

Tyfoid- og paratyfoidfeber hos barn

Sammendrag

Bakgrunn. Febersykdom uten fokale symptomer hos barn som har besøkt tropiske eller subtropiske strøk, er et økende helseproblem i vestlige land. Ved Barnesenteret ved Ullevål universitetssykehus er de dominerende importfebertypene malaria, tyfoidfeber og paratyfoidfeber.

Materiale og metode. Vi beskriver alle de 31 barna under 16 år som ble innlagt ved Barnesenteret i perioden 1998–2003 med funn av *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A* eller *Salmonella paratyphi B* i blodkultur.

Resultater. Praktisk talt alle barna var annen- eller tredjegenasjonsinnvandrere med røtter på det indiske subkontinent. Feber var viktigste debutsymptom. Åtte av 31 bakteriestammer viste redusert følsomhet for kinoloner, som er førstevalgsbehandling. Dårlig behandlingsrespons er assosiert med redusert følsomhet in vitro for nalidiksinsyre.

Fortolkning. Blodkultur før behandlingsstart er avgjørende for korrekt diagnose og behandling. Risikogrupper bør før reiser til endemiske områder informeres om vaksinasjon mot tyfoidfeber.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kristin Krogh

kristin.krogh@ulleva.no
Seksjon for infeksjonssykdommer
Barnemedisinsk avdeling

Nils Olav Hermansen

Mikrobiologisk avdeling

Karl-Olaf Wathne

Seksjon for infeksjonssykdommer
Barnemedisinsk avdeling

Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Tyfoidfeber forårsakes av bakterien *Salmonella typhi*. *Salmonella paratyphi A* og *Salmonella paratyphi B* har et liknende sykdomsbilde, men *S typhi* gir som regel de alvorligste infeksjonene. Disse bakteriene skiller seg fra det store flertallet av andre salmonellaserotyper ved potensialet for ekstra-intestinale manifestasjoner.

Inkubasjonstiden er vanligvis 7–14 dager, men kan variere fra tre til 30 dager. Blodkultur er standard påvisningsmetode, men bakteriene kan også påvises i avføring, beinmarg og urin og andre kroppsvæsker.

Vanligste smittevei går via fekalt forurensete næringsmidler. Risikoen for å bli kronisk bærer er lav hos barn, men øker med alderen. Totalt utvikles kronisk bærertilstand hos 1–5% av pasientene med tyfoidfeber (1).

Komplikasjoner opptrer hos 10–15%. Mest utsatt er de som har vært syke i mer enn to uker. De viktigste komplikasjonene er gastrointestinal blødning, intestinal perforasjon og encefalopati.

Tyfoid- og paratyfoidfeber opptrer i dag sjelden i industrialiserte land. I utviklingsland, derimot, er disse sykdommene fortsatt et betydelig helseproblem (2). På verdensbasis forekommer det 22 millioner tilfeller av tyfoidfeber årlig, hvorav ca. 200 000 dødsfall, samt fem millioner tilfeller av paratyfoidfeber (3).

Før 1980 ble det årlig meldt 1–2 tilfeller av tyfoidfeber til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Fra begynnelsen av 1980-årene har dette økt til 20–30 tilfeller årlig. En tilsvarende utvikling er sett for paratyfoidfeber. I perioden 2000–03 ble det totalt meldt 58 personer med tyfoidfeber og 60 med paratyfoidfeber. Av disse var omtrent en tredel barn under 16 år (4). De aller fleste er smittet etter besøk på det indiske subkontinent. Det er ikke meldt om sekun-

dærtilfeller av smitte utenfor den nærmeste familie (Jørgen Lassen, Nasjonalt folkehelseinstitutt, personlig meddelelse).

Barn med tyfoid- eller paratyfoidfeber vil vanligvis ha behov for sykehusinnleggelse. Etter at Barnesenteret ved Ullevål universitetssykehus ble åpnet i 1998, er de smittede blitt innlagt ved senterets infeksjonspost. I denne artikkelen presenterer vi egne erfaringer med denne pasientgruppen – med hovedvekt på behandlingsaspekter.

