

Barbara Stalowsky Poglajen¹

Trebušni tifus in paratifus

Typhoid Fever and Paratyphoid Fever

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tifus, paratifus, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*

Trebušni tifus in paratifus, ki ju povzročata bakteriji *Salmonella typhi* in *Salmonella paratyphi*, ostajata pomembna vzroka obolevnosti in umrljivosti v deželah Azije, Afrike, Srednje in Južne Amerike. Bolezni se pojavljata v predelih, kjer prebivalci nimajo urejenega dostopa do varne pitne vode in urejene kanalizacije. Simptomi in znaki trebušnega tifusa in paratifusa so podobni, tako da ju na podlagi klinične slike ne moremo ločiti. Diagnozo potrdimo mikrobiološko, in sicer z izolacijo bakterij v krvi, v blatu ju izoliramo redkeje. Tako trebušni tifus kot paratifus zdravimo z antibiotiki. Izkuštvono pričnemo običajno zdraviti s ceftriaksonom. S pojavom sevov bakterije *Salmonella typhi*, odpornih na več skupin antibiotikov, postajajo možnosti antibiotičnega zdravljenja čedalje bolj omejene. Na voljo imamo cepivo proti bakteriji *Salmonella typhi*, ki pa ne nudi popolne zaščite pred okužbo. V endemičnih krajih zato popotnikom svetujemo skrb za higieno rok ter upoštevanje pravil uživanja varne hrane in vode (prekuhana oziroma toplotno pravilno obdelana hrana, olupljeno sadje, prekuhana ali ustekleničena voda).

ABSTRACT

KEY WORDS: typhoid fever, paratyphoid fever, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*

Typhoid fever and paratyphoid fever, caused by *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi*, remain important causes of morbidity and mortality in parts of Asia, Africa, Central and South America. They are common in areas where access to safe drinking water is limited, and sanitation is poor. Signs and symptoms of typhoid fever and paratyphoid fever are similar. Clinically, we cannot differentiate between them. Diagnosis is based on the isolation of bacteria from blood cultures, less frequently from stool cultures. Both infections are treated with antibiotics. Currently, first-line therapy for both typhoid fever and paratyphoid fever is ceftriaxone. Lately, *Salmonella typhi* has become resistant to several antibiotics, limiting our treatment options. Travelers to endemic areas are advised to get vaccinated, take care of hand hygiene, and practice safe eating and drinking habits (boil it, cook it, peel it, or forget it).

¹ Barbara Stalowsky Poglajen, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; barbara.stalowskypoglajen@kclj.si

UVOD

Trebušni tifus in paratifus se pojavljata v Aziji, Afriki ter Srednji in Južni Ameriki v predelih s slabšimi higienskimi razmerami, predvsem tam, kjer je dostop do čiste pitne vode omejen, kanalizacija in vodovodni sistem pa neurejena. Največ primerov trebušnega tifusa beležimo v državah Južne Azije (Indija, Pakistan, Bangladeš). Bolezen je pogosta tudi v državah Jugovzhodne Azije in v Afriki. Paratifus se pojavlja v istih predelih sveta kot trebušni tifus, le da je ta okužba redkejša (1). Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) ocenjuje, da letno za trebušnim tifusom zbolijo 11–20 milijonov ljudi. Zaradi zapletov bolezni jih 128.000–161.000 umre. S paratifusom letno oboli okoli pet milijonov ljudi. Potek te bolezni je praviloma blažji (2).

TREBUŠNI TIFUS

Trebušni tifus povzroča bakterija *Salmonella enterica* serovar *typhi* (*S. typhi*). Njen edini gostitelj je človek. Okužba se prenaša fekalno-oralno, z okuženo vodo ali hrano. Opisani so tudi primeri spolnega prenosa trebušnega tifusa med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (1, 3).

Inkubacijska doba traja 6–30 dni. V prvih dneh bolezni se klinična slika razvija postopno, v ospredju so utrujenost, slabo počutje in vročina, ki v nekaj dneh poraste tudi do 40 °C. Ob tem oboleli pogosto navajajo glavobol, bolečine v mišicah in sklepih, bolečine v trebuhu, lahko se razvije driska ali pa so oboleli celo zaprti. Prisotno je lahko tudi bruhanje, ki pa praviloma ni v ospredju klinične slike. V drugem tednu bolezni se pri približno 30 % obolelih pojavi rožnat makulopapulozni izpuščaj po trupu (angl. *rose spots*), ki izgine spontano v nekaj dneh. Pri nezdravljenih bolnikih bolezen običajno traja do štiri tedne, nato vročina upade in nastopi obdobje okrevanja (4).

