

# Salmonella typhi – tid til ændring af den empiriske behandling

Reservelæge Christina Gade, afdelingslæge Jørgen Engberg & afdelingslæge Nina Weis

Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling og  
Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

## Resume

Vi beskriver sygdomsbillederne hos syv patienter med tyfus. Patienterne var alle hjemkommet fra Pakistan, hvor tyfus er almindeligt forekommende. Alle syv tilfælde blev diagnosticeret ved bloddyrkning, og hos seks af de syv patienter forekom der smitte med *Salmonella typhi* med nedsat fluoroquinolonfølsomhed. Vi anbefaler, at man ved empirisk antibiotisk behandling ved mistanke om tyfus inkluderer et tredje generationscefalosporin som f.eks. ceftriaxon, indtil resultatet af følsomhedsbestemmelse foreligger. Yderligere anbefales tyfusvaccination af visse rejsende til områder, hvor tyfus forekommer endemisk.

Tyfus forårsages af bakterien *Salmonella typhi* og forekommer både endemisk og epidemisk i store dele af Afrika, Asien og Central- og Sydamerika. Forekomsten er relateret til de hygiejniske forhold i et område [1]. Globalt skønnes der hvert år at

være 21,6 mio. tyfustilfælde [2]. I Danmark anmeldes der ca. 25 tyfustilfælde om året, og næsten alle er importeret fra udlandet, oftest af indvandrere, der har været på besøg i oprindelseslandet. Størsteparten af de danske tyfuspatienter er blevet smittet i Pakistan [1].

Sygdommen forløber ubehandlet typisk i et tofaset forløb. I første fase, som varer ca. en uge, får patienten almene sygdomstegn som feber, hovedpine, anoreksi, hoste og obstipation. I 5-30% af tilfældene ses der på truncus roseola, som er 2-4 mm brede lyserøde maculae. I andet stadium (anden og tredje sygdomsuge) præges tilstanden af feber, sløvhed og evt. konfusion. Der indtræder diareer, som almindeligvis er ublodige. I modsætning til ved andre tilstande med høj feber ses der ofte relativ bradykardi. Leukocyt- og trombocytallet er som regel normalt eller reduceret, og leverenzymniveauet (ALAT) er ofte forhøjet. Recidiv forekommer i 5-10% af tilfældene [1, 3]. Tidlig og korrekt behandling med antibiotika er vigtig for at man kan helbrede tyfus med minimale komplikationer [2].

Vi beskriver sygdomsbillederne hos patienter, der var indlagt med tyfus på Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, i 2006. I artiklen er der særlig fokus på quinolonføl-

Tabel 1. Tilfælde af tyfus på Hvidovre Hospital i 2006.

Rejsemål/varighed	Pakistan, Islamabad/ 6 uger	Pakistan/ 4 uger	Pakistan, Islamabad/ 14 dage	Pakistan, 125 km fra Islamabad/ 6 uger	Pakistan/ 12 dage	Pakistan/ 7 uger	Pakistan, 125 km fra Islamabad/ 6 uger
Indlagt, måned/antal indlæggelsesdage	Februar/10	Maj/7	Maj/10	August/9	August/10	August/11	August/11
Alder, år/køn (Mand, Kvinde)	26/K	26/K	22/K	19/M <sup>a</sup>	17/M	34/K	17/K <sup>a</sup>
Leukocytter, $\times 10^9/l$ CRP, mg/l	2,7/67	3,8/53	14,2/76	9,7/ 114	6,8/28	5,9/20	8,2/218
Trombocytter, $\times 10^9/l$	124	186	179	137	357	292	121
ALAT (U/l)	34	50	56	–	27	31	71
Temperatur, °C	39,0	37,7	40,0	39,6	38,8	38,6	38,1
Puls	85	90	118	113	112	-	130
Bloddyrkning/fluoroquinolonfølsomhed	<i>S. typhi</i> intermediær	<i>S. typhi</i> fuld følsomhed	<i>S. typhi</i> samtidig isolation af 2 isolater, 1 isolat fuldt følsom og 1 intermediært	<i>S. typhi</i> intermediær	<i>S. typhi</i> intermediær	<i>S. typhi</i> intermediær	<i>S. typhi</i> /intermediær
Fæcesdyrkning	–	–	Uden vækst	–	Uden vækst	Uden vækst	<i>S. typhi</i> + ( <i>Campylobacter</i> )
Antibiotisk behandling	Ciprofloxacin, skift til ceftriaxon	Ceftriaxon (pga. kontraindikation mod ciprofloxacin), udskrives med tabl. pivmecillin	Ciprofloxacin, skift til ceftriaxon	Ciprofloxacin, suppler med ceftriaxon	Ciprofloxacin, skift til ceftriaxon	Ceftriaxon	Ciprofloxacin + (azithromycin), skift til ceftriaxon
Recidiv	Nej	Ja	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej

a) Epidemiologisk relaterede patienter. CRP = C-reaktivt protein; ALAT = alanin-aminotransferase.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

somhed og behandlingsmæssige konsekvenser af nedsat følsomhed for denne stofgruppe.

