

Indlæggelsesrisiko efter fødevarerborne bakterielle mave-tarm-infektioner – sekundærpublikation

Reservelæge Morten Helms, statistiker Jacob Simonsen & overlæge Kåre Mølbak

Statens Serum Institut, Afdeling for Epidemiologisk Forskning og Epidemiologisk Afdeling

Resume

Vi har i en matchet kohorteundersøgelse bestemt risikoen for indlæggelse som følge af gastroenteritis, komplikationer og langtidsfølger efter infektion med nontyfoide *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* og *Shigella*. Blandt 52.121 patienter blev 7.524 (14,4%) indlagt med gastroenteritis, 647 patienter (1,2%) som følge af akutte komplikationer og 865 patienter (1,7%) med en senfølgediagnose. I 2005 var der i Danmark 6.010 registrerede episoder af bakterielle infektioner, der i reglen er fødevarerborne, og disse bidrog til anslået 6.267 indlæggelsesdage.

Fødevarerborne infektioner udgør fortsat et stort sundhedsmæssigt problem i den industrialiserede verden [1]. Hovedparten af infektionerne er relativt milde i form af selvlimiterende gastroenteritis, men en andel af patienterne rammes af alvorlige følger såsom svær dehydrering, tarmperforation og ekstraintestinale manifestationer som septikæmi, endokarditis og meningitis samt død [1, 2]. Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), som er den hyppigste årsag til akut nyresvigt hos småbørn, er specielt associeret til verocytotoxinproducerende *Escherichia coli* (VTEC) [3]. Ud over ovenstående komplikationer, som kan tilskrives den akutte infektion, er mange patogener associeret med en række senfølger såsom irritabel tyktarm [4], reaktiv arthritis [5] og Guillian-Barrés syndrom (GBS) [6].

Ud fra nationale populationsbaserede registre som Tarmbakteriologisk Register (TBR) og Landspatientregistret har vi estimeret risikoen for og antallet af indlæggelser som følge af alvorlig diareesyndrom, komplikationer og senfølger efter infektion med nontyfoide *Salmonella*, *Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* spp. og diarefremkaldende *Escherichia coli* (*E. coli*) justeret for effekten af underliggende sygdom.

Metode

Diagnostik af fødevarerborne bakterielle infektioner varetages af Statens Serum Institut (SSI) og ti klinisk-mikrobiologiske laboratorier. Positive fund indrapporteres og registreres i TBR, SSI. Undersøgelsen var designet som en matchet kohorteundersøgelse, og omfattede alle patienter, der havde laboratorieverificerede infektioner med nontyfoide *Salmonella*,

Campylobacter spp., *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* spp. og *E. coli* i perioden fra den 1. januar 1991 til den 31. oktober 1999.

Risikoen for udvikling af indlæggelseskrævende diareesyndrom, komplikation eller senfølger hos patienterne blev sammenlignet med risikoen hos en referencegruppe udvalgt fra Det Centrale Personregister. Fra Landspatientregisteret fik vi information om indlæggelser og udskrivningsdiagnoser, hvilket gjorde det muligt dels at estimere risikoen for indlæggelse, dels at kontrollere for komorbiditet.

Komplikationer var defineret som akut sygdom, som kunne tilskrives den aktuelle infektion og var opstået inden for 90 dage efter denne. Komplikationerne omfattede gastrointestinale og ekstraintestinale komplikationer (invasiv sygdom) og HUS.

Senfølger var defineret som sygdom opstået inden for et år efter den pågældende episode og omfattede irritabel tyktarm, inflammatorisk tarmsygdom, reaktiv arthritis, GBS og visse andre autoimmune sygdomme.

Statistisk metode

Beregning af komorbiditetsindekset er tidligere beskrevet [7]. Indlæggelsesrisikoen op til et år efter infektionen blev bestemt ved logistisk regressionsanalyse (PROC LOGISTIC-proceduren i UNIX-SAS SAS Inst. Inc.).

