

Salmonella- og campylobacterinfektioner i 2008

Seniorforsker Steen Ethelberg, epidemiolog Luise Müller, afdelingschef Kåre Mølbak & afsnitsleder Eva Møller Nielsen

RESUME

INTRODUKTION: Oplysninger om hvorvidt salmonella- og campylobacterinfektioner erhverves ved udlandsrejse har hidtil været mangelfulde. Vi indsamlede systematiske oplysninger herom for 2008.

MATERIALE OG METODER: Oplysninger fra samtlige laboratoriekonfirmerede tilfælde med salmonella- samt fra campylobacter tilfælde fra tre laboratorieoptageområder blev indhentet ved telefoninterview.

RESULTATER: Af 3.657 tilfælde med salmonellainfektion i 2008 var rejseanamnesen kendt for 3.152 (86%). Blandt disse var 61% af *Salmonella* (*S.*) Enteritidis-tilfældene, 6% af *S. Typhimurium*-tilfældene og 34% af tilfældene med andre serotyper erhvervet i udlandet. Blandt de resistenstestede isolater var 21% af de udlands erhvervede resistente og 9% multiresistente, i modsætning til henholdsvis 7% og 2% af de indenlandserhvervede. Knap en fjerdedel af de 3.455 registrerede campylobacter tilfælde var omfattet, og rejseanamnese blev indhentet for 82%. Heraf var 33% smittet i udlandet.

DISKUSSION: *S. Enteritidis* var tidligere den hyppigste salmonellatype og overvejende erhvervet fra danske æg, men er i dag overvejende en importeret infektion. *S. Typhimurium*-infektioner var derimod langt overvejende indenlandserhvervede. Dette skal dog ses i sammenhæng med de flere usædvanligt store udbrud med *S. Typhimurium* i 2008. Der var tydelig sammenhæng mellem udlandsrejse og risikoen for at erhverve en antibiotikaresistent infektion.

Danmark har et laboratorieovervågningssystem for patogene tarmbakterier. Ifølge Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse nr. 277 af 14. april 2000 om lægers anmeldelse af smitsomme sygdomme skal landets klinisk-mikrobiologiske laboratorier ugentligt indrapportere oplysninger om førstegangspozitive fund af tarmpatogene bakterier til Statens Serum Institut (SSI). Disse anmeldelser ligger blandt andet til grund for de officielle danske opgørelser over antallet af syge og for den løbende udbruds overvågning [1]. De omfatter imidlertid ikke kliniske oplysninger, og det er frivilligt, i hvilket omfang oplysninger om formodet smitte i udlandet medtages i anmeldelsen. I praksis gives denne oplysning kun for et mindretal af anmeldelserne, og der har derfor ikke hidtil været klarhed over, hvor mange af infektionerne der erhverves i udlandet.

Oplysning om det formodede smitteland er af klinisk interesse, men specielt for de to hyppige gastro-

intestinal bakterier *Salmonella* og *Campylobacters* vedkommende også af overvågnings- og forebyggelsesmæssig interesse, især på grund af de tiltag der gøres for at bekæmpe disse zoonotiske infektioner i jord-til-bord-kæden både nationalt og på EU-niveau. Af disse grunde blev SSI i 2007 anmodet om at tilvejebringe pålidelige oplysninger om formodet udlandssmitte for især salmonellatilfældene. Der arbejdes i øjeblikket på at tilvejebringe sådanne oplysninger gennem en omlæggelse af anmeldesystemet, men indtil dette er på plads bliver en del af patienterne interviewet direkte. SSI begyndte således i 2008 telefoninterview af anmeldte patienter, for hvem oplysninger om sandsynligt smitteland ikke var angivet. En mindre del af de anmeldte salmonella- og campylobacter tilfælde fra 2007 blev interviewet retrospektivt, disse data er omtalt andetsteds [2]. Samtidig blev i 2008 alle salmonellatilfælde og en delmængde af campylobacter tilfældene løbende interviewet. Herved foreligger for første gang prospektivt indsamlede data for et helt år. Disse præsenteres her.

