

Rationel FARMAKOTERAPI

1

Akut diaré

Akut diaré defineres som en unormal øgning i fæcesvægt og/eller defækationsfrekvens og er ofte ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastninger, mavesmerter samt eventuelt feber og blodig diaré (dysenteri). Akut diaré defineres ved en varighed mindre end 2 uger. I den vestlige verden har hver person ca. 1 diaréepisode årligt.

Denne oversigt inddeles i akut diaré hos herboende og akut diaré under udlandsrejse.

Akut diaré hos herboende

Symptomer og patogenese

Her i landet er akut infektiøs diaré

formentlig oftest forårsaget af virus. Rotavirus er det hyppigste agens hos børn. Norwalk virus (et calicivirus) udbredes via luftbåren smitte og ses derfor undertiden epidemisk på hospitaler og andre institutioner.

Virusgastroenteritis er oftest selvlimiterende med kvalme og opkastninger i 2-3 dage og diaré i 4-6 dage. Hos børn kan der dog forekomme behandlingskrævende dehydrering.

Bakteriel gastroenteritis skyldes væsentligst salmonella (æg, fjerkræ, svinekød), campylobakter (fjerkræ), *E. coli* (fæco-oral), *Clostridium difficile* (efter antibiotikabe-

**JANUAR 2002****Akut diaré side 1****Paracetamol side 3****Instituttet informerer
befolkningen side 4**

Tabel 1. Rekommandationer til patienter med akut diaré.

Væskeindtagelse	Drik rigelige mængder væske, fortrinsvist kulhydratrig (sodavand, frugtjuice) eller elektrolytholdig (suppe). Ved voldsom diaré anbefales rigeligt væskeindtag af Revolyt rehydreringsvæske eller en hjemmelavet blanding bestående af: 1 l kogt vand tilsat 8 teskefulde sukker, 1 teskefuld salt samt saft af 2 appelsiner
Fødeindtagelse	Spis normalt, men hvis det medfører abdominalt ubehag: spis flere mindre måltider
Probiotika	Har ingen dokumenteret effekt
Obstipantia	Loperamid (Imodium, Propiden og Travello) – dog ikke ved diaré med febrilia og/eller blod – 4 mg efterfulgt af 2 mg ved hver uformet afføring (max. 16 mg/dag)
Antibiotika	Anbefales ved diaré med febrilia og/eller blod, hvor patienter som oftest bør indlægges, samt ved risikopatienter (alder > 65 år, klinisk betydende hjertekarsygdom, sygdomme som påvirker immunsystemet samt inflammatoriske tarmsygdomme). Kinoloner: Tabl. ciprofloxacin 500 mg 2×dgl. eller tabl. ofloxacin 200 mg 2×dgl. i 3-5 dage
Dyrkning for tarmpatogener	Anbefales, når der er indikation for antibiotikabehandling, ved ophobede tilfælde, efter udlandsophold hos risikopatienter og ved varighed længere end 5 dage

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

handling) og shigella. Inkubations-tiden varierer afhængig af agens og inokulationsmængde.

Gastroenteriten er oftest over-stået efter få dage, men kan kom-pliceres af en reaktiv arthritis. Ved salmonellainfektioner kan op til 10% have bakteriæmi, men kun sjældent med komplikationer som mycotiske aneurismer, endocardi-tis, abscesser og meningitis. E. Coli gastroenteritis kan kompliceres af hæmolytisk uræmisk syndrom og campylobakterinfektion af nefritis og polyradiculitis.

Undersøgelser

Da gastroenteritis er en hyppig og oftest selvlimiterende sygdom, an-befales det generelt, at *fæces ikke undersøges for tarmpatogener*. Under-søgelse anbefales ved diaré med febrilia og/eller blod, ved ophobede tilfælde, varighed over 5 dage, hos risikopatienter (se tabel 1) samt ved diaré opstået efter udlandsop-hold og efter antibiotikabehand-ling. Der tages 2 afføringsprøver (sensitivitet > 90%, svartid 4-7 dage).

Behandling

Langt de fleste tilfælde kræver in-gen behandling. Patienten bør op-fordres til at drikke *kulhydratrig væske* (sodavand, juice) samt *elek-trolytholdig væske* (suppe).

Kvalme og opkastninger kan for-hindre tilstrækkelig peroral væske- og elektrolytindtagelse og derfor indicere indlæggelse til intravenøs behandling.

Probiotika er defineret som le-vende mikroorganismer (bakterier og svampe), som kunne tænkes at reetablere tarmens mikroflora. Der findes flere præparater på marke-det, men der er ikke sikker evidens for effekt.

Obstipantia er kontraindicerede ved diaré med febrilia og/eller blod, men kan anvendes ved gastroen-teritis uden svære almensympto-mer. Det mest anvendte middel er loperamid (Imodium, Propiden og Travello), der er et perifert virkende opioid. Det optages kun i ringe grad fra mavetarmkanalen, og hoved-parten metaboliseres i leveren. Stoffet krydser ikke blod-hjerne-barrieren. Desuden har det en anti-sekretorisk effekt. Præparatet må anvendes af gravide, men må ikke anvendes til børn under 2 år.

