes 20 fall av invasiv listerios till Smittskyddsläkaren i landstinget i Uppsala län. Sex patienter avled i sjukdomen. Samtliga patienter utom två hade någon form av predisponerande sjukdom, som underlättade spridningen av *Listeria monocytogenes*.

En lindrigare febril, gastrointestinal form av listerios, som även drabbar immunkompetenta individer och som lätt kan förväxlas med maginfluensa, har fått ökad uppmärksamhet under senare år.

Ökad observans för denna födoämnesorsakade sjukdomsbild och adekvat provtagning och smittspårning kring sjukdomsfall anbefalls enligt den nya smittskyddslag som föreskriver att all listerios är smittspåringspliktig sjukdom, inte som tidigare endast den invasiva formen.

TABELL 1. Rapporterade fall av listerios i Uppsala län 1993–2003 (Lm = *Listeria monocytogenes*; PFGE = pulsfältsgelelektrofores).

Ålder	Kön	Predisponerande faktor	Diagnos	Förlopp	Smittkälla	Lm-isolat, nr	Serogrupp/PFGE-typ
76	Man	Hjärtsvikt	Meningit	u a	–	–	Saknas
86	Kvinna	Non-Hodgkin-lymfom	Sepsis	u a	–	6 507	4:6b
85	Kvinna	Hjärtsvikt	Sepsis	u a	Lax	–	Saknas
61	Man	Splenektomerad	Meningit	Dödligt	–	2 290	1/2:12A
75	Kvinna	Splenektomerad	Sepsis	u a	–	2 289	1/2:12A
34	Kvinna	Gravid	Sepsis	u a	–	–	Saknas
34	Kvinna	Transplanterad	Postoperativ infektion	u a	–	–	Saknas
90	Man	Hjärnblödning	Sepsis	Dödligt	–	6 506	1/2:13
75	Man	–	Cerebral abscess	u a	–	–	Saknas
95	Man	Diabetes	Postoperativ infektion	u a	–	3 563	1/2:4b
94	Man	Malignitet	Sepsis	Dödligt	–	6 508	4:2
82	Kvinna	Malignitet	Sepsis	u a	Dessertost	6 509	1/2:35
58	Man	Leversvikt	Sepsis	Dödligt	–	5 891	1/2:33
84	Man	Postoperativt skede	Sepsis	u a	–	6 510	4:1
62	Kvinna	Malignitet	Sepsis	u a	Dessertost	6 285	1/2:19
Nyfödd	Man	Perinatal infektion	Sepsis	u a	Partus	–	Saknas
57	Kvinna	–	Meningit	u a	–	3 982	1/2:4b
56	Man	Leversvikt	Sepsis	Dödligt	–	3 564	1/2:12A
36	Man	75-procentig brännskada	Sepsis	Dödligt	–	6 505	1/2:19
46	Man	Leversjukdom	Sepsis	u a	–	–	Saknas

smittades i samband med förlossningen, bedömdes vara konsumtion av dessertost (2 fall) och lax (1 fall), det är oklart om det var gravad eller kallrökt lax. I de övriga fallen var smittvägen okänd eller inte undersökt.

Samtliga stammar som var tillgängliga för typning tillhörde serovarianterna 1/2a och 4b, men stammarna var inbördes olika och saknade smittsamband (Figur 1).

DISKUSSION

Epidemiologi

L. monocytogenes beskrevs sannolikt för första gången 1911 av Stockholmsveterinären professor Gustav Hülphers, som kallade bakterien för *Bacillus hepatis* på grund av dess förmåga att orsaka levernekros hos kaniner [1]. Ytterligare bevis för att *L. monocytogenes* kunde orsaka sjukdom hos djur publicerades 1926 [2]. Det var emellertid först i samband med flera större utbrott hos människa under 1980-talet som *L. monocytogenes* förmåga att via livsmedel orsaka omfattande och allvarlig sjukdom, ofta med hög dödlighet, uppmärksammades.