Materiale og metode

Alle barn under 16 år innlagt ved Barnesenteret i perioden september 1998 til september 2003 med funn av *S typhi* eller *S paratyphi A* eller *B* i blodkultur ble inkludert i studien. Blodkultur ble tatt pga. symptomer på invasiv infeksjon der det kunne være aktuelt å starte med antibiotikabehandling intravenøst eller som rutine ved «importfeber». Barnas journaler ble funnet frem, og epidemiologiske, kliniske, terapeutiske og mikrobiologiske funn ble registrert etter en på forhånd avtalt protokoll.

Laboratoriet benyttet BACTEC (Becton Dickinson Microbiology Systems) blodkultursystem. Salmonellastammene ble identifisert i henhold til standardprosedyrer som anført av Lassen og medarbeidere (5) og verifisert ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Bakterienes følsomhet for ulike antimikrobielle midler ble undersøkt med agardiffusjonsmetoden med papirlapper fra AB Biodisk, Solna, Sverige. PDM II (AB Biodisk) ble brukt som testmedium.

Agardiffusjonsmetoden med nalidiksinsyrelapp er en brukbar screeningmetode for å påvise nedsatt følsomhet for ciprofloksacin (6), og nalidiksinsyrelapp 30 µg (AB Biodisk) ble her brukt som testsubstans. MIC-bestemmelse overfor ciprofloksacin ble utført med E-test (AB Biodisk). Følsom-



Hovedbudskap

- Tyfoid- og paratyfoidfeber er viktige årsaker til importfeber hos barn
- Feber er viktigste debutsymptom
- 11 av 31 bakteriestammer var multiresistente, åtte hadde nedsatt følsomhet for nalidiksinsyre
- Ciprofloksacin er førstevalg av antibiotika også hos små barn

heten ble kategorisert i fire grupper – 1 (følsom, MIC \leq 0,125 mg/l), 2, 3 (redusert følsomhet, MIC 0,25–1 mg/l) og 4 (resistent, MIC \geq 4 mg/l) – etter retningslinjer fra Arbeidsgruppen for antibiotikasørsmål (7).

Resultater

Kliniske og epidemiologiske funn

Det var ingen vesentlige forskjeller mellom dem som hadde tyfoidfieber og dem som hadde paratyfoidfieber, så de presenteres samlet. Det var 13 jenter og 18 gutter, med medianalder 11 år (fig 1). De fleste var annen- eller tredjegenasjonsinnvandrere med røtter på det indiske subkontinent (Punjab-området), og de var smittet etter besøk i foreldrenes hjemland. 26 var av pakistansk herkomst, to hadde indisk bakgrunn og en nepalsk. Ett barn hadde iranske foreldre. Kun én pasient hadde norsk etnisk bakgrunn. Hun ble syk etter en ferietur til Tyrkia.

For to av pasientene var det gått henholdsvis to og fem måneder mellom hjemreise og utbrudd av feber. Ingen i deres nære omgangskrets hadde hatt symptomer på tyfoidfieber. Sykdommen var hos disse to mest sannsynlig et resultat av smitte i Norge fra en asymptomatisk bærer.

25 av barna fikk feber etter at de kom tilbake til Norge. Medianverdien for tid mellom hjemkomst og symptomdebut var ni døgn. Medianverdien for tid mellom feberutbrudd og undersøkelse hos primærlege i Norge var fire døgn (0–28 d). Hos samtlige var feber hovedårsaken til at foreldrene kontaktet lege. Andre symptomer er presentert i tabell 1.

Medianverdien for tid mellom første legebesøk og henvisning til Barnesenteret var ett døgn (0–35 d). Ved første undersøkelse ved senteret var 26 av pasientene i god eller midtels god allmenntilstand, fem hadde redusert allmenntilstand. Hos 11 var det anført puls ved innkommst. Av disse var det ingen som hadde relativ bradykardi. 20 hadde diaré, ni hadde normal avføring, kun to var obstipert.

De første blodprøvene viste at seks av 31 barn (19%) var leukopene, 12 av 31 (39%) var anemiske, seks av 30 (20%) var trombocytopen og 22 av 30 (73%) hadde for høye levertransaminaseverdier. CRP-nivået var i gjennomsnitt 80, men det var stor variasjon (3–235). 30 av 31 barn (97%) fikk påvist hyponatremi ved ankomst.

