

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Rejsediarré - forebyggelse og behandling Montezumas Revenge, Cairo Twostep, Delhi Belly

Af Carsten Schade Larsen*, Jørgen Engberg** og Anders Koch***

Rejsediarré er den hyppigste rejserelaterede sygdom blandt rejsende i udviklingslande. Ved en to-ugers rejse til udviklingslande vil 20-60% få rejsediarré. Blandt 1.200 hollandske rejsende til disse lande fik 50% rejsediarré på rejser af mediant 3 ugers varighed.

Rejsediarré er oftest en kortvarig, selvlimiterende sygdom, der ikke kræver farmakologisk behandling. Men rejsediarré kan behandles med bl.a. loperamid, og spørgsmål om medicinsk forebyggelse og behandling melder sig derfor ofte før en rejse.

Definition og ætiologi

Rejsediarré defineres klassisk som >3 uformede afføringer pr. dag med ledsagesymptomer (mavekrampe, kvalme, opkastning, feber og/eller blod i afføringen), og mild rejsediarré som en eller to uformede afføringer pr. dag uden ledsagesymptomer.

Rejsediarré kan opstå på alle lokaliteter. Spædbørn, småbørn og unge voksne (15-30 år) er i særlig risiko for at få rejsediarré, uafhængigt af rejsemåde.

En lang række patogener kan forårsage rejsediarré (Tabel 1). Bakterier forårsager omkring 80% af rejsediarré-tilfælde. De hyppigste er diarréfremkaldende *E. coli* (især ETEC) og *Campylobacter*. Blandt virus er rota- og norovirus væsentlige årsager (rotavirus særligt blandt små børn) og blandt parasitter *Giardia lamblia* og *Entamoeba histolytica*.

Forebyggelse af rejsediarré

Håndhygiejne og diætetiske restriktioner

De fleste tarmpatogene mikroorganismer smitter fæko-oralt via indtagelse af forurenede drikkevand eller fødemidler. I mange år har anbefalingen været »boil it, cook it, peel it or forget it«, men der er overraskende ingen evidens for, at diætetiske restriktioner reducerer incidensen af rejsediarré. Et enkelt retrospektivt studie har vist, at brug af alkohol-baseret hånddesinfektionsmiddel signifikant reducerer risikoen for rejsediarré fra 30% til 17%. Den pragmatiske konklusion er, at rejsende bør anbefales at købe og drikke vand på flaske og udvise god håndhygiejne, især før måltider. Håndvask med vand og sæbe er tilstrækkeligt, men hvis dette ikke er tilgængeligt, kan håndsprit med mindst 60% alkohol anvendes.

Probiotika

Der markedsføres en række probiotika, som indeholder levende mikroorganismer enten bakterier, fx *Lactobacillus rhamnosus GG*, eller gærsvampe, fx *Saccharomyces boulardii*, som menes at have en gunstig effekt på tarmfloraen og visse sygdomstilstande. Probiotika er ikke lægemidler, men er registreret som kosttilskud. Generelt er brug af probiotika sikker og uden bivirkninger. Talrige randomiserede placebokontrollerede studier har imidlertid ikke vist overbevisende evidens for, at probiotika væsentligt reducerer risikoen for rejsediarré. Der er heller ikke påvist signifikant effekt af synbiotika, som er en kombination af præ- og probiotika. Samlet er der således ikke tilstrækkelig evidens til anbefaling af pro-, præ- eller synbiotika til reduktion af risikoen for rejsediarré.

Vaccination

Rejsediarré er et syndrom, som kan forårsages af flere forskellige mikroorganismer, og der er ingen vaccine, der giver tilfredsstillende beskyttelse mod rejsediarré. Der er på nuværende tidspunkt markedsført vacciner, der giver beskyttelse mod diarré forårsaget af *Vibrio cholerae* og ETEC (Dukoral) samt rotavirus (Rotarix, Rotateq).

Dukoral er en oral, inaktiveret helcelle/rekombinant toksin B-subenhed vac-

* Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital, Skejby

** Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Slagelse Sygehus

*** Infektionsepidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut og Epidemiklinikken, Rigshospitalet

cine, der er registreret til beskyttelse mod kolera. Den giver 80% beskyttelse mod kolera i op til 2 år. Infektion med *V. cholerae* er oftest asymptomatisk eller giver

kun mild/moderat diarré og er formentlig årsag til nogle få tilfælde af rejsediarré. Den beskyttende effekt af Dukoral mod rejsediarré skyldes derfor overvejende, at

der er betydende homologi mellem kole-ratoksinet og et varmelabil toksin (LT), der produceres af ETEC, som er den hyppigste årsag til rejsediarré. Et Cochrane-

Tabel 1. Hyppige patogener og behandling ved rejsediarré.