Utbrottens omfattning var ofta stora och berörde flera hundra personer innan mer noggranna övervakningsåtgärder sattes in så att utbrotten kunde upptäckas tidigare och därigenom minskas i omfattning.

En lindrigare form av listerios som yttrar sig som akut febril gastroenterit upptäcktes på 1990-talet [3]; ett sjukdomstillstånd som framkallas när för övrigt friska personer konsumerar stora mängder *L. monocytogenes*-bakterier. Som orsak påvisade utbrottsutredningar ofta ätfärdiga livsmedel, t ex paté i Storbritannien (1987–1989, 366 fall) [4], gristunga i gelé i Frankrike (1993, 279 fall) [5] och nyligen i Sverige, färskost gjord på opastöriserad mjölk (2001, 120 fall) [6]. Andra mjölkprodukter, gravad och kallrökt fisk, varmkorv, plastförpackade smörgåsar, tårter, melon och sallader har orsakat utbrott men då i mindre omfattning tack vare den begränsade distributionen av just dessa livsmedel.

Incidensen av invasiv sjukdom anges ligga mellan 2 och 10 fall per 1 miljon invånare i höginkomstländer. I de flesta europeiska länder rapporteras emellertid endast invasiva fall av listerios. De rapporterade fallen utgör sannolikt bara »toppen på isberget«, eftersom *L. monocytogenes* hos friska individer vanligtvis orsakar en snabbt övergående, febril gastroenterit som

endast sällan (0,5–1 procent) resulterar i invasiv sjukdom och då företrädesvis hos personer med nedsatt immunförsvar [6].

Klinik

L. monocytogenes kommer via livsmedel ned i tarmkanalen och kan sedan via lymfvägarna spridas till blod, lever, mjälte, gallblåsa och slutligen till hjärna och placenta.

L. monocytogenes orsakar två kliniska syndrom: dvs en icke-invasiv gastrointestinal form och en invasiv form. Dessa skiljer sig åt avseende kliniska symtom, målgrupp, infektionsdos och inkubationstid [7].

Den gastrointestinala listeriosen kan uppträda i form av utbrott eller som sporadiska fall. Symtom som kan misstas för maginfluensa omfattar vanligen feber, huvudvärk, frossa samt i mindre omfattning diarré, buksmärter, illamående och kräkning. Inkubationstiden är vanligen kort, 24 till 48 timmar (Fakta). Denna form av sjukdomen är sannolikt kraftigt underrapporterad, eftersom rutinmässig utredning av diarrésjukdom inte innefattar fecesodling av *L. monocytogenes*. Den gastrointestinala formen av listerios skall övervägas när rutinmässigt tagna avföringsodlingar är negativa hos en patient med akut gastroenterit, särskilt om förvärvad eller terapiinducerad immundefekt samtidigt föreligger hos patienten. Diagnosen bör naturligtvis även övervägas i samband med gastroenteritutbrott hos friska personer då avföringsprov är negativa.

I en nyligen genomförd undersökning i Kanada förekom sal-

FAKTA. Human listerios – två kliniska syndrom

	Lcke-invasiv	Invasiv	
	<i>Gastrointestinal</i>	<i>CNS</i>	<i>Gravida</i>
Inkubationstid:	18–24 timmar	1 vecka	3 veckor
Symtom:	Feber Diarré Kräkning Illamående Artralgi Huvudvärk	Sjukdomskänsla Yrsel Meningit	Sjukdomskänsla Trötthet Buksmärter Feber och frossa

monella och *Campylobacter* tre gånger så ofta som orsak till bakteriell diarré sjukdom hos barn som *Listeria*, som sågs som orsak till diarré sjukdom i cirka 1 procent av fallen [8]. Den gastrointestinala formen av listerios är hos immunkompetenta individer vanligen självläkande och kräver ingen antibiotikabehandling.