Resultater

I undersøgelsesperioden blev der registreret 52.783 patienter, heraf kunne 52.121 (98,7%) genfindes i Det Centrale Personregister. I alt 8.784 (16,9%) patienter havde været indlagt på et sygehus. Hovedparten, 7.524 patienter (85,6%), blev udskrevet med en gastroenteritisdiagnose. En komplikationsdiagnose var registreret hos 1,2% (647 patienter), og i alt 865 (1,7%) patienter havde senfølger. Hvis en patient først var indlagt med gastroenteritis og senere blev indlagt med en komplikations- eller senfølgediagnose talte det som to indlæggelser og følgelig er summen af indlæggelser højere end antallet af indlagte patienter.

Der var stor forskel i indlæggeshyppigheden afhængigt af species: 17,7% af *Salmonella*-patienterne blev indlagt sammenlignet med 10,8% af *Campylobacter*-patienterne. **Tablet 1** viser antallet af indlæggelser og indlæggelsestid fordelt på species og *Salmonella*-serotype. Tabellen viser også den relative risiko for indlæggelse udtrykt i odds-ratio (OR) før og efter justering for komorbiditet. Indlæggelsestiden relateret til gastroenteritis var 4-7 dage afhængigt af patogen. For patienter med en komplikationsdiagnose varierede indlæggelsestiden fra ti dage hos *Yersinia*-patienter til 20 dage hos patienter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

med *E. coli*. HUS var den vigtigste indlæggelsesårsag blandt sidstnævnte og associeret med lang indlæggelsestid (21 dage). *Salmonella*-infektion var forbundet med en seks gange højere risiko for indlæggelse med en ekstraintestinal komplikation (OR: 30,3, 95% konfidensinterval (KI): 26,2-35,1, sammenlignet med baggrundsbeholdningen) end *Campylobacter*-infektion (OR: 4,9, 95% KI: 3,5-6,8) ($p < 0,001$) (data vist i den originale publikation).

Indlæggelsestiden for patienter med en senfølgediagnose var 11-21 dage, men med stor spredning afhængigt af patogen og senfølgeundergruppe. Patienter med *Campylobacter*-associeret GBS var i gennemsnit indlagt i 84 dage. Patienter med *Salmonella*-infektion (OR: 7,0, 95% KI: 5,5-9,0) og *Yersinia*-infektion (OR: 8,4, 95% KI: 5,0-14,0) var indlagt dobbelt så hyppigt som *Campylobacter*-patienter som følge af reaktiv arthritis (OR: 3,1, 95% KI: 2,0-4,8) ($p < 0,001$ hhv. $p = 0,002$).

Ud fra det aktuelle arbejde er det muligt at estimere antallet af indlæggelsesdage som følge af fødevarerborne bakterielle infektioner inklusive indlæggelser som følge af komplikationer og senfølger. I 2005 blev der registreret 6.010 episoder af infektioner med bakterier, der sædvanligvis er fødevarerborne. Disse bidrog til anslået 6.267 indlæggelsesdage, heraf indgik

1.775 patienter med zoonotisk *Salmonella*-infektion, der samlet var indlagt i 3.335 dage (1,9 dag pr. patient), og 3.677 patienter med *Campylobacter*-infektion, der samlet var indlagt i 2.538 dage (0,7 dag pr. patient) (Figur 1).

Diskussion

Fødevarerborne infektioner udgør fortsat en væsentlig årsag til morbiditet og mortalitet på verdensplan. I et tidligere studie har vi påvist, at infektion med nontyfoide *Salmonella*, *Campylobacter spp.*, og *Yersinia enterocolitica* er forbundet med både en akut og en forsinket overdødelighed i op til et år efter infektionen [7]. I dette studie belyses morbiditeten i relation til fødevarerborne bakterielle infektioner målt på alvorlig, indlæggelseskrævende gastroenteritis, komplikationer og senfølger.

