

Markku Kuusi • Peter Klemets • Pekka Nuorti • Outi  
Lyytikäinen • Eija Kela • Eeva Pekkanen • Petri Ruutu  
Jaana Vuopio-Varkila • Satu Rapola • Rose-Marie Ölander



## Åtgärdsanvisning: Bekämpnings- åtgärder i samband med difterifall

# Åtgärdsanvisning: Bekämpningsåtgärder i samband med difterifall 14.4.2005

## 1. Målet med åtgärdsanvisningen

I den här anvisningen berättas om bekämpningsåtgärder, som har som syfte att förhindra att difterismitta sprids i näromgivningen. Den är i första hand avsedd för de läkare som ansvarar för smittsamma sjukdomar vid hälsocentraler och för enheter som ansvarar för den regionala smittobekämpningen.

## 2. Sjukdomsalstraren och spridningen av den

Difteri är en infektion i svalget, struphuvudet, näsan eller på huden och förorsakas av bakterien *Corynebacterium diphtheriae*. *C. diphtheriae* är en aerobisk grampositiv stav, som kan klassificeras i tre olika biotyper: *gravis*, *mitis* och *intermedius*. Biotypernas kliniska skillnader är inte kända. Med hjälp av en fag kan bakterien producera ett toxin, som förorsakar lokal vävnadsnekros. Många svåra komplikationer, såsom myokardit och neurologiska symtom, beror också på toxinet. Människan är bakteriens enda kända värd. Även *C. ulcerans* kan förorsaka en difteriliknande sjukdom, eftersom bakterierna i fråga kan bära på en difteritoxin.

För att bli smittad måste man vara i närkontakt med en difteripatient eller -bärare. Difteri kan t.ex. fås via salivkontakt eller via kontaminerade bestick. Inkubationstiden är oftast 2–5 dygn (variationsintervallet är 1–10 dygn). Även en person som har smittats, men som inte har vårdats och som inte har symtom kan sprida smittan i veckor och t.o.m. månader. En rätt riktad mikrobiologisk behandling avbryter vanligtvis smittsamheten inom ett dygn från att medicineringen påbörjats.

## 3. Sjukdomsbild, differentialdiagnos och komplikationer

Den typiska sjukdomsbilden för difteri i luftvägarna påminner om den tonsillinflammation med kraftig beläggning som A-streptokocker förorsakar. I svårare fall av sjukdomen är beläggningarna (pseudomembranen) oftast svagt brunfärgade av gammalt blod eller grönaktiga. De lossnar lätt och lämnar då efter sig en blodig slemhinneyta. Beläggningarna kan också sprida sig på gommen, mjuka gombågen, svalget och t.o.m. struphuvudet och luftrören. Hos småbarn kan beläggningarna bara finnas i svalget och näsborrarna. Difteritonsillit kan inte säkert skiljas från svår streptokocktonsillit enbart utgående från svalgfynd. Eftersom det vid difteri är vanligt att området kring det infekterade stället svullnar, kan man också missta sig och tro att det är fråga om halsböld eller mononukleos. I svårare former av sjukdomen sprids svullnaden till käkarna och halsen och t.o.m. ända till nyckelbensnivå ("bull neck").

Att sjukdomen är så svår och att dödligheten i den är så stor beror dels på den kvävningensrisk som förorsakas av pseudomembranen och svullnaden i vävnaderna, dels på de livshotande följsjukdomarna, såsom inflammation i hjärtmuskeln och förlamande polyneuropati. Hjärtmuskelinflammationen kan vara förknippad med svåra rytmstörningar och hjärtinsufficiens. Polyneuropati är mer sällsynt än myokardit. Den förekommer oftast som en motorisk förlamning, som framskrider centrifugalt under 1–2 veckors tid och som börjar återgå efter några veckors fördröjning. Dessa komplikationer uppträder vanligtvis först efter svalginfektionen: en motorisk förlamning i svalget ca en vecka efter att symtomen börjat, myokardit under den andra eller tredje sjukdomsveckan och förlamning i det ytliga nervsystemet i medeltal efter en månad.

I västländerna har 5–10 procent av difteripatienterna dött. Om en difteripatient överlever den akuta fasens kvävningsrisk samt myokarditens och polyneuropatins första veckor, blir patienten vanligtvis helt återställd. Difteri lämnar sällan bestående skador i hjärtmuskeln eller förlamningar.