Agens	Karakteristika	Blodig diarré*	Antibiotika ved indikation
<i>Campylobacter jejuni</i> og <i>coli</i>	Zoonose. Hyppigst fjerkræ	xxx	Azithromycin
<i>Salmonella</i> spp.	<i>S. typhi</i> og <i>paratyphi</i> : Fæces fra menneske. Zoonotiske <i>Salmonella</i> serotyper: Hyppigst svinekød, æg og fjerkræ	xx	Ciprofloxacin eller azithromycin
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Zoonose. Hyppigst svinekød	0	Ciprofloxacin eller azithromycin
<i>Shigella</i> species	Fæces fra menneske. Fødevarer og drikkevand og direkte kontakt	xxx	Ciprofloxacin eller azithromycin
Enteropatogene <i>E. coli</i> (EPEC)	Fæces fra menneske. Overvejende ved direkte kontakt. Længerevarende diarré hos småbørn	0	Ciprofloxacin eller azithromycin
Enterotoksogene <i>E. coli</i> (ETEC)	Fæces fra menneske. Overvejende fra drikkevand og fødevarer. Kortvarig diarré	0	Ciprofloxacin eller azithromycin
Verotoksinproducerende <i>E. coli</i> (VTEC)	Zoonose, men kan også smitte fra menneske til menneske via fæces. Hyppigste smittekilde kvæg	xx	I akutte sygdomsfasen kontraindiceret grundet øget risiko for hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS)
Enteroaggregative <i>E. coli</i> (EAEC)	Patogene betydning uafklaret, kun en subgruppe er diarréfrekaldende	x	Ciprofloxacin eller azithromycin
Enteroinvasive <i>E. coli</i> (EIEC)	Fæces fra menneske. Fødevarer	xxx	Ciprofloxacin eller azithromycin
<i>Staphylococcus aureus</i>	Madforgiftning. Præformeret toksin, kort inkubation og varighed, opkastninger dominerer	0	Ingen effekt af antibiotika
<i>Bacillus cereus</i>	Madforgiftning. Præformeret toksin, kort inkubation og varighed, opkastninger dominerer oftest	0	Ingen effekt af antibiotika
<i>Clostridium perfringens</i>	Madforgiftning. Toksin dannes i tarmen, kort inkubation og varighed, opkastninger dominerer	0	Ingen effekt af antibiotika
<i>Vibrio cholerae</i>	Endemisk og epidemisk diarré i tropiske områder (kolera)	0	Doxycyklin, ciprofloxacin eller azithromycin
Rotavirus	Primært børn	0	-
Norovirus	Alle aldre. Institutionsudbrud og fødemiddelbårne udbrud, krydstogts	0	-
Adenovirus	Diarré hos børn	0	-
Astrovirus	Diarré hos børn	0	-
<i>Giardia</i>	Kan have forløb med kronisk diarré	0	Metronidazol
<i>Cryptosporidia</i>	Alvorligt forløb hos patienter med immundefekt	0	-
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amøbedysenteri	xxx	Metronidazol

*) xxx hyppigt; xx sjældnere; x meget sjældent; 0 normalt ikke

Forebyggelse af rejsediarré

- Sund fornuft i forhold til valg af mad og drikke anbefales
- God håndhygiejne i forbindelse med fremstilling og indtagelse af måltider er vigtig
- Præ-, pro- og synbiotika til generel forebyggelse af rejsediarré anbefales ikke
- Vaccination med Dukoral anbefales generelt ikke, medmindre der er risiko for kolera
- Vaccination af spædbørn mod rotavirus bør overvejes ved længerevarende rejse/udstationering i et udviklingsland
- Antibiotikaproylaxse anbefales generelt ikke

review fra 2013 har konkluderet, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale brug af Dukoral til beskyttelse mod rejsediarré forårsaget af ETEC, og European Medicine Agency har ikke godkendt vaccinen til indikationen rejsediarré. Mens nogle internationale eksperter mener, at vaccinen bør forbeholdes risikogrupper, der risikerer alvorligt forløb af rejsediarré, fx patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom og diabetes, er vaccinen dog stort set bivirkningsfri, og der er ingen problemer i at give den til andre rejsende, der gerne vil betale for den. *Numbers needed to vaccinate* (det antal, der skal vaccineres for at forebygge ét tilfælde) er 10, hvilket sammenlignet med andre rejsevacciner er lavt.

Der er to rotavirus-vacciner tilgængelige, Rotarix og Rotateq, som begge er effektive og sikre. Begge indeholder levende svækket rotavirus og administreres oralt. Man bør overveje at rotavirusvaccinere spædbørn, der skal på længerevarende ophold eller udstationeres i et udviklingsland, for at forhindre, at de får svær akut rotavirus-gastroenteritis under opholdet.