Som forventet var diareesygdom den hyppigste årsag til indlæggelse, med betydelig forskel mellem patogener. *Salmonella*-infektion var en hyppigere årsag til indlæggelse end de andre patogener. Indlæggelsesraten for patienter med *Salmonella*- og *Campylobacter*-infektion var på linje med estimater fra USA [8, 9].

I andre studier har man påvist, at fødevarerborne bakterielle

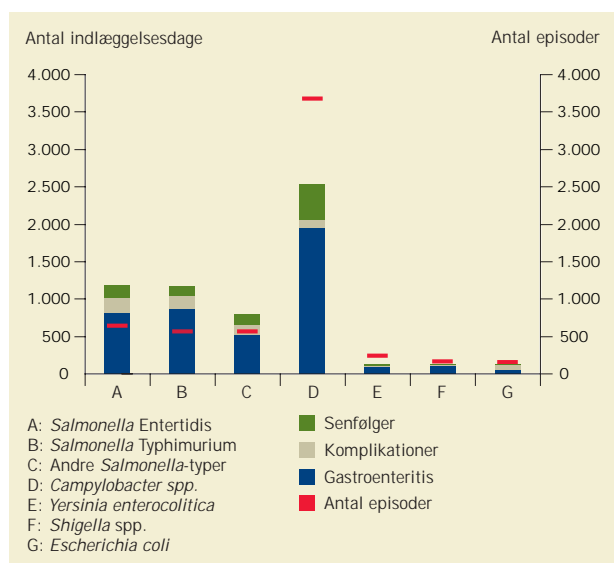
Tabel 1. Risiko for indlæggelse, udtrykt i odds-ratio, som følge af gastroenteritis og komplikationer i op til 90 dage efter infektion og senfølger op til et år efter infektion før og efter justering for komorbiditet. Risiko for indlæggelse blev sammenlignet med en referencegruppe på 587.720 personer fra den generelle befolkning og justeret for alder, køn og komorbiditet. Studiet inkluderer 52.121 patienter med bakterielle infektioner, der i reglen er fødevarerborne, Danmark 1991-2000.

	Antal episoder	Antal indlæggelser	Indlæggelsestid, dage	Indlæggelsesrate, pr. 1.000 patienter	Ujusteret odds-ratio	Justeret odds-ratio (95% konfidensinterval) ^a
<i>Gastroenteritis</i>						
<i>Salmonella</i>	27.894	4.941	7	177,1	329,5	419,1 (373,66-470,16)
<i>S. Entertidis</i>	14.533	2.600	7	178,9	332,7	425,7 (378,12-479,36)
<i>S. Typhimurium</i>	7.021	1.486	7	211,7	393,6	529,5 (467,30-599,94)
Andre <i>Salmonella</i> -typer	6.340	855	7	134,9	250,8	297,9 (260,97-340,02)
<i>Campylobacter spp.</i>	17.991	1.937	5	107,7	200,2	244,8 (216,98-276,19)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	3.922	368	4	93,8	174,5	184,4 (157,82-215,46)
<i>Shigella spp.</i>	1.615	220	5	136,2	253,4	348,6 (290,81-417,82)
<i>Escherichia coli</i>	699	58	5	83,0	154,3	163,6 (122,15-219,02)
Referencegruppe	587.720	316	4	0,5	1,0	1,0
<i>Komplikationer</i>						
<i>Salmonella</i>	27.894	546	16	19,6	28,4	26,4 (23,16-30,11)
<i>S. Entertidis</i>	14.533	284	17	19,5	28,4	26,2 (22,43-30,57)
<i>S. Typhimurium</i>	7.021	142	16	20,2	29,4	28,4 (23,31-34,49)
Andre <i>Salmonella</i> -typer	6.340	120	14	18,9	27,5	24,9 (20,20-30,65)
<i>Campylobacter spp.</i>	17.991	56	12	3,1	4,5	5,3 (3,97-6,98)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	3.922	24	15	6,1	8,9	12,3 (8,06-18,62)
<i>Shigella spp.</i>	1.615	7	10	4,3	6,3	8,4 (3,95-17,72)
<i>Escherichia coli</i>	699	14	20	20,0	29,1	42,7 (24,73-73,85)
Referencegruppe	587.720	405	12	0,7	1,0	1,0
<i>Senfølger</i>						
<i>Salmonella</i>	27.894	509	16	18,20	6,9	6,9 (6,20-7,60)
<i>S. Entertidis</i>	14.533	255	18	17,50	6,7	6,6 (5,73-7,50)
<i>S. Typhimurium</i>	7.021	146	13	20,80	7,9	8,1 (6,83-9,66)
Andre <i>Salmonella</i> -typer	6.340	108	17	17,00	6,5	6,2 (5,12-7,61)
<i>Campylobacter spp.</i>	17.991	273	12	15,20	5,8	6,8 (5,98-7,77)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	3.922	56	7	14,30	5,4	6,4 (4,91-8,45)
<i>Shigella spp.</i>	1.615	18	23	11,10	4,2	5,6 (3,50-8,95)
<i>Escherichia coli</i>	699	12	8	17,20	6,5	8,0 (4,47-14,16)
Referencegruppe	587.720	1.549	17	2,60	1,0	1,0