#### **4. Förekomsten av difteri i Finland**

Difteri förekom inte alls i Finland under åren 1966–1992. Under åren 1993–1996 konstaterades tio fall av difterismitta. Tre av patienterna hade svåra symtom och en av dem avled. År 1999 konstaterades ett fall av difterismitta i vårt land och år 2001 två. Den ena av dessa – ett litet barn som inte hade vaccinerats – dog i sjukdomen <http://www.ktl.fi/publications/2002/b7.pdf>. Alla smittor härstammade antingen från en resa till Ryssland eller så hade den insjuknade haft nära kontakt med en person som bor i Ryssland. På det forna Sovjetunionens område härjade en difteriepidemi 1990–98, då där konstaterades över 150 000 fall av difteri och av dessa ledde 5 000 till döden. Antalet konstaterade smittor har ändå hållits lågt i Finland, även om resandet mellan länderna har varit livligt.

#### **5. Difterivaccinering**

Difterivaccineringen har hört till det allmänna vaccinationsprogrammet i Finland sedan år 1953. Fram till slutet av år 2004 hörde fyra doser DTP-vaccin (vid 3, 4, 5 och 20–24 månaders ålder) till basvaccinationsserien för barn. Skyddet förstärktes under åren 1989–2005 med Tetanus-d-vaccinet, som gavs vid 11–13-års ålder, i försvarsmakten samt i vuxen ålder. KTL:s dT-vaccin, som användes då, innehöll två Lf-enheter rengjord difteritoxid, som räckte för att snabbt höja en basvaccinerad persons antikropps mängd till en skyddande nivå. År 2003 utökades vaccinationsprogrammet med ett boostervaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta och det gavs till 6-åringar. Enligt det vaccinationsprogram som togs i bruk från början av år 2005 får barnen difteriskyddet som en del av ett kombinationsvaccin (DTaP-IPV-Hib) vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Skyddet förstärks vid 4 och 14–15 års ålder. För vuxna rekommenderas tetanus-difteri-boostervaccin (dT, handelsnamn år 2005 diTeBooster) med tio års mellanrum. Mera information om vaccinationsprogrammet hittar du på adressen <http://www.ktl.fi/portal/suomi/osiot/esittely/julkaisut/>.

I Finland är vaccinationstäckningen för barn och ungdomar hög, så de är rätt väl skyddade mot difteri. Den vuxna befolkningens motståndskraft har också effektiverats efter år 1989, då dT-vaccinet togs i bruk i Finland. Serumprover som samlades in bland friska finländare under åren 2000–2001 visade att 90 procent av under 70-åringarna hade en tillräcklig antikropps nivå (0,01 IU/ml). I gruppen över 60 år var dock andelen väl skyddade (>0,1 IU/ml) klart mindre (57 %) än i t.ex. gruppen 40–49 år (79 %).

Dibarn har antikroppar som de får via sina mödrar, men antikropps nivåerna sjunker efter hand. Man uppskattar att minst 50 procent av under tre månader gamla dibarn har en skyddande antikropps nivå (0,01 IU/ml).

#### **6. Difterimisstänke**

Difteribakterien kan också smitta på en person med ordentligt vaccinskydd och förorsaka en svalginfektion med lindriga symtom. Sjukdomsbilden är dock svårare hos ovaccinerade och hos dem vars vaccineringar är ofullständiga. I Finland borde man misstänka difteri då ett barn eller en vuxen som inte alls vaccinerats eller som har ett bristfälligt vaccinskydd har en kraftig svalginfektion. Misstanken förstärks av en samtidig svullnad av halsen. Om patienten inte

nyligen rest till Ryssland eller varit i kontakt med person som kommit från Ryssland eller annat område i det forna Sovjetunionen, är det mycket osannolikt att det handlar om difteri. Under de senaste årtiondena har det inte konstaterats ett enda fall av difterismitta från tropikerna.

## **7. Definitioner**

### **Exponerad för difteri:**

- person som har varit i nära kontakt med en person som insjuknat i difteri inom sju dagar innan personen insjuknade.

### **Närkontakt:**

- person som bor i samma hushåll eller som besöker det dagligen
- kyssar och sexkontakt
- barn i samma dagvårdsgrupp
- bland skolelever endast de närmaste kamraterna/vännerna
- hälsovårdspersonal, som har gett upplivning med mun mot mun-metoden, intuberat patienten utan munnäskydd eller sugit patientens luftvägar utan munnäskydd.