Bolezen lahko poteka tudi v blažji, subklinični obliki. Smrtnost med nezdravljenimi bolniki je ocenjena na 10–30 %. Pri

bolnikih, ki prejmejo ustrezno antibiotično zdravljenje, je smrtnost manj kot 1 % (1, 2). Med bolniki, sprejetimi v bolnišnico zaradi trebušnega tifusa, se zapleti razvijejo v 10–15 %. Večje tveganje za težji potek bolezni so ugotovili pri obolelih, ki so ustrezno antibiotično zdravljenje prejeli pozno v poteku bolezni. Bolniki, ki so antibiotično zdravljenje prejeli šele deseti dan bolezni ali kasneje, so imeli trikrat večje tveganje za težek potek bolezni z zapleti (5).

Zapleti se praviloma pojavijo v drugem in tretjem tednu bolezni in se lahko kažejo s (4):

- prizadetostjo prebavnega trakta (krvavit iz črevesja, predrtje črevesja),
- prizadetostjo živčevja (meningitis, nevritis, Guillan-Barréjev sindrom, encefalopatija z delirijem, halucinacijami in motnjami zavesti),
- sepsa in razsojem bakterij v druge organe (absces jeter ali vranice, hepatitis, pankreatitis, osteomielitis, artritis, pljučnica, pielonefritis, orhitis, diseminirana intravaskularna koagulacija, hemofagocitni sindrom itd.).

Bolezen se pri približno 10 % nezdravljenih bolnikov ponovi en teden do tri tedne po prvotnem izboljšanju stanja (relaps) (4).

Prebolele osebe lahko dalj časa izločajo *S. typhi* z blatom in so tako vir nadaljnega širjenja okužbe. Izmed prebolelnikov jih 2–5 % postane kroničnih nosilcev *S. typhi*, kar pomeni, da bakterijo izločajo več kot leto dni (3). Te osebe potrebujejo dolgotrajnejše antibiotično zdravljenje (4).

Diagnozo trebušnega tifusa postavimo z dokazom *S. typhi* v kužninah, najpogostejše v hemokulturah. Občutljivost preiskave je ocenjena na 66 %, zato moramo ob negativnem izvidu in za trebušni tifus sumljivi klinični sliki hemokulture odvzeti večkrat. V blatu in seču bakterijo dokažemo redkeje. Serološke metode (npr. Widalov test) so premalo občutljive in specifične, zato se jih ne poslužujemo več (6). Laboratorijski izvidi so

pri trebušnem tifusu neznačilni. Vnetni parametri so pogosto nizki ali le zmerno povišani. V krvni sliki sta lahko prisotni levkopenija in trombocitopenija. Pogosto so povišani jetrni encimi. Pri popotniku z visoko telesno temperaturo, ki prihaja iz endemičnega območja, predvsem iz držav Južne Azije (Indija, Bangladeš, Pakistan, Nepal), moramo zato pomisliti tudi na trebušni tifus in odvzeti hemokulture (4).

Ker z zgodnjim antibiotičnim zdravljenjem zmanjšamo tveganje za težek potek bolezni z zapleti, začnemo ob ustreznih klinični sliki in pozitivni epidemiološki anamnezi zdraviti izkustveno, še pred prejemom izvidov mikrobioloških preiskav. V Aziji že dalj časa prevladuje *S. typhi*, odporna na več antibiotikov (angl. *multidrug resistant*, MDR), predvsem na amoksicilin, kloramfenikol in trimetoprim s sulfametoksazolom, ki so jih pred tem uporabljali za zdravljenje trebušnega tifusa. Za zdravljenje trebušnega tifusa se je nato pričel uporabljati ciprofloksacin, na katerega pa je *S. typhi* prav tako hitro postala odporna. Za izkustveno antibiotično zdravljenje trebušnega tifusa tako sedaj uporabljamo ceftriakson, tudi v primeru okužbe v Afriki, kjer se je v zadnjem desetletju prav tako razširila MDR *S. typhi* (7).

V letih 2016–2018 je v južnem in vzhodnem delu Pakistana potekal izbruh trebušnega tifusa, povzročenega s *S. typhi*, odporno tudi na cefalosporine tretje generacije (angl. *extensively drug-resistant*, XDR). Takrat izoliran sev *S. typhi* je bil občutljiv le še na karbapeneme in azitromicin (7, 8). Ameriški Center za obvladovanje in preprečevanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) je zato izdal priporočilo, da se bolnike s sumom na trebušni tifus, ki so se okužili v Pakistanu, izkustveno zdravi s karbapenemi, tj. imipenemom ali meropenemom, lažje potekajoče okužbe pa z azitromicinom peroralno (1). Iz več azijskih držav so že poročali tudi o sevih *S. typhi*, odpornih na azitromicin (7, 8). V raziskavi, ki so jo opravili