MATERIALE OG METODER

Patienterne blev interviewet telefonisk efter et kort spørgeskema. Spørgeskemaet indeholdt spørgsmål om dato for sygdomsdebut samt, om patienten havde været på udlandsrejse. Udlandsrejse var defineret som ophold med overnatning i et andet land end Danmark på debuttidspunktet eller i en periode på syv dage inden. Hvis der blev svaret positivt på spørgsmålet om udlandsrejse blev der også spurgt til



ORIGINALARTIKEL

Statens Serum Institut, Epidemiologisk Afdeling og Afdeling for Bakteriologi, Mykologi og Parasitologi

Salmonella- eller campylobacterinfektioner er et hyppigt minde fra en udlandsrejse. Billedet viser et toilet i Thailand. Vandet i beholderen bruges til vandskyll.

datoer for ud- og hjemrejse samt rejseland(e). Efter som interviewets omfang var meget begrænset og for ikke at lægge en stor arbejdsbyrde over på de praktiserende læger, blev patienterne kontaktet direkte, uden foregående kontakt til den læge, der havde rekvireret undersøgelsen. Patienternes adresser blev slået op i det centrale personregister, og deres telefonnumre efterfølgende fundet ved hjælp af Krak eller de Gule Sider. Interview blev foretaget på hverdage mellem kl. 16 og 21 samt om søndagen mellem kl. 12 og 17. Patienterne blev ikke interviewet, hvis de havde hemmeligt telefonnummer, eller hvis et telefonnummer af anden grund ikke kunne skaffes, eller hvis de ikke besvarede opkaldet efter fem forsøg på fem forskellige dage.

Kun de laboratorieanmeldte tilfælde, hvor en rejseanamnese ikke fremgik af anmeldelsen, indgik i interviewundersøgelsen. Disse salmonellatilfælde blev forsøgt interviewet efter spørgeskemaet, med mindre rejseanamnesen blev indhentet gennem interview i anden sammenhæng, f.eks. som led i en udbrudsundersøgelse. Desuden blev en udvalgt del af de anmeldte campylobacter tilfælde forsøgt interviewet. Disse var tilfælde diagnosticeret i tre af landets klinisk-mikrobiologiske afdelinger (KMA'er), nemlig Ålborg Sygehus' KMA, Odense Universitetshospitals

KMA og SSI's tarmbakteriologiske laboratorium. Optageområderne for disse tre KMA'er modsvarer i store træk de tre tidligere amter Nordjyllands Amt, Fyns Amt og Roskilde Amt. S. Typhimurium-patienter, der ikke var blevet interviewet, men som på baggrund af molekylær typning af deres isolat kunne henregnes til et udbrud med udspring i Danmark, blev kategoriserede som smittede i Danmark. Undersøgelsen er godkendt af Datatilsynet, tilladelse nr. 2008-54-0474.

Isolaterne blev undersøgt for resistens over for et panel af 16 antibiotika som beskrevet i DANMAP-rapporterne [3] og 11 af disse sammentalt i henhold til konventionerne i Enternet samarbejdet. Intermediært resistente isolater blev henregnet blandt de følsomme, og multiresistens blev defineret som resistens mod fire eller flere antibiotikaklasser. Alle S. Typhimurium-isolater blev desuden subtyperet med den molekylærbiologiske metode *multiple loci variable number of tandem repeats analysis* (MVLA) [4] som led i overvågningen for udbrud.

RESULTATER

Der blev i år 2008 registreret i alt 3.657 episoder med salmonellainfektion (fraregnet episoder fra Grønland og Færøerne), heraf 2002 med S. Typhimurium, 638



TABEL 1

Den estimerede andel af smittede i Danmark/udlandet for laboratorieverificerede salmonella- og campylobacter tilfælde, 2008.

