



Difteriutbrudd i en flyktningleir

INTERNASJONAL MEDISIN

ØYUNN HOLEN

E-post: oyunnh@hotmail.com

Øyunn Holen er spesialist i infeksjonsmedisin, feltarbeider og medisinsk fagansvarlig i Leger Uten Grenser Norge og overlege ved Diakonhjemmet Sykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MORTEN ROSTRUP

Morten Rostrup er spesialist i akutt- og mottaksmedisin og i indremedisin. Han er tidligere internasjonal president og feltarbeider i Leger Uten Grenser, overlege ved Akuttmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål og professor II ved Avdeling for medisinsk atferdsvitenskap ved Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Alvorlig difteri byr på diagnostiske og behandlingmessige dilemmaer i en situasjon med begrensede ressurser. Vi behandlet flere alvorlig syke barn under et difteriutbrudd blant rohingyaer fra Myanmar i en flyktningleir i Bangladesh, der flyktningene levde i provisoriske telt med jordgulv og hadde begrenset helsetilbud. Våre erfaringer kan være relevant ved flere utbrudd.



Kart over Bangladesh med omkringliggende områder.

Omtrent halvannen måned etter at man registrerte de første tilfellene av difteri i flyktningleirene i Bangladesh, ankom vi Cox's Bazar-provinsen romjula 2017 (1). Vårt difterisykehus skulle erstatte provisoriske difteriavdelinger ved to lokale feltsykehus, også disse drevet av Leger Uten Grenser. Hektisk byggevirkosomhet pågikk samtidig som vi hadde våre første pasienter. På det meste var vi fire internasjonale leger i staben i tillegg til 20 personer fra en rekke land og over hundre bangladeshiske ansatte, både medisinske og ikke-medisinske.

Vi behandlet totalt rundt 1 000 pasienter i løpet av den måneden vi var der, fra jul 2017 til 24. januar 2018, drøyt 100 av dem med difteriantitoksin og antibiotika. Resten fikk bare antibiotika. De fleste pasientene våre var i aldersgruppen 5–10 år, mens rundt en fjerdedel var ungdommer og voksne. Alle de om lag 7–8 alvorlig syke var i alderen 2–5 år.

Totalt i Cox's Bazar har det fra starten i 2017 fram til september 2019 blitt registrert 8 779 tilfeller og 45 dødsfall av difteri (1).

Hva er difteri?

Difteri er en bakteriell halsinfeksjon som kan gi alvorlig luftveisobstruksjon, særlig hos små barn, samt sekundæreffekter på hjertet, nervesystemet og nyrene.

Difteri karakteriseres av betennelse, ødem og rødme i øvre luftveier og svelg. Affeksjon av larynks og bronkier kan gi luftveisobstruksjon med karakteristisk laryngeal stridor, særlig hos små barn. Affeksjon av farynks gir svelgevansker og synlig pseudomembraner på tonsiller og svelg. I tillegg karakteriseres sykdommen av lavgradig feber og multiple forstørrede lymfeknuter submandibulært og på collum. Noen kan få hevelse i bløtdelsvevet rundt lymfeknutene på collum (tyrenakke/bull neck). Sår rundt munn og nese samt neseblødning sekundært til pseudomembraner kan forekomme hos enkelte (2–5).

Pseudomembranene forårsakes av eksotoksinene som skilles ut av *Corynebacterium diphtheriae*. De består av døde celler og fibrin og kan dekke svelg, tonsiller, larynks, trakea, proksimale bronkier og/eller neseslimhinner (6, 7).

Toksinproduksjon skjer bare når bakterien selv er infisert med en bakteriofag som bærer gen for toksinproduksjon. Bakteriestammer som ikke produserer toksiner, er generelt apatogene, men kan av og til gi et mildt sykdomsforløp, gjerne hos særlig utsatte individer (6, 7). I sjeldne tilfeller kan difteri være forårsaket av andre toksinproduserende korynebakterier som *C. ulcerans*, *C. haemolyticum*, eller *C. pseudotuberculosis* (5).