Det lönar sig att konsultera sjukvårdsdistriktets infektionsläkare eller infektionsepidemiologiska avdelningen vid Folkhälsoinstitutet från fall till fall för att definiera de exponerade personerna.

## **8. Åtgärder i samband med difteriinfektion**

Då misstanke om smitta väcks, utreds först de difterivaccinationer som patienten fått utan dröjsmål. Om patienten har fått basvaccinationsserien och boostervaccin enligt rekommendationen, är risken för toxinbaserad organskada mycket liten. I bilden invid visas en schematisk modell över åtgärderna i samband med difterifall eller -misstanke (schema).

### **8.1. Laboratediagnostik**

Ett snabbt konstaterande av difteri är viktigt för att börja rätt behandling. Diagnosen baserar sig på difteriodling ur svalget, nässvalget eller annan vävnadsskada och på påvisande av difteritoxin.

Vid svalgdifteri tas proverna från tonsillerna och under svalgtaket eller pseudomembranen med vadd- eller dacronpinne i två transportrör (Transpocult/Stuart). Förutom dessa är det bra att ta ett prov för vanlig svalgodling. Vid näs-/svalgdifteri tas provet från nässvalget och vid huddifteri från sår. Det preliminära odlingssvaret blir klart inom 1–2 dygn och det slutliga inom 3–5 dygn. Det nukleinsyrebaserade påvisningstestet för toxingenen (PCR) kan göras direkt från den ursprungliga svalgstickan och då blir provet i bästa fall färdigt redan under provtagningsdagen. Bara ett positivt resultat är betydelsefullt. PCR-testet görs bara på stora universitetslaboratorier och på Folkhälsoinstitutet. På positiva *C. diphtheriae*-härdar ska det dessutom alltid göras ett påvisningstest för difteritoxinproduktion (s.k. Elek-test). Det tar minst ett dygn innan resultatet från testet blir färdigt. Man måste på förhand komma överens med det mottagande laboratoriet om provtagningen och sändningen. *C. diphtheriae* tål transport väl.

Innan behandlingen inleds tar man också ett serumprov för difteriantikroppsbestämning. Det levereras till KTL:s vaccinimmunitetslaboratorium. Blododlingsproverna och de övriga laboratorieundersökningarna tas på basis av det kliniska tillståndet.

## **8.2 Isolering av difteripatienten**

På sjukhus vårdas difteripatienten i droppisolering (luftvägsisolering) tills patienten i minst två dygn har fått behandling som hjälper mot difteribakterien.

Enligt smittskyddslagen hör difteri till de allmänfarliga smittsamma sjukdomarna. Det här ger myndigheterna möjlighet att isolera en difteripatient eller en person som misstänks sprida den mot dennas egen vilja. När det gäller en difteripatient med symtom finns det nästan aldrig anledning för isolering mot patientens vilja, eftersom patienten vanligtvis förstår att han/hon behöver sjukhusvård. En lindrigt sjuk difteripatient kan vårdas hemma. Besök av personer utanför familjen ska undvikas under åtminstone två dygn efter att medicineringsen har inletts.

## **8.3 Arrangerande av vården av difteripatienten**

Patienter som insjuknat i difteri borde vårdas bara på sådana sjukhus som har möjlighet till intensivvård. För en centralisering av vården talar också de problem som är relaterade till användningen av antitoxin. Ett sjukhus, som är berett på att vid behov vårda difteripatienter, borde i sitt jourmedicinlager ha en dos renat difteriantitoxin, som producerats ur hästserum (difteriserum Diphtheria Antitoxin, Biomed, Polen 10 000 IU/5 ml). Antitoxinet finns att få på Folkhälsoinstitutets vaccinförmedling, tfn (09) 4744 8333 och utanför tjänstetid från Universitets Apoteket tfn (09) 4178 0320. Mikrobläkemedelsbehandlingen av symptomfria bärare kan ordnas polikliniskt hemma och för den ansvarar hälsovårdscentralen på hemorten.