Bakterietype	Alle tilfælde, % (n)				Kun tilfælde med kendt rejseanamnese, % (n)	
	smittet i udlandet	smittet i Danmark	ukendt rejseanamnese	i alt	smittet i udlandet	smittet i Danmark
<i>Salmonella</i>						
S. Enteritidis	49,4 (315)	31,8 (203)	18,8 (120)	638	60,8 (315)	39,2 (203)
S. Typhimurium	5,9 (119)	87,7 (1.755)	6,4 (128)	2.002	6,4 (119)	93,6 (1.755)
Øvrige serotyper ^a						
S. Agona	9,9 (7)	67,6 (48)	22,5 (16)	71	12,7 (7)	87,3 (48)
S. Newport	18,6 (11)	52,5 (31)	28,8 (17)	59	26,2 (11)	73,8 (31)
S. O:4,5,12; H:i:-	21,1 (12)	50,9 (29)	28,1 (16)	57	29,3 (12)	70,7 (29)
S. Stanley	61,4 (27)	11,4 (5)	27,3 (12)	44	84,4 (27)	15,6 (5)
S. Java	12,5 (5)	60,0 (24)	27,5 (11)	40	17,2 (5)	82,8 (24)
S. Infantis	37,8 (14)	32,4 (12)	29,7 (11)	37	53,9 (14)	46,2 (12)
S. Saintpaul	13,9 (5)	61,1 (22)	25,0 (9)	36	18,5 (5)	81,5 (22)
S. Virchow	69,7 (23)	15,2 (5)	15,2 (5)	33	82,1 (23)	17,9 (5)
S. Kottbus	3,1 (1)	65,6 (21)	31,3 (10)	32	4,4 (1)	95,7 (21)
S. Oranienburg	35,5 (11)	54,6 (414)	22,6 (7)	31	45,8 (11)	54,2 (13)
Alle øvrige serotyper ^b						
I alt	25,6 (260)	49,0 (498)	25,6 (260)	1.017	34,2 (260)	65,8 (498)
<i>Salmonella</i> totalt	19,0 (693)	67,2 (2456)	13,9 (508)	3.657	22,0 (693)	78,0 (2.456)
<i>Campylobacter</i> ^c	27,4 (208)	54,6 (414)	18,1 (137)	758	33,4 (208)	66,6 (414)

a) Kun de ti hyppigst forekommende *Salmonella*-serotyper ud over S. Enteritidis og S. Typhimurium er medtaget; b) Dvs. alle serotyper på nær S. Enteritidis og S. Typhimurium; c) Tre laboratorieoptageområder.



TABEL 2

De 20 hyppigst angivne rejselande for salmonella- og campylobacter-infektioner.

Nr.	Salmonella		Campylobacter	
	land	n	land	n
1	Thailand	95	Indien	81
2	Grækenland	64	Tyrkiet	72
3	Tyrkiet	63	Spanien	60
4	Spanien	45	Thailand	54
5	Egypten	43	Frankrig	28
6	Tunesien	38	Bulgarien	24
7	Bulgarien	33	Grækenland	16
8	Tyskland	24	Marokko	13
9	Indien	22	Egypten	12
10	Italien	20	Tunesien	12
11	Kroatien	13	Polen	10
12	Afghanistan	12	Tyskland	9
13	Afrika, flere lande	12	Indonesien	8
14	Sverige	10	Filippinerne	7
15	Malta	9	Italien	7
16	Filippinerne	8	Portugal	7
17	Tanzania	9	Storbritannien	7
18	Ungarn	8	Afghanistan	6
19	Frankrig	7	Kroatien	6
20	Kenya	7	Sverige	6

med *S. Enteritidis* og 1.017 episoder med i alt 119 øvrige serotyper. I alt 699 (19%) af episoderne blev anmeldt med oplysning om udlandsrejse. De resterende blev forsøgt interviewet, og der blev gennemført 1.999 interview efter det korte rejsespørgeskema. Dertil kom omkring 450 interview i forbindelse med udbrudsundersøgelser. Sammenlagt var rejseanamnesen kendt for 3.152 (86%) af episoderne. Afhængigt af serotypen var der stor forskel på, hvilken andel af episoderne der var erhvervet i Danmark henholdsvis udlandet. Ser man bort fra de episoder, hvor rejseanamnesen var ukendt, var 61% af *S. Enteritidis*-episoderne erhvervet i udlandet, i modsætning til 6% af *S. Typhimurium*-episoderne og 34% af episoderne forårsaget af alle øvrige serotyper (Tabel 1). I Tabel 1 vises ligeledes andelen af dansk henholdsvis udlandserhvervede episoder med de ti hyppigst forekommende af disse øvrige serotyper.