a) Justeret for alder, køn og komorbiditet.

The University of Chicago Press/IDSA is not responsible for the accuracy of the translations into Danish.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Estimerede antal indlæggelsesdage som følge af gastroenteritis, komplikationer og senfølger hos 6.010 patienter med bakterielle infektioner, der i reglen er fødevarerborne, Danmark 2005. Estimatene er justeret for alder, køn og komorbiditet. Figuren viser også antallet af registrerede episoder af fødevarerborne infektioner fordelt på species og *Salmonella*-serotype (højre 2. akse). The University of Chicago Press/IDSA is not responsible for the accuracy of the translations into Danish.

patogener er associeret med både gastrointestinale og ekstraintestinale komplikationer [2]. I vores undersøgelse påvises forskelle mellem de forskellige patogener i deres evne til at forårsage ekstraintestinale manifestationer. Zoonotisk *Salmonella* var således associeret med 2-6 gange højere risiko for invasiv sygdom end de andre patogener, der var inkluderet i undersøgelsen.

Ifølge studier fra England har patienter med bakteriel gastroenteritis en øget risiko for at få irriteret tyktarm i op til et år efter infektionen [4], og i en ny klinisk kohorteundersøgelse af patienter med *Salmonella* Typhimurium har man påvist, at 25% af patienterne har gastrointestinale symptomer seks måneder efter infektionen. Dette studie støtter disse resultater, men har den begrænsning, at kun senfølger og komplikationer, der var tilstrækkeligt alvorlige til at figurere som udskrivningsdiagnose, blev medtaget. I studier baseret på journalgennemgang [10] eller aktiv opfølgning med spørgeskema [9] har man registreret en større andel af komplikationer og senfølger – i nogle studier op til 15%.

GBS er en sjælden sygdom, og ætiologien er ikke fuldt klarlagt. Vores resultater støtter resultaterne af andre studier, hvori man associerer GBS med *Campylobacter* [6]. Samtidig understreger resultaterne af vores studie sammen med resultaterne af hollandske undersøgelser [6], at selv om GBS er en sjælden sygdom, er den en vigtig årsag til *Campylobacter*-associeret morbiditet.

For at vurdere den samlede samfundsmæssige betydning af fødevarerborne bakterielle infektioner er der nødvendigt at inddrage oplysninger fra både primærsektor og fra hospitaler.

I vores studie har vi kun kunnet inddrage data fra sidstnævnte. I flere studier har man anslået, at kun 5-20% af personer, der har haft en episode med diareysygdom, vil søge læge [1, 4]. Desuden kan en række komplikationer og senfølger vare i måneder til år og således bidrage til nedsat livskvalitet og livslængde. I hollandske studier vedrørende *Campylobacter*-infektioner har man således påvist, at 30% af den samlede effekt på folkesundheden kunne tilskrives diareepisoden selv, 22% var associeret med overdødelighed i forbindelse med infektionen, og 24% var forbundet med følger efter GBS [6]. Et lignende resultat kan ses ved VTEC-associeret HUS, hvor udviklingen af kronisk nyreinsufficiens er en sjælden følge, men har stor sundhedsmæssig betydning for den enkelte person og for samfundet, da sygdomme ofte opstår hos små børn [3].