Mikrobiologi

Av de 31 bakteriefunnene var 18 *S typhi*, 12 *S paratyphi A* og én *S paratyphi B*. Resistensbestemmelse med agardiffusjonsmetoden med ciprofloksacinlapp viste nedsatt følsomhet (gruppe 2) hos fire av 31 stammer (fig 2). Åtte av de 31 salmonellastammene var resistente mot nalidiksinsyre (inkludert de fire med nedsatt ciprofloksacinfølsomhet). 11 stammer var multiresistente, dvs. resistente mot kloramfenikol, ampicillin og trimoprim-sulfå (åtte *S typhi*-stammer og

tre *S paratyphi A*-stammer). Fem av de multiresistente stammene hadde nedsatt følsomhet for kinoloner (alle var *S typhi*-stammer).

Behandling

Medianverdien for tiden mellom første undersøkelse ved Barnesenteret til oppstart av antibiotikabehandling var 1,5 døgn (0–25 d). Hos halvparten av pasientene ble det startet opp med antibiotika i løpet av det første døgnet. Årsaken til forsinkelsen hos de øvrige var at de fleste av disse var i god allmenntilstand. Flere av dem ble sendt hjem etter at det var tatt blodkultur, i påvente av svar fra mikrobiologisk avdeling.

Til sammen var det 30 barn som fikk systemisk antibiotikabehandling. Hos den ene som ikke fikk antibiotika, mistenkte man ikke importfeber ved ankomst. Pasienten ble spontant afebril to dager senere og forble deretter symptomfri. 27 av 30 barn ble behandlet med ciprofloksacin enten intravenøst (23 pasienter) eller peroralt (fire pasienter) som førstevalg. Av ulike årsaker ble det startet opp med ceftriaxon hos to pasienter og cefotaksim hos én.

Sju av de 27 barna som initialt fikk ciprofloksacin, gikk over på cefotaksim (26%). Dette ble gjort pga. mistanke om klinisk behandlingssvikt hos to og etter opplysninger fra Mikrobiologisk avdeling om redusert følsomhet for kinoloner hos fem. De to første var smittet med bakterier som var fullt følsomme for kinoloner, og antibiotikaskiftet ble foretatt fordi legen etter henholdsvis ett og 2,5 døgn antok at det var behandlingssvikt.

Medianverdien for tid mellom behandlingsstart og afebrilitet var tre døgn (1,5–10 d) for de barna som hadde bakteriestammer som var følsomme for nalidiksinsyre. De fleste fikk et temperaturfall etter 2–5 døgn. En var feberfri allerede to døgn før start av antibiotikabehandling. Medianverdien for tiden disse barna var innlagt var 6,5 døgn (2–13 d). Ett barn ble ikke innlagt, vedkommende fikk peroral behandling med ciprofloksacin.

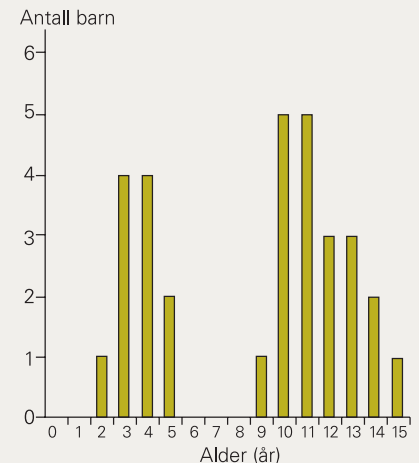
Hos barna med salmonellastammene med nedsatt følsomhet for nalidiksinsyre var det også tendens til lengre varighet av feber etter oppstart av antibiotika (medianverdi 9 d) samt lengre liggetid i sykehus (medianverdi 11,5 d) enn hos de andre barna.

Bare én fikk residiv etter behandling. Ingen av barna døde eller fikk komplikasjoner. Under sykehusoppholdet var det ingen registrerte bivirkninger av antibiotikabehandlingen hos noen.