Difteribakterien multipliseres lokalt i slimhinner i øvre luftveier, men toksinet kan transporteres med blodet til andre organer og forårsake myokarditt med ledningsforstyrrelser, nevritt med forbigående nerveskader og nyresvikt. Disse sekundæreffektene av difteri kan opptre fra en uke til flere måneder etter den akutte sykdommen og kan alle være dødelige (2, 5). Litteraturen beskriver at opptil 30 % av pasientene kan få slike sekundære effekter, hvor graden av affeksjon avhenger av mengden toksin (8). Lang sykehistorie, underernæring og lav alder er risikofaktorer for dårlig utfall av difteri (4, 5). Sykdommen forebygges med vaksine (3, 4).

Begrensede hjelpemidler

Alle pasientene ved vårt sykehus ble diagnostisert klinisk. Mikrobiologiske prøver og radiologiske undersøkelser var ikke tilgjengelig. I begynnelsen av utbruddet en måned tidligere hadde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) foretatt bakteriologiske undersøkelser som stadfestet utbruddet og påviste at bakterien var sensitiv for penicillin (1). Vi var avhengige av å stole på denne informasjonen.

Vi hadde ikke kapnograf eller blodgassanalyser tilgjengelig. Det var heller ikke muligheter for intubasjon, bronkoskopi, trakeostomi eller respiratorbehandling

Totalt 1 070 pasienter med antatt difteri ble behandlet ved sykehuset i løpet av utbruddet.

En stor andel av pasientene var barn under 15 år, flest var over 5 år og svært få over 50 år. De fleste pasientene hadde såpass karakteristiske kliniske funn at kun i et fåtall tilfeller var vi i tvil om diagnosen. Synlig pseudomembran på tonsiller og laryngeal stridor ble regnet som patognomonisk. Pasienter med akutt respirasjonssvikt med laryngeal stridor ble ikke inspisert for pseudomembran i farynks, da det er beskrevet at undersøkelsen i seg selv kan indusere blokkering av luftveiene (2). Av smittevern hensyn var alle innlagt i minst to døgn.

Vi baserte vår kliniske praksis på Verdens helseorganisasjons (WHO) protokoll for behandling av difteri (2). Vi hadde ikke kapnograf eller blodgassanalyser tilgjengelig. Det var heller ikke muligheter for intubasjon, bronkoskopi, trakeostomi eller respiratorbehandling.

Akutt luftveisobstruksjon

Barn med respirasjonsbesvær opplevde vi kun i aldersgruppen 2–5 år. Disse 7–8 barna hadde alle uttalt laryngeal inspiratorisk stridor hørbar i rommet, interkostale inndragninger og forhøyet respirasjonsfrekvens. Dårligste metning på pulsoksymeter ble målt til 60 %. Disse barna fikk 5 l oksygen tilført på maske. Ved lav oksygenmetning ble det i tillegg gitt manuelt assistert ventilasjon med maske og bag med lett positivt luftveistrykk ved inspirasjon som fulgte barnets egen respirasjonsfrekvens. Mange av barna var dessuten moderat underernærte, da de alle hadde gjennomlevd en dramatisk flukt fra hjemlandet uten mat og husly over uker.

Antitoksin og antibiotika

Diferiantitoksininfusjon ble startet hos alle pasientene med pseudomembran, «tyrenakke» eller luftveisobstruksjon så raskt som mulig og senest innen en time etter innkomst. Før behandlingen ble hydrokortison og antihistamin gitt intravenøst som premedikasjon for å motvirke en eventuelt hypersensitivitetsreaksjon.

Diferiantitoksinbehandlingen stanser effekten av sirkulerende toksiner som gir membrandannelse i farynks og systemisk påvirkning med myokarditt, nevritt og nyresvikt (2, 9). Den rådende oppfatningen er at antitoksinet nøytraliserer difteritoksin i blodbanen før dette går inn i cellene i vevet. Difteritoksinet tas opp i cellene via endocytose, stopper proteinsyntesen og dreper cellen (7). Det er epidemiologisk vist at denne behandlingen har uttalt effekt tidlig i forløpet og gradvis mindre effekt lenger ut i sykdomsforløpet. Det er lite trolig at celleskader som toksinet allerede har forårsaket, reverseres (9).