Infektioner med fødevarerborne bakterielle infektioner er forbundet med betydelig sygelighed målt ved indlæggelser som følge af alvorlig diareysygdom, komplikationer og senfølger. Risikoen for udvikling af komplikationer og senfølger er afhængig af patogen. Nontyfoide *Salmonella* er associeret med større risiko for alvorlig, indlæggelseskrævende sygdom end de andre undersøgte bakterielle patogener, et resultat, der understreger vigtigheden af at fastholde og forbedre kontrolprogrammerne rettet mod fødevarerborne *Salmonella*-infektioner.

Korrespondance: *Kåre Mølbak*, Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: krm@ssi.dk

Antaget: 2. oktober 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Acknowledgements: We thank *Pernille Vastrup* for the initial data management and analysis, and we are grateful to *Peter Gerner-Smidt*, head of the National Reference Center for Enteric Pathogens, Department of Bacteriology, Mycology, and Parasitology, Statens Serum Institut.

Financial support: Danish Research Center for Environmental Health, Danish Ministry of the Interior and Health (383-1-1999) to M.H. and K.M.); Directorate for Food, Fisheries, and Agro Business, Danish Ministry of Food, Agriculture, and Fisheries (FØSI00-SSI-2 to M.H., J.S., and K.M.); and Center for Veterinary Medicine, US Food and Drug Administration (S-DA 200-20M0637 to M.H., J.S., and K.M.).

This article is based on a study first reported in the *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:498-506.

Litteratur

- Mead PS, Slutsker L, Dietz V et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:607-25.
- Cohen JL, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:349-88.
- Havelaar AH, van Duynhoven YT, Nauta MJ et al. Disease burden in The Netherlands due to infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157. *Epidemiol Infect* 2004;132:467-84.
- Rodriguez LAG, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999;318:565-6.
- Locht H, Mølbak K, Krogh KA. High frequency of reactive joint symptoms after an outbreak of *Salmonella* enteritidis. *J Rheumatol* 2002;29:767-71.
- Havelaar AH, de Wit MA, van Koningsveld R et al. Health burden in the Netherlands due to infection with thermophilic *Campylobacter* spp. *Epidemiol Infect* 2000;125:505-22.
- Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P et al. Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastrointestinal infections: registry based study. *BMJ* 2003;326:357.
- Voetsch AC, van Gilder TJ, Angulo FJ et al. FoodNet estimate of the burden of illness caused by nontyphoidal *Salmonella* infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2004;38(suppl 3):S127-34, S127-S134.

9. Samuel MC, Vugia DJ, Shallow S et al. Epidemiology of sporadic Campylobacter infection in the United States and declining trend in incidence, Food-Net 1996-1999. Clin Infect Dis 2004;38(suppl 3):S165-74,S165-S174.

10. Fisker N, Vinding K, Molbak K et al. Clinical review of nontyphoid Salmonella infections from 1991 to 1999 in a Danish county. Clin Infect Dis 2003;37:e47-e52.

Spiser vindrikkere sundere end øldrikkere?

En tværsnitsundersøgelse af tre en halv millioner indkøb i danske supermarkeder – sekundærpublikation

Statistiker Ditte Johansen, forskningsmedarbejder Karina Friis, speciallæge Erik Skovborg & professor Morten N. Grønbæk

Statens Institut for Folkesundhed

Resume

Formålet med studiet var at undersøge, om personer, som køber vin, køber sundere madvarer end dem, der køber øl. Der blev i en periode på seks måneder foretaget en tværsnitsundersøgelse baseret på oplysninger om antal, varetype og det totale indkøbsbeløb fra hver af tre en halv millioner kasseboner fra Bilka og Føtex. Det påvises, at vinkøbere købte flere oliven, mere frugt og flere grønsager, mere fjerkræ, madolie og kalorielette oste-, mælke- og kødprodukter end ølkøbere. Ølkøbere købte flere færdigretter, sukker, pålæg, chips, svinekød, smør eller margarine, lammekød og sodavand end vinkøbere.