Antibiotikaproylaxse

Tidligere anvendtes doxycyklin og sulfamethoxazol/trimetoprim forebyggende mod rejsediarré, men grundet udbredt resistens anbefales disse ikke længere. Globalt er der tiltagende resistens overfor fluorquinoloner, hvorfor den forebyggende effekt på rejsediarré ligeledes må formodes at være faldet.

Generelt anbefales antibiotika ikke til forebyggelse af rejsediarré. Der er bekymring for bivirkninger, resistensudvikling og kolonisering af tarmen med multi-resistente enterobakterier.

Antibiotikaproylaxse kan udelukke overvejes til personer, hvor en episode med rejsediarré kan få store helbredsmæssige konsekvenser, fx personer med kronisk inflammatorisk tarmsygdom, immunsupprimerede, HLA-B27-positive samt personer med tidligere reaktiv artritt eller med øget modtagelighed, fx ventrikelresecerede. Beslutning om forebyggende antibiotika vurderes at være en specialisopgave. For personer tilhørende risikogrupper er det i langt de fleste tilfælde tilstrækkeligt at udstyre disse med antibiotika til selvbehandling af rejsediarré.

Behandling af rejsediarré

Formålet med selvbehandling af rejsediarré er at forhindre dehydrering, afkorte forløbet, mildne symptomer, undgå, at man skal ændre rejserute, undgå behov for usikker (lokal) lægehjælp og i værste fald få ødelagt sin ferie. Turister med rejsediarré, der søger lokal lægehjælp i ud-

viklingslande, risikerer at få foretaget venepunktur, injektioner eller infusioner med usterile nåle eller sprøjter.

Rejsediarré er i langt de fleste (> 95%) tilfælde kortvarig, selvlimiterende og ukompliceret og går over uden specifik behandling.

Væsentligst er væske- og elektrolytbehandling, mens behandling af mild rejsediarré med antibiotika frarådes.

Væske- og elektrolytbehandling

Væske- og elektrolytstatning er hjørnestenen i behandlingen. Kontrol af væskebalancen er særlig vigtig hos småbørn og blandt ældre, og her kan eventuelt anvendes *oral rehydration solution* (ORS), fx Revolvt. Voksne skal blot opfordres til at indtage rigelig væske, 2.500 ml/døgn plus 200 ml for hver løs afføring, samt kulhydrater og salte. Man kan evt. fremstille en hjemmelavet blanding bestående af én liter kogt vand tilsat otte teskefulde sukker, en teskefuld salt og saft af to appelsiner. Til mindre børn anbefales dog anvendelse af ORS. Diæt, fx i form af banan, ris, æble og toast (BRAT), har ikke nogen effekt på varigheden af diarré.

Obstipantia

Peristaltikhæmmende obstipantia som loperamid har god effekt på symptomerne, men bør undgås som monoterapi ved blodig diarré og feber, og brugen bør begrænses til 48 timer. »Loperamid bør ikke anvendes til børn <2 år« (som noteret på medicin.dk) ELLER en anden for-

Behandling af rejsediarré

- Væske- og elektrolytstatning er hjørnestenen i behandlingen af rejsediarré
- Milde tilfælde af rejsediarré skal ikke behandles med antibiotika, da de er kortvarige, selvlimiterende og ukomplicerede
- Selvbehandling af rejsediarré med antibiotika anbefales kun til visse risikogrupper samt til rejsende med moderat/svær rejsediarré, hvor sikker lokal lægehjælp ikke er umiddelbart tilgængelig (fx rejsende til eksotiske destinationer)
- Til patienter med svære symptomer anbefales selvbehandling med azithromycin, alternativt ciprofloxacin. Rifaximin er ikke virksomt mod visse hyppigt forekommende årsager til rejsediarré
- Ved høj feber (>38,5), medtaget almentilstand, diarré >14 dage eller vedvarende blodig eller slimet diarré bør den rejsende søge læge
- Ved persisterende symptomer til trods for antibiotisk behandling og manglende adgang til lægehjælp kan metronidazol forsøges
- Husk, at diarré og feber kan være symptomer på malaria!

muling, som passer med medicin.dk's formulering med ingen loperamid-tabletter til børn <6 år og ingen loperamid-opløsning til børn <2 år. Loperamid kan anvendes ved mild rejsediarré, men også ved svære tilfælde, hvis det tages sammen med antibiotika. Denne kombination afkorter varigheden af diarré og reducerer antallet af løse afføringer sammenlignet med antibiotika alene.