v Islamabadu v Pakistanu, so v obdobju 2012–2018, torej tudi v obdobju izbruha XDR *S. typhi* na vzhodu in jugu države, med 528 izolati *S. typhi* zaznali le dva primera XDR *S. typhi*. V slabi polovici primerov so ugotavljali MDR *S. typhi*, močno pa je v tem obdobju porasla odpornost na ciprofloksacin (62,7 %) in azitromicin (63,4 %). Avtorji raziskave so zato odsvetovali uporabo tako ciprofloksacina kot azitromicina za izkustveno zdravljenje trebušnega tifusa v Pakistanu (8). Pri izbiri izkustvenega antibiotičnega zdravljenja bi tako bilo treba upoštevati področne podatke o občutljivosti *S. typhi*, kar pa je v praksi težko izvedljivo, saj poročila o odpornosti večinoma izvirajo iz medicinskih centrov v večjih mestih, podatkov o odpornosti v podeželskih predelih s slabšimi možnostmi mikrobiološke diagnostike pa nimamo (9).

Pred okužbo s *S. typhi* se lahko zaščitimo s cepljenjem. V Sloveniji je na voljo polisaharidno cepivo proti *S. typhi*, ki vsebuje prečiščen kapsularni polisaharid, povezan z virulenco (angl. *virulence-associated*, Vi). Namenjeno je odraslim in otrokom, starim dve ali več let. Cepimo z enim odmerkom intramuskularno (10). Učinkovitost cepiva je ocenjena na okoli 69 % v prvem letu po cepljenju, nato pa pade na okoli 55 % v tretjem letu po cepljenju (11). Osebam, ki ostajajo v endemičnem območju ali se tja redno vračajo, se zato svetuje pozitivno cepljenje na tri leta (10, 12). Cepivo je varno, med stranskimi učinki so najpogostejše poročali o reakciji na mestu cepljenja (bolečina, rdečina, oteklina) (11). V tujini je na voljo tudi peroralno živo oslajeno cepivo. Učinkovitost tega cepiva je podobna kot učinkovitost polisaharidnega cepiva, in sicer pade v dveh do treh letih po cepljenju na okoli 50 %. Tudi pri tem cepivu so potrebni pozitivni odmerki na tri leta (11, 12). Zaradi nepopolne zaščite kljub cepljenju moramo potnike ozaveščati o pravilih varnega uživanja hrane (prekuhana, toplotno pravilno obdelana hrana, olupljeno sadje) in vode (prevrta ali ustekleničena) (1, 10).

Da bi dosegli boljšo učinkovitost cepiva, so v Indiji proizvedli konjugirano polisaharidno cepivo, ki vsebuje kapsularni polisaharid Vi, vezan na tetanusni toksoid. Cepivo je mesec dni po cepljenju nudilo 87-% zaščito proti okužbi s *S. typhi*. Po dosedanjih raziskavah je zaščita tudi dolgotrajnejša, in sicer traja do pet let. Cepljenje poteka z enim intramuskularnim odmerkom cepiva, cepimo pa lahko že dojenčke od šestega meseca starosti dalje. Cepivo je za zdaj namenjeno prebivalcem endemičnih območij, kjer opisujejo visoko obolevnost s trebušnim tifusom že med otroki, stari do pet let. WHO zato priporoča vključitev konjugiranega polisaharidnega cepiva proti *S. typhi* v osnovni program cepljenja otrok v državah z visoko incidenco trebušnega tifusa (12).

PARATIFUS

Paratifus povzroča bakterija *Salmonella enterica* serovar *paratyphi* (*S. paratyphi*). Ločimo tri serotipe *S. paratyphi*, in sicer *S. paratyphi* A, B in C (12). Med njimi je najpogostejša povzročiteljica okužb *S. paratyphi* A. Porast okužb, povzročenih s *S. paratyphi* A, so od 90. let prejšnjega tisočletja dalje opazili v več azijskih državah (Kitajska, Tajska, Indija, Vietnam) (13). Nekatere raziskave so pokazale tudi porast okužb s *S. paratyphi* A med popotniki, predvsem med tistimi, ki v endemičnih državah obiskujejo svoje in prijatelje (14).

Za bakteriji *S. paratyphi* A in B je edini gostitelj človek, s *S. paratyphi* C pa se lahko okužijo tudi živali. Okužba se prenaša fekalno-oralno, največkrat z okuženo vodo ali hrano (13, 14). Okužba s *S. paratyphi* poteka podobno kot okužba s *S. typhi* in ju samo na podlagi klinične slike med seboj ne moremo razlikovati. V drugem tednu bolezni se tudi pri okužbi s *S. paratyphi* lahko pojavijo zapleti, in sicer predrtje črevesja ali krvavitev iz črevesja. Tveganje za razvoj zapletov je podobno kot pri okužbi s *S. typhi* ocenjeno na okoli 10 %. Okužba

s *S. paratyphi* je redko smrtna (13, 14). Prebivalci lahko izločajo bakterije z blatom tudi po zaključenem antibiotičnem zdravljenju in kliničnem izboljšanju stanja in tako predstavljajo vir novih okužb (13).