Sammenhængen mellem det totale alkoholindtag og dødelighed er J-formet [1], og det nedadgående ben i kurven kan skyldes ethanols beskyttende virkning mod hjerte-kar-sygdomme [2]. Resultaterne af visse studier har indikeret, at vindrikkere har en nedsat risiko for hjerte-kar-sygdomme og måske visse kræftsygdomme [1, 3, 4]. Nogle indholdsstoffer i vin kan have antitrombotiske og antikarcinogene virkninger [5]. Sædvanligvis justeres analyser af relationen mellem at drikke øl, vin og spiritus og helbredsmål for køn, alder, socialklasse og rygning, men forskelle i drikkemønstre eller andre risikofaktorer kunne imidlertid også påvirke resultaterne. I nogle studier har man påvist, at vindrikkere spiser en sundere kost end personer, som drikker øl eller spiritus, og denne variation i kosten kan bidrage til at forklare, hvorfor det ser ud, som om vin har en yderligere gunstig virkning på helbredet [6-8]. Studier af relationen mellem livsstilsfaktorer, som alkoholindtag og kost, og forskellige helbredsmål er ofte baseret på selvrapportering, hvilket kan føre til underrapportering eller overrapportering om kost og andre livsstilsfaktorer. Indtagelsen af visse fødevarer kan således blive overdrevet eller nedtonet alt efter personernes kendskab til – og ønske om at leve op til – sundhedsanbefalingerne.

For at undersøge om personer, som køber vin, også køber sundere fødevarer og derfor må formodes at spise en sundere kost end dem, som køber øl, undersøgte vi forholdet mellem indkøb af øl og vin og forskellige fødevarer ved at bruge data fra danske supermarkeder.

Materiale og metoder

Materialet består af ca. tre en halv millioner kasseboner valgt vilkårligt fra 98 salgssteder hos to store danske supermarkeds-kæder – 16 Bilka- og 82 Føtex-supermarkeder – i en periode på seks måneder (fra september 2002 til februar 2003). Dansk Supermarked indsamler disse data til lagerstyring, og ud over, hvilke varer der blev købt, fik vi oplysning om antallet af og prisen på varerne samt det totale beløb for hver kundes køb. Data kan således ikke spores tilbage til den enkelte forbruger.

Eftersom spiritus købes i en særskilt afdeling i supermarkederne kan disse køb ikke forbindes med madindkøb via kassebonerne, og derfor kunne vi kun analysere relationen mellem øl- og vinindkøb og fødevarer. Vi inddelte kunderne i kategorier som købere af »kun vin«, »kun øl«, »blandet« eller »ikkealkoholisk«. Fødevarer blev inddelt i 40 kategorier (Tabel 1). Alle fødevarer blev diktomiseret: 1 hvis en kunde købte varen og ellers 0, der er således ikke taget hensyn til, hvor meget den enkelte kunde købte af de forskellige varer.

Statistisk analyse

For at analysere data er der brugt logistisk regressionsanalyse og korrespondanceanalyse. Med hensyn til sidstnævnte henvises til originalarbejdet. I logistisk regressionsanalyse estimeredes størrelsen af forskellen mellem øl- og vinkøbere med fødevarer kategorier som den afhængige variabel og alkohol-kategorier som den uafhængige variabel. Analyserne blev foretaget stratificeret på antallet af købte varer (< 10, 11-20, 21-30, 31-40 og > 40).

Resultater

Kunder, som købte vin, men ikke øl, udgjorde 5,8% af det totale antal kunder, og de, som købte øl, men ikke vin, udgjorde 6,6% af det totale antal; 1,2% af kunderne købte både vin og øl.