## **8.4 Antitoxinbehandling**

Om misstanke om difteri väcks utifrån den kliniska bilden eller rese- eller exponeringsanamnesen borde antitoxinbehandlingen inledas redan innan den specifika diagnosen bekräftats. Antitoxinet verkar bara om behandlingen inleds inom tre dagar från att symtomen uppträtt. Dosen beror på hur spridd och allvarlig sjukdomen är. Antitoxinet kan ges antingen intramuskulärt eller intravenöst. Innan behandlingen inleds är det allt skäl att bekanta sig med bruksanvisningen för preparatet. Eftersom det är fråga om ett hästserum, rekommenderas det att man testar för överkänslighet med antitoxin på ögats bindvävshinna (utspädning 1:20) eller 0,1 ml (utspädning 1:100) under huden. Överkänsligheten framträder inom 20 minuter som en inflammation på bindvävshinnan och tårutsöndring eller som en induration med en diameter på minst 1 cm på huden. Då man ger toxin måste det finnas återupplivningsberedskap.

Tabell 1. Av Världshälsoorganisationen rekommenderade antitoxindoser vid olika former av difteri

Infektionens/beläggningens spridning	Dos (IU) <sup>1</sup>
Endast näsborrar	10 000–20 000
Endast tonsiller	15 000–25 000
Endast svalg eller endast struphuvud	20 000–40 000
Två eller fler av ovannämnda	40 000–60 000
Beläggningar i de nedre luftvägarna, toxisk sjukdom eller fördröjd diagnos <sup>2</sup>	80 000–120 000

<sup>1</sup> För barn under 10 år kan dosen halveras. Vid infektioner som begränsar sig till näsborrarna ges antitoxinet intramuskulärt, i svåra former alltid intravenöst och i andra antingen intramuskulärt eller intravenöst.

<sup>2</sup> Antitoxinet ges mer än tre dagar efter insjuknandet.

### 8.5 Mikrobläkemedelsbehandling av patienten

Målet med mikrobläkemedelsbehandlingen är att minska smittsamheten och därför ska den inledas utan dröjsmål redan då man misstänker difteri. Den anses inte ha en betydande nytta för patientens tillfrisknande och därför ersätter den inte antitoxinbehandlingen. *C. diphtheriae* är *in vitro* känslig för flera mikrobläkemedel, såsom penicillin, erytromycin, klaritromycin, azitromycin, rifampicin, klindamycin och tetracyklin. Det har konstaterats att en större del av bakterierna i svalget försvinner inom de två första behandlingsdygnen med erytromycin och klindamycin (95 %) än med penicillin (85 %).

Mikrobläkemedelsbehandlingen för insjuknade räcker 14 dygn.

Tabell 2. Av Världshälsoorganisationen rekommenderad mikrobläkemedelsbehandling av difteri

Läkemedel	Dosering	Maximidosis	Doseringsform
Erytromycin	40–50 mg/kg/dygn	0,5 g x 4/dygn	Som tablett eller intravenöst
V-penicillin	50 000–100 000 IU/kg/dygn	1 milj. IU x 4/dygn	Som tabletter
Prokainpenicillin	25 000 IU/kg/dygn	1,2 milj. IU/dygn	Intramuskulärt eller intravenöst
Benzatinpenicillin <sup>1</sup>	0,6–1,2 milj. IU, 1 dos	1,2 milj. IU	Intramuskulärt

<sup>1</sup> för barn under 6 år 0,6 miljoner IU, för över 6-åringar 1,2 miljoner

Erytromycinet är dock förknippat med många biverkningar både då det används som tabletter och intramuskulärt. För svårt sjuka patienter är V-penicillin, prokainpenicillin eller benzatinpenicillin inga bra alternativ. Därför kan man i stället för WHO:s rekommendationer använda följande behandlingar:

Tabell 3. Mikrobläkemedelsbehandling av difteri, finländsk rekommendation

Läkemedel	Dosering för barn	Dosering för vuxna	Doseringsform
G-penicillin	200 000–500 000 IU/kg/dygn	2 milj. IU x 6/dygn	Intravenöst
Roxitromycin	5–8 mg/kg/dygn	150 mg x 2 eller 300 mg x1	Som tabletter
Klaritromycin	15–30 mg/kg/dygn	500 mg x 2	Intravenöst
	15 mg/kg/dygn	250 mg x 2	Som tabletter
Klindamycin	20–40 mg/kg/dygn	600 mg x 3	Intravenöst
	8–12 mg/kg/dygn	300 mg x 4	Som tabletter

För vuxna kan man också använda fluorokinoloner för vilka *C. diphtheriae* alltid verkar vara känslig.