Behandling med *antibiotika* an-befales ved diaré med febrilia og/eller blod, hvor patienter som oftest bør indlægges, samt hos risi-kopatienter (tabel 1).

Førstevalg ved gastroenteritis med ukendt agens er et kinolon (tabel 1). Ved campylobakterinfek-tion foretrækkes et makrolid (bedst

dokumenteret er azithromycin 500 mg 1×dgl. i 3 dage og erythromycin 500 mg 2×dgl. i 5 dage; erythro-mycin har formentlig flere bivirk-ninger og interaktioner end de ny-ere makrolider). Clarithromycin kan også anvendes. Ved *Clostridium difficile* vælges tabl. metronidazol 250-500 mg 3×dgl. i 10 dage.

Akut diaré under udlandsophold

Afhængig af rejsemål, rute og måde vil 20-50% af rejsende få akut diaré i forbindelse med udlandsop-hold. Rejsediaré er overvejende bakterielt betinget med enteroto-xinproducerende E. Coli (ETEC) som det dominerende agens. I de fleste tilfælde er forløbet kortvarigt uden komplikationer og kræver ikke lægebehandling. Rejsediaré kan dog medføre, at ferieturen bliver delvist ødelagt, fordi den rejsende må aflyse planlagte aktiviteter og ændre rejserute.

Profylakse

Risikoen for at få diaré kan reduce-res ved at følge de klassiske diæterråd »*kog det, steg det, skræl det eller glem det*«, hvilket dog kun de færreste gør.

Probiotika har ingen eller kun ringe effekt og anbefales ikke.

Antibiotikaprofylakse bør generelt undlades, da hurtigt opstartet be-

Tabel 2. Rekommandationer ved rejsediaré.

Sværhedsgrad	Behandling	Kommentar
Mild 1-2 uformede afføringer/24 t alment upåvirket	Ingen	Loperamid (Imodium, Propiden og Travello) kan anvendes
Moderat ≥ 3 løse afføringer/24 t alment upåvirket	Loperamid 4 mg, herefter 2 mg efter hver løs afføring, max 16 mg dgl.	Ved vedvarende diaré > 2 dage gives 3 dages antibiotikabehandling med kinolon
Moderat – svær ≥ 3 løse afføringer/24 t alment lettere påvirket	Loperamid + antibiotika som engangs-dosis (tabl. ciprofloxacin 500 mg eller tabl. ofloxacin 200 mg)	Hvis symptomer ikke er klart bedret efter 12 timer, opretholdes den antibiotiske behandling i 3 dage
Svær ≥ 3 løse afføringer/24 t alment påvirket med febrilia eller blod i afføringen	Antibiotika i 3-5 dage (tabl. ciprofloxacin 500 mg 2×dgl. eller tabl. ofloxacin 200 mg 2×dgl.)	Loperamid bør ikke anvendes Søg evt. læge

For væske- og fødeindtagelse samt risikopatienter, se tabel 1.

handling har god effekt. Koleravaccination (Dukoral) giver ca. 60% beskyttelse mod ETEC, men kun 23% generel beskyttelse mod diaré og kan derfor ikke anbefales til at forebygge turistdiaré.

Behandling

Rekommandationer for væske- og fødeindtag samt tidlig behandling

af risikopatienter gælder som ved gastroenteritis erhvervet hos herboende. Loperamid kan anvendes ved ikke-febril, ikke-blodig gastroenteritis. Det er veldokumenteret, at antibiotika kan forkorte varigheden af symptomerne, hvorfor det må overvejes ved moderate eller svære symptomer. Førstevalgspræparat er et kinolon (se tabel 2).

Lars Vinter-Jensen
Medicinsk gastroenterologisk afdeling
Ålborg Sygehus
Jan Fallingborg
Medicinsk gastroenterologisk afdeling
Ålborg Sygehus
Carsten Schade Larsen
Infektionsmedicinsk afdeling
Ålborg Sygehus

Litteratur
Referenceliste kan fås ved henvendelse til
Instituttet eller på www.irf.dk.

Paracetamol – risiko for GI-bivirkninger?

1. september 2001 blev der i tidskriftet *Epidemiology* publiceret resultater af en undersøgelse (1), der tilsyneladende undergraver den hidtidige opfattelse af, at paracetamol er fri for gastrointestinale (GI) bivirkninger. Resultatet har vakt stor opsigt og blev omtalt i landsdækkende medier. Vi vil her gennemgå artiklen nærmere.

Der er tale om en epidemiologisk undersøgelse (nested case-control undersøgelse), hvor 2.105 personer i perioden 1993-1998 fik diagnosticeret blødende eller perforeret mavesår (= cases). Der blev udvalgt en kontrolgruppe på 11.500 raske personer, matchet på køn og alder. Det blev herefter undersøgt, hvilken medicin case- og kontrolpersonerne havde fået. Oplysningerne i undersøgelsen stammer fra en større britisk receptdatabase (GPRD).