For campylobacterinfektioners vedkommende blev der i alt i 2008 registreret 3.455 episoder, hvoraf 566 (16%) blev anmeldt med oplysning om udlandsrejse. Ser man kun på episoder fra de tre udvalgte laboratorieoptageområder, var der 758 episoder (dvs. 22% af alle campylobacterepisoderne), af hvilke 626 (83%) blev forsøgt interviewet. Efter interview kendtes rejseanamnesen for 82% i de tre udvalgte labora-

torieoptageområder (Tabel 1). Ser man igen bort fra de episoder, hvor rejseanamnesen var ukendt, ses det, at en tredjedel af campylobacterepisoderne var erhvervet i udlandet (Tabel 1).

Tabel 2 viser, hvilke lande patienterne angav at have pådraget sig deres infektioner i. For salmonellapatienter indtager Thailand en klar førsteplads fulgt af en række andre lande, der udgør typiske feriedestinationer for danske turister, og først på en ottendeplads ses et ikkecharterferie land, nemlig Tyskland. Den hyppigste salmonellatype blandt hjemvendte fra Thailand var *S. Stanley*, der sås hos knap en fjerdedel af disse patienter. Listen af lande så markant anderledes ud blandt campylobacterpatienter, hvor førstepladsen indtages af Indien (nr. ni for salmonellapatienter) med Thailand på en fjerdeplads og Frankrig på en femteplads, mens Grækenland er placeret relativt lavt på en syvendeplads. I Tabel 2 er alle campylobacterpatienter med kendt udlandsrejseland medtaget, ikke blot dem fra de tre udvalgte laboratorieoptageområder.

I alt 2.903 af salmonellaisolaterne (79%) blev resistenstestet som del af overvågningen. Af disse var 2.364 (81%) fuldt følsomme, 401 (14%) resistente og 138 (5%) multiresistente. Andelen af resistente og multiresistente isolater var markant højere blandt patienter med positiv end negativ rejseanamnese (Tabel 3). Resistens sås hyppigst mod sulfonamider (317 isolater, 10,9%), ampicillin (298, 10,3%), streptomycin (291, 10,0%) og ciprofloxacin (213, 7,3%).

Særlige forhold gjorde sig gældende for *S. Typhimurium*, idet adskillige større udbrud blev forårsaget af denne serotype. I 2008 blev flertallet af salmonellaepisoder (55%) forårsaget af *S. Typhimurium*, og disse isolater blev yderligere typet med MLVA. Herved kunne de karakteriseres som enten sporadiske, som tilhørende små grupper af identiske isolater, eller som del af udbrud. Der var i 2008 syv sådanne større grupperinger, hvoraf den største (»U292-udbruddet«) tegnede sig for 60% af *S. Typhimurium*-



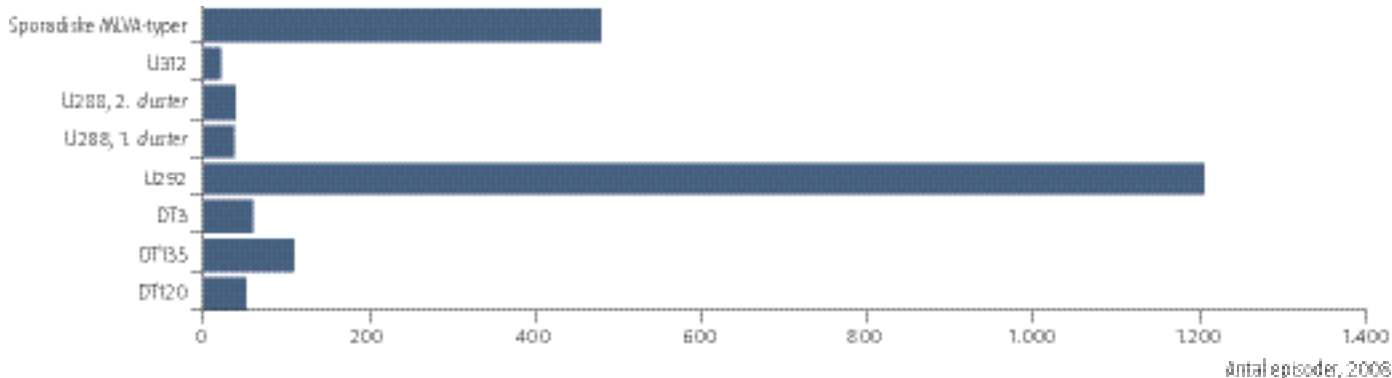
TABEL 3

Episoder med antibiotikafølsomme, resistente og multiresistente salmonellabakterier opdelt efter rejsestatus.