Diskusjon

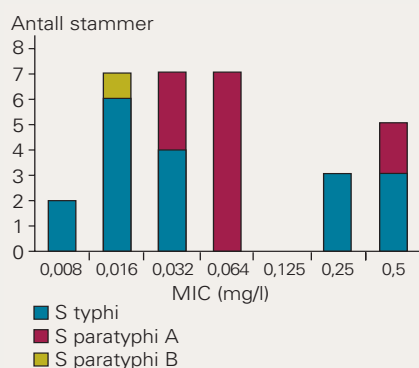
Ved Barnesenteret ved Ullevål universitetssykehus har vi i undersøkelsesperioden i gjennomsnitt hatt seks pasienter med tyfoidfieber eller paratyfoidfieber påvist i blodkultur i året. De aller fleste har nettopp kommet tilbake fra besøk på det indiske subkontinent. Tyfoidfieber og paratyfoidfieber er viktige diffe-

Figur 1



Aldersfordeling hos 31 pasienter innlagt med tyfoidfieber og paratyfoidfieber ved Barnesenteret i perioden september 1998 til september 2003

Figur 2



Minste hemmende konsentrasjon (minimal inhibitory concentration, MIC) av ciprofloksacin ved bruk av E-test, *S typhi* og *S paratyphi A* og B

rensialdiagnoser hos barn med feber etter reise i land hvor disse sykdommene er endemiske, det gjelder særlig India og Pakistan. Hos slike barn bør det alltid tas blodkultur. I tillegg bør det tas «tykk og tynn dråpe» med tanke på malaria.

Barns symptomer (tab 1) er ofte langt mer uspesifikke enn det som er beskrevet i lærebøker og som man særlig ser hos voksne. Symptomene ved tyfoidfieber og paratyfoidfieber kan også ses ved andre febrile tilstander, f.eks. gastroenteritt, influensa, andre virusinfeksjoner og pneumoni. I tillegg er vanlige infeksjonsmarkører (CRP, SR, leukocytter med differensialtelling) ofte uspesifikke. Barna med tyfoidfieber eller paratyfoidfieber er ofte i god allmenntilstand ved ankomst Barnesenteret. I motsetning til hos voksne, hvor obstipasjon forekommer hyppig, har barn, og særlig små barn, som regel diaré, noe som

Tabell 1 De hyppigste symptomene ved første besøk hos primærlege

Symptomer	Antall barn med symptomet
Feber	31
Kvalme og/eller oppkast	16
Endret avføring (diaré eller obstipasjon)	15
Magesmerter	15
Hodepine	14
Frysninger og/eller frost-anfall	13
Symptomer på øvre luftveisinfeksjon	8
Muskelsmerter	6

feilaktig kan lede til diagnosen akutt «importgastroenteritt».

Antibiotikavalg

Fluorokinoloner har i flere studier vist seg som de mest effektive antibiotika mot tyfoid- og paratyfoidfeber, også hos barn. I tillegg gir de færre kroniske bærere enn andre antibiotika (8, 9). Tredjegerasjonskefalosporiner er også effektive ved tyfoid- og paratyfoidfeber, men har noe dårligere behandlingseffekt, gir noe lengre febervarighet og noe høyere tilbakefallsprosent (8). De kan ikke gis peroralt, noe som forlenger tiden barnet må være i sykehus. Ciprofloksacin er derfor førstevalg hos oss, uten nedre aldersgrense, på tross av at medikamentet kun er registrert for barn over 12 år. Bruk av fluoroquinoloner til barn og ungdom i vekstfasen er kontroversielt fordi man i dyreforsøk med beaglevalper og rotteunger har påvist brusk-skader i vekt bærende ledd. Dette er imidlertid ikke funnet hos andre arter, og nyere studier har vist at det er trygt å bruke ciprofloksacin intravenøst eller peroralt også til barn (8, 10, 11).

Vi har valgt å starte med intravenøs behandling, på tross av at biotilgjengeligheten ved peroral behandling med ciprofloksacin er god (70–80%). Dette fordi vi da gjør oss mer uavhengige av pasientmedvirkning. Barnets allmenntilstand krever også i enkelte tilfeller sykehusbehandling. Vår praksis ved Barnesenteret er å gi 15 mg ciprofloksa-

cin per kilo kroppsvekt to ganger per døgn i ti døgn. Temperaturfall samt bedret allmenntilstand brukes som mål på behandlingseffekt. Eventuelt skifte av antibiotika skjer ut fra resistensmønster, eventuelt ved mistanke om behandlingssvikt. Da et temperaturfall som oftest inntreffer 2–5 døgn etter oppstart av antibiotikabehandling dersom barna har salmonellastammer som er følsomme for kinoloner, er det forsvarlig å vente i inntil fem døgn før man gir annen type antibiotika pga. klinisk behandlingssvikt, med mindre allmenntilstanden skulle bli dårligere. Det bør ev. skiftes til cefotaksim eller ceftriaxon (8).