### Sygehistorier

I **Tabel 1** resumeres oplysninger om syv tilfælde af tyfus på Hvidovre Hospital i 2006, alle blev diagnosticeret ved bloddyrkning. Ingen af patienterne var vaccineret mod tyfus før afrejsen. Patienterne var 17-34 år gamle (median: 22 år), alle af pakistansk oprindelse og hjemkommet efter et længerevarende ophold i oprindelseslandet. Seks patienter oplevede et tofaset sygdomsforløb, hvor de fik de første almene sygdomstegn under opholdet i Pakistan, mens anden fase, som medførte indlæggelse, indtrådte efter hjemkomsten til Danmark. Diare og hoste oplevedes hos henholdsvis seks patienter og fem patienter. Ingen af patienterne havde obstipation eller roseola. Temperaturen ved indlæggelsen varierede fra 37,1 °C til 40 °C. I blodprøverne blev der påvist leukocytter inden for normalområdet hos fire, leukopeni hos en og let leukocytose hos to patienter. Tre patienter havde trombocytopeni, og tre patienter havde ALAT-forhøjelse.

Hos seks af de syv patienter forekom smitte med *S. typhi* med reduceret fluoroquinolonfølsomhed, defineret som in vitro-resistens over for nalidixansyre samt *minimum inhibitory concentration* (MIC) mindre end et mikrogram pr. ml for ciprofloxacin og derfor tolket som intermedieært følsomme for fluoroquinoloner. Fem patienter blev sat i behandling med ciprofloxacin af enten egen læge, på et andet hospital eller på Hvidovre Hospital. Alle patienterne blev før eller siden behandlet med ceftriaxon. En patient oplevede recidiv og blev genindlagt med febrilia, hoste og opkastninger. Patienten blev igen behandlet med ceftriaxon.

### Diskussion

Ciprofloxacin blev i Danmark introduceret til behandling af blandt andet tyfus i 1987. De her omtalte sygehistorier indikerer imidlertid en øget forekomst af tyfusbakterier med reduceret fluoroquinolonfølsomhed hos hjemvendte rejsende fra Pakistan. Der er blevet rapporteret om *S. typhi* med reduceret fluoroquinolonfølsomhed i flere asiatiske lande, og en øget incidens af sådanne bakteriestammer hos hjemvendte rejsende fra det indiske subkontinent er nu rapporteret fra flere lande [2, 3].

Resistens mod andenlinjeantibiotika som for eksempel ampicillin og mecillinam forekommer og er globalt også et stigende problem [3]. Alle de aktuelle tyfusisolater var følsomme for ceftriaxon og mecillinam, mens to af syv også var ampicillinresistente.

Reduceret ciprofloxacinsensitivitet påvises ved at screene isolaters følsomhed med førstegenerationsquinolonet nalidixansyre. Metoden giver mulighed for at finde isolater med en mutation i gyrasegenet og dermed begyndende quinolonresistens. Isolater, der er nalidixansyre resistente, men intermedieært følsomme for fluoroquinoloner, er i litteraturen asso-

ciert med klinisk terapivigt ved behandling med ciprofloxacin [3, 4].

I forbindelse med empirisk antibiotisk behandling ved mistanke om tyfus bør man overveje at inkludere et tredje-generationscefalosporin som ceftriaxon, indtil resistensundersøgelser foreligger [5]. Vaccination mod tyfus anbefales til personer, som rejser i længere tid end 3-4 uger eller er udstationeret under primitive forhold i områder, hvor tyfus er almindeligt forekommende. Vaccinen beskytter fra 2-3 uger efter vaccination og varer i mindst tre år. I højendemiske områder er beskyttelsesniveauet efter en enkelt dosis af vaccinen 77% [1, 2].

Korrespondance: *Christina Gade*, Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: cgade77@hotmail.com

Antaget: 15. august 2007  
Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. EPI-NYT uge 46, 2004. [www.ssi.dk/sw19640.asp](http://www.ssi.dk/sw19640.asp)
2. Bhutta ZA, Dewraj HL. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ* 2006;333:78-82.
3. Parry CM, Hien TT, Dougan G et al. Typhoid fever. *NEJM* 2002;347:1770-82.
4. Threlfall EJ, Ward LR, Skinner JA et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhi* and treatment failure. *Lancet* 1999;353:1590-1.
5. Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Vietnam. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:413-22.