Vid de sporadiska invasiva listeriosfallen är inkubationstiden längre; vid CNS-engagemang, meningit/encefalit, 1 vecka (2–14 dagar) och hos gravida cirka 3 veckor (14–67 dagar), vilket är av betydelse vid anamnesupptagningen för att finna smittkällan. Man kan således behöva gå ganska lång tid tillbaka i sökandet efter livsmedel som kan vara tänkbar smittkälla.

Invasiv listerios är en allvarlig sjukdom med hög dödlighet (20–30 procent). Högriskindivider är, vilket vi också fann, personer med sänkt immunförsvar, t ex transplanterade patienter, patienter med cancer eller med sviktande njur- och/eller leverfunktion, patienter som splenektomerats, gravida kvinnor och de mycket gamla. De medicinska framstegen gör att gruppen patienter med sänkt immunsvår successivt ökar i samhället. Snabbt insättande av effektiv antibiotikabehandling är särskilt viktigt hos dessa patienter. Ampicillin som monoterapi eller i kombination med gentamicin är förstahandsval. I andra hand kan sulfametoxazol-trimetoprim, erytromycin, vankomycin eller de nya kinolonpreparaten användas. Antibiotika av cefalosporintyp är inte verksamma mot *L monocytogenes* [9].

Patogenes

L monocytogenes är en motståndskraftig bakterie som kan växa vid kylskåpstemperatur och i vakuumpförpackningar, vilket gör att den på senare tid så populära inplastade snabbmaten med långa hållbarhetstider skapar utmärkt tillväxtmiljö för denna mikroorganism. Trots att många livsmedel är kontaminerade med *L monocytogenes* är förekomsten av invasiv listerios lyckligtvis låg.

Flera studier visar att vid sidan av infektionsdosen har serovarianten [10], värdens immunsvår och virulensen hos den infekterande *L monocytogenes*-stammen betydelse för utvecklingen av listerios. Ett fåtal serovarianter ansvarar för huvuddelen av listeriosfallen. I Sverige tillhörde 90 procent av de typade humanstammar som isolerats under 2000–2003 någon av serovarianterna 1/2a, 1/2b eller 1/2c [11].

L monocytogenes är en intracellulär bakterie, som kraftfullt inducerar cellmediert immunsvår hos personer med intakt immunförsvar. Detta förklarar varför vi sällan ser invasiv listerios hos friska individer. Hos personer med nedsatt cellmediert försvar kan emellertid *L monocytogenes* föröka sig i värdcellens cytosol och spridas från cell till cell utan att lämna den intracellulära miljön. Denna spridning från cell till cell möjliggörs genom frisläppande av olika lipaser och proteaser från bakterien, vilket förhindrar att den fastnar och destrueras i värdcellens sekundära vakuoler [12].

Listeria monocytogenes tar sig igenom barriärer

L monocytogenes förmåga att ta sig igenom de tre barriärerna tarmbarriären, blod-hjärnbarriären och fetoplacentära barriären beror sannolikt på ett särskilt ytprotein hos *L monocytogenes* som heter internalin. Genom att fästa till sin specifika receptor E-cadherin på epitelceller, enterocyter och trofoblast kan internalin inducera dessa till fagocytos av bakterien, vilken därmed kommer in i cellen och sedan kan spridas vidare [13].

Riskbedömning

WHO har i en nyligen utförd riskbedömning uppskattat att 99 procent av alla fall av listerios skulle kunna undvikas om anta-

let *L monocytogenes* i ett livsmedel kunde hållas lägre än 1 000 »colony forming units« per gram (CFU/g) vid tidpunkten då livsmedlet konsumeras.