Hos enkelte pasienter som befinner seg i en livstruende situasjon, kan det etter vår mening forsvares å forsøke ny behandling med antitoksin

Antibiotika ble gitt intravenøst straks etter innkomst. Salbutamolinalasjoner er ikke anbefalt i Verdens helseorganisasjons retningslinjer, men har god klinisk effekt ved en rekke andre tilstander med ødem i luftveiene og syntes rimelig å forsøke. Dette ga ingen åpenbar bedring eller forverring hos våre pasienter.



Tidlig morgen. Vann- og sanitæransvarlig og prosjektkoordinator er klare til å ta fatt på dagens

Vi så rask bedring i løpet av timer etter oppstart av antibiotika og antitoksin hos pasienter med pustebesvær. Denne raske bedringen kan også skyldes den antiinflammatoriske effekten av hydrokortison, som gir mindre ødem i luftveiene. Alle pasientene fikk med antibiotika for 14 dager ved utskrivning.

Hypersensitivitetsreaksjon

Difteriantitoksin utvinnes fortsatt fra hesteserum, som den gangen det først ble tatt i bruk på slutten av 1800-tallet. Hesteproteinene kan gi alvorlig immunreaksjon. Denne kan komme brått, være livstruende og kan oppstå når som helst under den 3–4 timer lange infusjonen. Luftveisobstruksjon og urticaria er de hyppigst forekommende hypersensitivitetsreaksjonene (9). Luftveisobstruksjon er klinisk lett å skille fra laryngeal stridor, da den kommer brått og gir tydelige obstruktive lyder over lungene.

Dødsfall som følge av difteriantitoksinbehandling er ikke beskrevet i litteraturen, likevel har man i protokoll og bakgrunslitteratur understreket viktigheten av kontinuerlig observasjon, langsom oppstart av infusjon for tilvenning med gradvis økning av hastigheten, og anafylaksibehandling ved eventuelle reaksjoner (2, 4, 9).

Pasienter med pseudomembran som indikasjon for behandling fikk en potensielt farlig behandling uten at de hadde en livstruende tilstand i utgangspunktet. Vi la derfor vekt på å gi difteriantitoksin kun til pasienter med klinisk sikker difteri og sannsynlig høyt toksinnivå, som pasienter med synlig pseudomembran, «tyrenakke» eller laryngeal stridor. I løpet av en måned behandlet vi rundt hundre pasienter.



Sykepleier Mamory legger venekateter og gjør klar til antitoksinbehandling. Foto: Øyunn Holen

Omtrent en femtedel fikk hypersensitivitetsreaksjon. Ingen fikk anafylaksi, men vi la vekt på å gi hydrokortison straks ved tegn til hypersensitivitet, og ga ofte flere doser også etter at dette var gitt som premedikasjon. I litteraturen angis det at ca. 10 % av pasientene får hypersensitivitetsreaksjoner, men at dette varierer sterkt og kan være avhengig av proteinene i hesteserumet (9). Alle våre pasienter fikk samme produksjonsparti av antitoksin.

Ved hypersensitivitetsreaksjon fulgte vi i de fleste tilfeller protokollen: Vi stoppet infusjonen umiddelbart og ga hydrokortison og antihistamin. Da symptomene ga seg, startet vi desensibilisering ved å gi en liten mengde svært fortynnet difteriantitoksin, så gradvis økende mengde og mindre fortynning over en tretimers periode (2, 9).

Hos noen pasienter som reagerte med hypersensitivitet, senket vi dråpetakten midlertidig og ga hydrokortison uten å stoppe infusjonen helt. Her fravek vi WHO-protokollen, men på denne måten fikk pasientene raskere behandling og vi opplevde at flere fullførte. Det viktigste bakgrunnsdokumentet for protokollen understreker at evidensgrunnlaget baserer seg på gamle studier og er svakt, og at den skisserte metoden er veiledende i hvordan det kan gjøres (9).

WHO-protokollene baserer seg i stor grad på studier fra mange tiår tilbake, og flere studier

trengs

Nesten alle våre pasienter fikk 40 000 IE difteriantitoksin. WHO-protokollen anbefaler varierende doser, 20 000–80 000 IE, avhengig av alvorlighetsgrad, uavhengig av alder og vekt. De fleste av pasientene våre møtte kriteriene for en dose på 40 000 IE.