Smittet i udlandet	Resistensforhold, n (%)				
	følsom	resistent	multi-resistent	ukendt	i alt
Ja	304 (43,9)	143 (20,6)	60 (8,7)	186 (26,8)	693 (100)
Nej	1.773 (72,2)	171 (7,0)	45 (1,8)	467 (19,0)	2.456 (100)
Ukendt	287 (56,5)	87 (17,1)	33 (6,5)	101 (19,9)	508 (100)
I alt	2.364 (64,6)	401 (11,0)	138 (3,8)	754 (20,6)	3.657 (100)

FIGUR 1

Fordeling af de 2.002 *Salmonella* Typhimurium-episoder på forskellige udbrudstyper, defineret ved *multiple loci variable number of tandem repeats analysis* (MLVA)-typning, men navngivet ud fra den dominerende fagtype. Danmark, 2008. Figuren illustrerer den voldsomme dominans af typen U292 i 2008.



isolaterne. I **Figur 1** er fordelingen af de hyppigste MLVA-typer (udbrud) vist og navngivet efter den oftest forekommende fagtype. Ser man på oplysningerne om udlandsrejse for de 478 *S. Typhimurium*-episoder, der ikke var del af de syv større udbrud, udgjordes disse af 91 (19%) med positiv rejseanamnese, 259 (54%) med negativ rejseanamnese, og 128 (27%) for hvem rejseanamesen ikke forelå. Isolaterne, der tilhørte de syv udbrud, var gennemgående fuldt følsomme over for de testede antibiotikaklasser, omend enkelte isolater udviste resistens. Blandt de 478 *S. Typhimurium*-episoder, der ikke tilhørte et af de syv større udbrud, var 261 (55%) fuldt følsomme, 119 (25%) resistente og 68 (14%) multiresistente, mens 30 (6%) ikke blev resistentestet.

DISKUSSION

Rejsediarré er et velbeskrevet fænomen, og udlandsrejse er en vigtig og velkendt risikofaktor for infektioner med *Salmonella* og *Campylobacter*. Med de data, der præsenteres her, har vi nu et væsentligt mere pålideligt estimat end tidligere af, hvor mange patienter med disse to typer af bakterier, der smittes i udlandet. For campylobacterinfektioner tyder de nye data på, at omtrent en tredjedel af alle patienterne smittes, mens de er på rejse i udlandet, hvilket er lidt højere end sædvanligvis antaget [5]. Det skal dog huskes, at dette tal er baseret på en stikprøve af alle landets patienter, og at knap en femtedel af de udvalgte patienter ikke kunne kontaktes. For salmonellapatienter er de indsamlede data mere præcise, idet samtlige patienter med ukendt rejseanamnese blev forsøgt kontaktet. Her viste der sig store forskelle mellem de væsentligste salmonellasero typer.

S. Enteritidis-infektionerne blev overvejende hentet i udlandet, ifølge de nye data er omtrent 60%

af disse infektioner udlandserhvervede. Samtidig er antibiotikaresistens også hyppigt forekommende og sås omtrentligt dobbelt så ofte blandt de udlandserhvervede som de indenlandserhvervede tilfælde. Infektioner med *S. Enteritidis* skyldes overvejende æg, og *Enteritidis* har i mange år har været den hyppigst forekommende type af salmonellainfektion i Danmark. I løbet af de seneste ti år er antallet af infektioner dog faldet markant, fra en incidens på 70 pr. 100.000 i rekordåret 1997 til 12 pr. 100.000 i 2008, et fald der tilskrives den omfattende nationale handlingsplan til bekæmpelse af salmonellainfektioner i den danske ægproduktion [6].