Antibiotikabehandling

Antibiotikabehandling kan mildne og forkorte forløbet af rejsediarré, såfremt udløsende bakterie er følsom. Antibiotikabehandling reducerer den gennemsnitlige varighed af diarré fra ca. 3 til 1,5 døgn. Stoffer, der kan anvendes til selvbehandling af rejsediarré, er azithromycin, ciprofloxacin og rifaximin (Tabel 2). Rifaximin er i 2011 registreret i Danmark til behandling af rejsediarré forårsaget af ikke-invasive bakterier (rifaximin absorberes ikke fra tarmlumen), men da det netop ofte er mucosa-invasive bakterier som *Salmonella*, *Campylobacter* og *Shigella*, der forårsager antibiotikakrævende rejsediarré, begrænses anvendeligheden af rifaximin.

Resistensudvikling mod fluorquinoloner, ampicillin og sulfamethoxazol/trime-

thoprim har bevirket, at disse stoffer ikke længere er effektive ved rejser til bestemte destinationer. Således er der nu fluorquinolon-resistens i mere end 80% af *Campylobacter*-infektioner erhvervet på populære danske rejsedestinationer som Thailand, Spanien og Portugal. Blandt hjemvendte rejsende med *Salmonella* Typhimurium og *Salmonella* Enteritidis gastroenteritis er 15-25% af bakterierne fluorquinolon-resistente, og for *Campylobacter*-infektioner 80-90%. Makrolidresistens i *Campylobacter* forekommer, men er generelt meget lav (< 5%).

Yderligere er udlandsrejse en risikofaktor for kolonisering af tarmen med multiresistente enterobakterier. Gennemsnitligt er 30% af hjemvendte rejsende koloniseret med *Extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) producerende *E. coli*. Nylige studier har vist, at antibiotisk behandling af rejsediarré øger risikoen for at være koloniseret.

Samlet set frarådes derfor behandling af mild rejsediarré med antibiotika.

Selvbehandling af rejsediarré med antibiotika anbefales kun til visse risikogrupper samt til rejsende med moderat/svær rejsediarré, hvor sikker lokal lægehjælp ikke er umiddelbart tilgængelig (fx rejsende til eksotiske destinationer). I

det tilfælde anbefales azithromycin som førstevalg pga. bredt virkningsspektrum og udbredt resistens mod ciprofloxacin, særligt af *Campylobacter*. Azithromycin er særligt at foretrække ved rejse til Asien og Sydeuropa.

Ved høj feber (> 38,5°C) i mere end nogle få dage, diarré i mere end 14 dage samt ved vedvarende blodige eller slimede afføringer bør den rejsende søge læge, idet mere alvorlig infektion som amøbiasis eller shigellose kan mistænkes. Hvis der ikke umiddelbart er adgang til lægehjælp, kan den rejsende ved svigt af 1.-valgs-behandling (azithromycin eller ciproxin) forsøge metronidazol, som virker på amøbiasis og giardiasis.

Endeligt skal rejsende til malariaegne gøres opmærksom på, at diarré og feber kan være symptomer på malaria, og ved persisterende feber bør man i højere grad søge læge end selvbehandling med (uvirksomme) antibiotika.

Korrespondance

Anders Koch, aok@ssi.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatternes habilitetserklæringer på www.irf.dk.

Tabel 2. Midler til selvbehandling af rejsediarré.

Præparat	Dosis voksne	Fordele	Ulemper og hyppige bivirkninger
Loperamid	Initialt 4 mg Pause 1 time Derpå 2 mg efter hver uformet afføring Højst 16 mg i døgn	Hurtigst indsættende effekt. 1.-valg til milde tilfælde af rejsediarré, hvor simpel oral rehydrering ikke er tilstrækkeligt	Bør ikke tages alene ved feber og blodig, pusholdig diarré. Der tages laveste effektive dosis for at undgå post-rejsediarré-obstipation.
Azithromycin	500 mg ×1 i 3 dage*	Har bred aktivitet mod alle bakterielle årsager til rejsediarré	Mest effektivt mod febril og dysenterisk rejsediarré. Bivirkninger: Gastrointestinale, især kvalme. Mange interaktioner
Ciprofloxacin	500 mg ×2 i 3 dage**	Billig	<i>Campylobacter</i> er ofte resistent. Resistens forekommer også i fx <i>Salmonella</i> , diarréfremkaldende <i>E. coli</i> og <i>Shigella</i> . Associeret med <i>Clostridium difficile</i> -infektion. Bivirkninger: Risiko for tendinitis; fotosensibilisering.
Rifaximin	200 mg ×3 i 3 dage	Minimal absorption	Ikke effektivt mod mucosa-invasive (blodig diarré og feber) bakterier som <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> og <i>Shigella</i> . Bivirkninger: Gastrointestinale; temperaturstigning.

* evt. azithromycin 1.000 mg som engangsdosis. ** Behandlingen kan seponeres, når man ikke længere har diarré.