Serumsyke, en sen hypersensitivitetsreaksjon, kan også oppstå i etterkant av difteritantitoksinbehandling. Reaksjonen kommer 1–2 uker etter akutt infeksjon og gir feber, muskel- og leddsmerter, kløende utslett og slapphet og kan vare opptil 3–5 uker. Hvor mange av pasientene som risikerer å få en slik sen hypersensitivitetsreaksjon, varierer sterkt i litteraturen (10–80 %) (4, 8).

Langsom hjerterytme

I noen helt få enkelttilfeller ble det under pågående behandling av pasienter med respirasjonsbesvær registrert lav og uregelmessig hjerterefrekvens som bedret seg etter injeksjon av adrenalin. Vi vet fra litteraturen at dødeligheten ved arytmi forårsaket av difteri er høy (10, 11), og at arytmier som følge av myokarditt er en seneffekt av difteri. Samtidig er forbigående arytmi i akuttfasen beskrevet, riktignok takykardi (10).



Lege Morten behandler et barn med alvorlig difteri sammen med to sykepleiere. Foto: Øyunn Holen

Vi erfarte også svært lav hjertefrekvens i dagene etter behandling med antitoksin. I WHO-protokollen er ny antitoksinbehandling kontraindisert (2). I bakgrunnsdokumentet angis det imidlertid ingen absolutt kontraindikasjon, men at det er økt risiko for hypersensitivitetsreaksjon ved flere gangers behandling (9). Hos enkelte pasienter som befinner seg i en livstruende situasjon, kan det etter vår mening forsvares å forsøke ny behandling med antitoksin.

Svakt kunnskapsgrunnlag

Luftveisobstruksjon ved difterisykdom kan bli livstruende hos 2–5-åringer, men rask behandling med antibiotika, difteriantitoksin og antiinflammatoriske midler i akuttfasen kan redde liv (2–5, 9). God akuttbehandling vil også kunne avverge livstruende systemiske sekundæreffekter av difteritoksin på hjerte, nerver og nyrer (2, 9).

Det er svakt kunnskapsgrunnlag for håndtering av alvorlige difteritilfeller i akuttfasen, særlig rundt behandling med difteriantitoksin. WHO-protokollene baserer seg i stor grad på studier fra mange tiår tilbake, og flere studier trengs.

LITTERATUR:

1. Reliefweb, World Health Organization. Bangladesh: Diphtheria Outbreak – 2017–2019. <https://reliefweb.int/disaster/ep-2017-000177-bgd> Lest 28.9.2019.
2. Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar. 10th version ed. Geneva: World Health Organization, 2017. <https://www.who.int/health-cluster/resources/publications/WHO-operational-protocols-diphtheria.pdf?ua=1> Lest 21.10.2019.
3. Grouzard V, Rigal J, Sutton M, red. Diphtheria. I: Clinical guidelines – Diagnosis and treatment manual. Paris: Médecins Sans Frontières; 2016: 58–60.
4. Diphtheria. I: The Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13. utg. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf> Lest 21.10.2019.
5. Barroso LF, Pegram PS. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diphtheria. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-diphtheria> Lest 28.9.2019.
6. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y et al. The pathology of diphtheria. *J Infect Dis* 2000; 181 (s1): S116–20. [CrossRef]
7. Murphy JR. Corynebacterium Diphtheriae. I: Baron S, red. Medical microbiology. 4. utg. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
8. Wener MH. Serum sickness and serum sickness-like reactions. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/serum-sickness-and-serum-sickness-like-reactions> Lest 28.9.2019.
9. Access E. Investigational New Drugs (IND) Application Protocol: Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016. <https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf> Lest 28.9.2019.
10. Samdani S, Jain A, Meena V et al. Cardiac complications in diphtheria and predictors of outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 104: 76–8. [CrossRef]
11. Varghese MJ, Ramakrishnan S, Kothari SS et al. Complete heart block due to diphtheritic myocarditis in the present era. *Ann Pediatr Cardiol* 2013; 6: 34–8. [CrossRef]

Publisert: 9. desember 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0488

Mottatt 30.7.2019, første revisjon innsendt 30.9.2019, godkjent 21.10.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no