For infektioner med *S. Typhimurium* sås det omvendte billede, langt hovedparten, mere end 90%, kunne bedømmes til at være smittet i Danmark. År 2008 var præget af usædvanligt mange tilfælde med *S. Typhimurium*. Dette skyldtes en række udbrud, hvoraf specielt et, der var forårsaget af fagtype U292, var meget omfattende og tegnede sig for omtrent en tredjedel af samtlige salmonellatilfælde; disse udbrud har været omtalt andetsteds [7-11]. Blandt de *S. Typhimurium*-tilfælde, der ikke skyldtes udbrud, var hovedparten, måske så mange som tre fjerdedele, dog også erhvervet i Danmark. *S. Typhimurium* er en serotype, der hyppigt udviser omfattende resistens over for antibiotika (et kendt eksempel er multiresistent *S. Typhimurium* DT104), og risikoen for at erhverve en resistent eller multiresistent infektion var markant højere i udlandet end herhjemme.

De lande, infektionerne erhverves i, er velkendte charterrejsemål, mest udpræget for salmonellainfektioners vedkommende. Det er interessant, at der ikke synes at være samme risiko for at erhverve salmonellose og campylobacteriose i de forskellige lande. I Sverige har man data for hvor mange svenskere, der

tager på udlandsrejser, og hvilke lande de besøger. Disse data har været brugt til at beregne risikoen for at blive smittet med *Salmonella* i en række forskellige lande [12]. Tilsvarende data findes, så vidt vi ved, ikke for Danmark, og det har derfor ikke været muligt at beregne risikoen for at blive syg i enkelte lande, men der er tydeligvis en sammenhæng mellem det totale antal af danske turister i de enkelte lande og antallet af importerede infektioner.

Det er vigtigt at indsamle oplysning om evt. udlandsrejse og rejseland både af hensyn til overvågningen og den mikrobiologiske vurdering af, hvordan prøven skal visiteres. Det forventes, at registreringen af oplysninger om udlandsrejse inden for få år vil blive betydeligt forbedret, idet den tiltagende brug af elektronisk rekvisition gør det muligt at indsamle denne information på en konsekvent, veldefineret og relativt gnidningsfri måde, som det allerede nu sker i flere KMA-optageområder.

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

ANTAGET: 11. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 1. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: Vi takker de ansatte i interviewcentret på Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, for omhyggelig gennemførelse af de mange telefoninterview

LITTERATUR

1. Statens Serum Institut. Tarminfektionsmonitor. www.mave-tarm.dk (1. maj 2009).
2. Annual Report on Zoonoses in Denmark 2007. Available from www.dfvf.dk/Default.asp?ID=9202. National Food Institute, Technical University of Denmark 2009. (1. maj 2009).
3. DANMAP 2007. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2007.
4. Lindstedt BA, Vardund T, Aas L, Kapperud G. Multiple-locus variable-number tandem-repeats analysis of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium using PCR multiplexing and multicolor capillary electrophoresis. *J Microbiol Methods* 2004;59:163-72.
5. Annual Report on Zoonoses in Denmark 2005. København: Ministeriet for Familie- og Forbrugeranliggender, 2006.
6. Wegener HC, Hald T, Lo Wo Fong DMA et al. *Salmonella* control programs in Denmark. *Emerg Infect Dis* 2003;9:774-80.
7. Ethelberg S, Wingstrand A, Jensen T et al. Large outbreaks of *Salmonella* Typhimurium infection in Denmark in 2008. *Euro Surveill* 2008;13.pi:19023.
8. Ethelberg S, Wingstrand A, Jensen T et al. Large ongoing outbreak of infection with *Salmonella* Typhimurium U292 in Denmark, February-July 2008. *Euro Surveill* 2008;13.pi:18923.
9. Bruun T, Sorensen G, Forshell LP et al. An outbreak of *Salmonella* Typhimurium infections in Denmark, Norway and Sweden, 2008. *Euro Surveill* 2009;14(10).pi:19147
10. Statens Serum Institut. EPI-NYT 49-2008. 2008.
11. Statens Serum Institut. EPI-NYT 9-2009. 2009.
12. de Jong B, Ekdahl K. The comparative burden of salmonellosis in the European Union member states, associated and candidate countries. *BMC Public Health* 2006;6:4.