### 8.6 Difterivaccinering av patienter och exponerade

De svåraste formerna av difteri kan förhindras genom vaccinering. Vaccinationen förhindrar dock inte difteribärarskap. En patient som insjuknat i difteri borde vaccineras under konvalescensen, eftersom antitoxinnivån inte alltid är tillräcklig efter en infektion. Var och en ges en boosterdos av ett vaccin som innehåller difteritoxoid (dT) då diagnosen bekräftats och en andra dos efter 4–8 veckor, om det inte är säkert att en fullständig basvaccinserie har getts i barndomen eller senare. De som med säkerhet har brister i basskyddet ges ytterligare en tredje dos efter 6–12 månader. Om vaccinationsstatus är mycket osäker, kan de neutraliserande difteritoxinantikropparnas (gärna också tetanusantikropparnas) serumhalt mätas före den första vaccineringen. Om difteriantikropparna inte kan mätas eller om halterna är under 0,01 IU/ml, ges personen tre dT-vaccindoser. Booster med dT-vaccin kan dock orsaka lokala reaktioner p.g.a. T (tetanus)-komponenten, om personen p.g.a. tidigare tetanusvaccineringar har en hög antikroppshalt före boostervaccineringen.

### 8.7 Mikrobläkemedelsbehandling av närkontakter och provtagning

Målet med mikrobläkemedelsbehandlingen av närkontakter är att behandla en infektion under inkubationstiden och avlägsna svalgärarskapet för att minska smittorisken.

Mikrobläkemedelsvården inleds för alla närkontakter efter att svalgprovet tagits. Som medicin kan man i stället för erytromycin välja roxitromycin, klaritromycin eller klindamycin, som alla är betydligt bättre tålda. Hos vuxna kan man vid behov också använda fluorokinoloner. Som behandlingstid räcker sju dygn. En symptomfri närkontakt som fått mikrobläkemedel kan återgå till sina normala aktiviteter efter att ha fått mikrobläkemedel i två dygns tid.

Det är allt skäl att kontrollera närkontakternas vaccineringsstatus och vid behov komplettera skyddet med boostervaccin.

## 8.8 Informationsgången

Eftersom difteri är en allmänfarlig smittsam sjukdom omfattas den och misstanke om den av den informationsskyldighet som bestäms i smittskyddslagen. Då fallet konstateras på mottagningen ska den läkare på patientens hemort som ansvarar för smittsamma sjukdomar informeras om det samt den ansvariga läkaren för infektionssjukdomar på det sjukhus, dit man har för avsikt att skicka patienten för vård. Den första anmälan ska göras per telefon. Samtidigt finns det möjlighet att diskutera behovet av att isolera patienten. Också laboratoriet måste informeras i förväg. Laboratorierna för klinisk mikrobiologi meddelar toxigena *C. diphtheriae*-fynd till det nationella registret över smittsamma sjukdomar. Avdelningen för mikrobiologi vid Folkhälsoinstitutet, tfn (09) 4744 8249, utför säkrings- och typningsundersökningar på difteristammarna.

En snabb informationsgång från vårdstället till Folkhälsoinstitutet, tfn (09) 4744 8557, och därifrån till social- och hälsovårdsministeriet är synnerligen viktig. Folkhälsoinstitutet kan bistå vid förmedlingen av experthjälp, vid spårandet av personer som exponerats för smitta och som bor på olika orter samt för den nationella informationen.

### Tilläggsinformation:

Smittskyddsläkaren vid avdelningen för infektionsepidemiologi (09) 4744 8557

Arbetsgrupp: Markku Kuusi, Peter Klemets, Pekka Nuorti, Outi Lyytikäinen, Eija Kela, Eeva Pekkanen, Petri Ruutu, Jaana Vuopio-Varkila, Satu Rapola, Rose-Marie Ölander.

Arbetsgruppen tackar följande personer för kommentarerna till anvisningen:

Pekka Suomalainen, Södra Karelen centralsjukhus

Jukka Lumio, Tammerfors universitetssjukhus

Virpi Ratia, Seinäjoki centralsjukhus

Jukka Saikku, Seinäjoki centralsjukhus

Heli Siikamäki, HNS, Kliniken för infektionssjukdomar

Schema: Handlingsmodell för vård av difteri eller -misstanke i Finland