I många länder har man emellertid koncentrerat sig på tidpunkten då livsmedlet är nytillverkat och tillåter t ex att färdiglagad mat på förpackningsdagen innehåller upp till 100 CFU/g *L monocytogenes*. Detta kan emellertid innebära en risk. Många konsumtionsfärdiga rätter har en hållbarhetstid på 3–4 veckor, och förvaring i kylskåp (+8°C) tillåter tillväxt av *L monocytogenes*. Om vi tänker oss att vi har 99 CFU/g inköpsdagen och beräknar generationstiden till 1,5 dagar kommer antalet *L monocytogenes* teoretiskt att vara 3,3 miljoner CFU/g efter 21 dagar. För gravad och kallrökt lax är hållbarhetstider på 21 till 28 dagar inget ovanligt.

Kontrollåtgärder

Den som är ansvarig för ett livsmedel, i regel tillverkaren eller förpackaren, avgör själv vilken hållbarhetstid som är lämplig. Det åligger tillverkaren att genom egenkontrollprogram garantera att produkten inte innehåller smittämnen eller är hälsofarlig. I vilken utsträckning dessa program inkluderar kontroller av *L monocytogenes* är okänt.

Vi tycker därför att det finns anledning för Livsmedelsverket att ge normerande anvisningar för hållbarhetstider för konsumtionsfärdiga risklivsmedel. Förvaringstiderna bör bestämmas utifrån de faktiska kylskåpstemperaturerna och inte som nu vad beträffar förvaring vid högst +4°C. Det är sällan +4°C eller lägre uppnås i vanliga hushållskylskåp, och även livsmedelsaffärerna har svårigheter att hålla så låg temperatur i sina kylhyllor och gondoler.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Hülphers G. Lefvernekros hos katin orsakad av en ej förut beskriven bakterie. Svensk veterinärtidskrift. 1911;16:265-73.
- Murray EGD, Webb RA, Swann MBR. A disease of rabbits characterized by a large mononuclear leucocytosis caused by a hitherto undescribed bacillus *Bacterium monocytogenes* (n.sp.). *J Pathol Bacteriol.* 1926;29:407-39.
- Dalton CB, Austin CC, Sobel J, Hayes PS, Bibb WF, Graves LM, et al. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N Engl J Med.* 1997;336:100-5.
- McLauchlin J, Hall SM, Velani SK, Gilbert RJ. Human listeriosis and pate: a possible association. *BMJ.* 1991;303:773-5.
- Goulet V, Rocourt J, Rebiere I, Jacquet C, Colette M, Dehaumont P, et al. Listeriosis outbreak associated with the consumption of rillettes in France in 1993. *J Infect Dis.* 1998;177:155-60.
- Danielsson-Tham ML, Helmersson S, Leffler M, Lüdtke L, Steen M, Sörgerd S, et al. Causes behind a human cheese-borne outbreak of gastrointestinal listeriosis. *Food-borne Pathogens and Disease.* 2004;1:153-9.
- Wing EJ, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J Infect Dis.* 2002; 185:S18-24.
- Schlech WF 3rd, Schlech WF 4th, Haldane H, Mailman TL, Warhuus M, Crouse N, et al. Does sporadic *Listeria gastroenteritis* exist? A 2-year population-based survey in Nova Scotia, Canada. *Clin Infect Dis.* 2005;41(6):778-84.
- Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. *Ann Pharmacother.* 2000;34(5):656-61.
- Seeliger HPR, Hjöjöhne K. Serotyping of *Listeria monocytogenes* and related species. In: Bergan T, Norris JR, editors. *Methods in microbiology.* Vol 13. New York, USA: Academic Press; 1979. p. 31-49.
- Danielsson-Tham ML, Tham W. *Listeria* – insight and reflections. ISOPOL XV 2004. Uppsala, Sweden: Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, Sveriges lantbruksuniversitet; 2004. Abstract 151.
- Wehland J, Carl UD. The sophisticated survival strategies of the pathogen *Listeria monocytogenes*. *Int Microbiol.* 1998;1:11-8.
- Lecuit M, Nelson DM, Smith SD, Khun H, Huerre M, Vacher-Lavenu MC, et al. Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by *Listeria monocytogenes*: role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:6152-7.