Diagnozo paratifusa postavimo z izolacijo bakterije v kužninah (kri in blato) (13, 14).

Tudi *S. paratyphi* postaja vse bolj odporna na antibiotike. Geni za odpornost se namreč lahko prenašajo s plazmidi. Ker ob pričetku zdravljenja okužbe s *S. paratyphi* ne moremo klinično razlikovati od okužbe s *S. typhi*, je antibiotik prve izbire ceftriakson (14). Lažje potekajoče okužbe lahko pričnemo zdraviti z azitromicinom peroralno, upoštevati pa moramo področne podatke o odpornosti. V raziskavi, ki so jo opravili v Islamabadu v Pakistanu, so med 65 izolati *S. paratyphi* ugotovili kar 73-% odpornost na azitromicin (8).

Cepiva proti *S. paratyphi* za zdaj nimamo. Živo oslajeno cepivo proti *S. typhi* naj bi nudilo tudi nekaj navzkrižne zaščite proti okužbi s *S. paratyphi* B, polisaharidno cepivo Vi, pa proti okužbi s *S. paratyphi* C, ki prav tako v svoji kapsuli vsebuje polisaharid Vi. Jasnih podatkov o zaščiti proti *S. paratyphi* A za zdaj nimamo (15). Pri preprečevanju okužbe je treba upoštevati pravila uživanja varne hrane in vode (13, 14).

ZAKLJUČEK

Tifus in paratifus ostajata pomembna vzroka obolevnosti in umrljivosti v deželah, kjer prebivalci nimajo urejenega dostopa do čiste pitne vode in urejene kanalizacije. Pravočasno antibiotično zdravljenje močno zmanjša tveganje za zaplete pri trebušnem tifusu in umrljivost. Predvsem v državah Južne Azije pa se že pojavljajo sevi, odporni na številne antibiotike, vključno s cefalosporini tretje generacije. Popotniki se pred okužbo lahko zaščitijo s cepljenjem, ki pa ne nudi popolne zaščite. V endemičnih krajih je tako treba upoštevati pravila varnega uživanja hrane in vode.

LITERATURA

1. CDC: Typhoid fever and paratyphoid fever [internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention [citirano 2023 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/typhoid-fever/index.html>
2. WHO: Typhoid [internet]. Geneva: World Health Organisation; c2023 [citirano 2023 Mar 3]. Dosegljivo na: https://www.who.int/health-topics/typhoid#tab=tab_1
3. Crump JA. Progress in typhoid fever epidemiology. Clin Infect Dis. 2019; 68 (Suppl 1): S4–9.
4. Pegues DA, Miller SI. Salmonellosis. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. Harrison's Infectious Diseases. New York: The McGraw-Hill Companies; 2010. p. 521–6.
5. Cruz Espinoza LM, McCreedy E, Holm M, et al. Occurrence of typhoid fever complications and their relation to duration of illness preceding hospitalization: A systematic literature review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2019; 69 (Suppl 6): S435–48.
6. Manesh A, Meltzer E, Jin C, et al. Typhoid and paratyphoid fever: A clinical seminar. J Travel Med. 2021; 28 (3): taab012.
7. Marchello CS, Carr SD, Crump JA. A systematic review on antimicrobial resistance among *Salmonella* wide. Am J Trop Med Hyg. 2020; 103 (6): 2518–27.
8. Umair M, Siddiqui SA. Antibiotic susceptibility patterns of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* in a tertiary care hospital in Islamabad. Cureus. 2020; 12 (9): e10228.
9. Pitzer VE, Meiring J, Martineau FP, et al. The invisible burden: Diagnosing and combatting typhoid fever in Asia and Africa. Clin Infect Dis. 2019; 69 (Suppl 5): S395–401.
10. NIJZ: Cepiva proti posameznim boleznim – Tifus [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2018 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/cepiva-proti-posameznim-boleznim-tifus/>
11. Milligan R, Paul M, Richardson M, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5 (5): CD001261.
12. WHO: Typhoid vaccines: WHO position paper – March 18 2018 [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/whio-wer9313>.
13. Teh CSJ, Chua KH, Thong KL. Paratyphoid global analyses. Int J Med Sci. 2014; 11 (7): 732–41.
14. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. Lancet Infect Dis. 2005; 5 (10): 623–8.
15. Zuckerman JN, Hatz C, Kantele A. Review of current typhoid fever vaccines, cross-protection against paratyphoid fever, and the European guidelines. Expert Rev Vaccines. 2017; 16 (10): 1029–43.