Resistensproblemer

I 1948 ble kloramfenikol standardpreparat i behandlingen av tyfoid- og paratyfoidfeber. Fra 1970-årene er det blitt utbredt resistens mot midlet, og fra begynnelsen av 1990-årene er det påvist stammer som på samme tid har vært resistente mot både kloramfenikol, trimetoprim-sulfa og ampicillin. Slike multiresistente stammer finnes nå i flere land i Sørøst-Asia og på det indiske subkontinent (8, 12). Ciprofloksacin ble anbefalt som behandling fra begynnelsen av 1990-årene. Kort tid etter ble det publisert rapporter som viste redusert følsomhet for nalidiksinsyre in vitro, kombinert med klinisk behandlingssvikt ved bruk av ciprofloksacin (12).

I vårt materiale påviste vi åtte salmonellastammer med nedsatt følsomhet for kinoloner. Disse isolatene skiller seg fra fullt kinolonfølsomme salmonellastammer ved å være nalidiksinsyresistente. De resistente stammene dukket opp med jevne mellomrom i undersøkelsesperioden.

Kontroll og oppfølging

Barna kan følges opp hos fastlegen. Den første avføringskontrollen bør tas tidligst 2–3 dager etter symptomfrihet eller avsluttet antibiotikabehandling. Øvrige kontrollprøver skal tas med minst 48 timers mellomrom. Dersom en kontrollprøve er positiv, anbefales ny kontroll etter en uke. Hvis det blir påvist at barnet er bærer i lengre tid (3–6 måneder), bør ny behandling iverksettes. Barnehagebarn skal holdes hjemme inntil de er symptomfrie og det foreligger fem nega-

tive avføringsprøver. For barn i skolepliktig alder er det tilstrekkelig med tre negative prøver. Uavhengig av eventuelle symptomer bør en nær kontakt til et smittet barn med et yrke med særlig risiko for smittespredning, være borte fra arbeid inntil tre negative avføringsprøver er avgitt (13, 14).

Forebygging

Ingen av barna med tyfoidfeber var vaksinert. Det finnes effektive vaksiner mot tyfoidfeber. Vaksinasjon er særlig viktig for dem som besøker sitt opprinnelige hjemsted i India eller Pakistan.

Vi takker Petter Brandtzæg og Kjetil K. Melby for nyttige kommentarer til manuskriptet.

Litteratur

1. Cleary TG. Enteric fever. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, red. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2004: 916–8.
2. Sinha A, Sazawal S, Kumar R et al. Typhoid fever in children less than 5 years. Lancet 1999; 354: 734–7.
3. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ 2004; 82: 346–53.
4. Nygård K, Lassen J. Tyfoid- og paratyfoidfeber i Norge 2002–2003. MSIS-rapport 2004; 32: 34.
5. Lassen J, Hovig B, Sandven P, red. Bakteriologiske fecesundersøkelser. Strategimøte nr. 10, 1996. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 1996.
6. Hakanen A, Kotilainen P, Jalava J et al. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in salmonellas and validation of nalidixic acid screening test. J Clin Microbiol 1999; 37: 3572–7.
7. Bergan T, Bruun JN, Digranes A et al. Susceptibility testing of bacteria and fungi. Report from the Norwegian Working Group on Antibiotics. Scand J Infect Dis 1997; 34 (suppl 103): 1–36.
8. Parry CM, Hien TT, Douglas G et al. Typhoid fever. N Engl J Med 2002; 347: 1770–82.
9. Cao XT, Kneen R, Nguyen TA et al. A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. Pedr Infect Dis J 1999; 18: 245–8.
10. Thomsen LL, Paerregaard A. Treatment with ciprofloxacin in children with typhoid fever. Scand J Infect Dis 1998; 30: 355–7.
11. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. Clin Infect Dis 1997; 25: 1196–204.
12. Threlfall EJ, Ward LR, Skinner JA et al. Ciprofloxacin-resistant Salmonella typhi and treatment failure. Lancet 1999; 353: 1590–1.
13. Smittevernhandbok for kommunehelsetjenesten. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 2002–03: 126–7, 181–3.
14. Lassen J. Råd om bakteriologiske fecesundersøkelser ved kontroll og oppfølging av pasienter med tarminfeksjoner. MSIS-rapport 1999; 27: 52 B.