Undersøgelsens resultater er opgjort i relativ risiko med 95% konfidensinterval – dvs. risikoen for at udvikle ulcuskomplicationer, hvis man har taget et givet lægemiddel i forhold til, hvis man ikke har taget det. Er den relative risiko større end 1,0, betyder det altså, at risikoen for ulcuskomplicationer er større end risikoen i kontrolgruppen. Den relative risiko er korrigeret for samtidig indtagelse af anden relevant medicin, forskel i alder, rygning, tidligere GI-symptomer m.m. Et uddrag af resultaterne er vist i tabel 1.

Tabel 1's resultater bygger kun på oplysninger om lægeordineret paracetamol. Det kan derfor diskuteres, om undersøgelsens resultat kan forklares som channelling bias, dvs. det forhold, at paracetamol netop ordineres til personer med særlig risiko for at udvikle ulcuskomplicationer. Forfatterne har håndteret dette problem ved at analysere en subgruppe af patienter helt uden registrerede maveproblemer (tidligere mavesår, dyspepsi eller brug af ulcusmedicin) og har fundet den samme sammenhæng mellem paracetamol og ulcuskomplicationer som for resten af materialet.

Paracetamol er et håndkøbslægemiddel, og der må forekomme en del selvmedicinering parallelt med det lægeordnede forbrug. Dette vil dog tendere til, at den relative risiko undervurderes.

Spørgsmålet er så, hvordan disse resultater håndteres af klinikerne og patienterne.

For det første må det påpeges, at selv hvis resultatet tages ukritisk til efterretning, er der tale om en beskeden risiko for den enkelte bruger. Det kan beregnes, at ved brug af 2 gram paracetamol dagligt vil der statistisk set fremkaldes en ulcuskomplication for hver 2.200 års forbrug, svarende til 1,6 ton paracetamol eller 32.000 tabletglas!

For det andet er resultatet endnu ikke dokumenteret i andre studier, og man kan derfor ikke med sikkerhed fastslå, at der er tale om en kausal sammenhæng mellem indtagelse af paracetamol og udvikling af øvre gastrointestinale komplicationer. Der findes enkelte andre epidemiologiske undersøgelser, som har estimeret den relative risiko for ulcuskomplicationer ved brug af paracetamol, og hvor man har fundet værdier mellem 0,2 og 1,9. Ingen af disse undersøgelser har dog undersøgt højdosis paracetamol (> 2 gram dagligt).

Tabel 1.

Behandling	Relativ risiko (95% konfidensinterval)
Brug af paracetamol inden for de sidste 30 dage (uanset dosis)	1,3 (1,1-1,5)
Brug af 1-1,999 gram paracetamol dagligt inden for de sidste 30 dage	0,8 (0,6-1,1)
Brug af 2 gram paracetamol dagligt inden for de sidste 30 dage	1,9 (1,4-2,6)
Brug af mere end 2 gram paracetamol dagligt inden for de sidste 30 dage	3,6 (2,6-5,1)
Samtidig brug af NSAID (ikke acetylsalicylsyre) og paracetamol (2 gram og derover)	13,2 (9,2-18,9)

For det tredje er den fundne risiko lavere end for konventionelle NSAID.

Vi ser derfor ingen grund til at ændre den gældende rekommandation, at paracetamol er førstevalgspræparat ved smertetilstande, hvor andet farmakologisk angrebepunkt ikke er mere rationelt.

Ved samtidig indtagelse af paracetamol og NSAID er den relative risiko for udvikling af øvre gastrointestinale komplikationer opgivet til at være 13,2 i forhold til personer, der ikke indtager nogen af de to typer medicin. Det angives ikke nærmere hvilke doseringsregimer, der ligger til grund for beregningen af dette tal. Der findes enkelte randomiserede, kliniske undersøgelser, hvor kombinationen af NSAID og paracetamol undersøges over for NSAID alene. Disse under-

søgelser antyder en (mindre) additiv smertestillende effekt af de to typer lægemidler. På denne baggrund finder vi ikke tilstrækkelig evidens for at fraråde samtidig brug af NSAID og paracetamol.

Konklusion

Alt i alt mener vi, der er tale om en artikel, som sætter spørgsmålstejn ved den gængse opfattelse af, at paracetamol er fuldstændig fri for gastrointestinale bivirkninger, men som på det foreliggende ikke bør danne basis for ændring af hidtidige behandlingsstrategier inden for området.

Karin Friis Bach
Institut for Rationel Farmakoterapi

Jesper Hallas
Medicinsk afd. C
Odense Universitetshospital

Referencer

1. LA Garcia Rodriguez and S Hernandez-Diaz: Relative Risk of Upper Gastrointestinal Complications among Users of Acetaminophen and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570-6

Liste over øvrige referencer fås ved henvendelse til Instituttet eller på www.irf.dk.

Nye kurser i 2002

Institut for Rationel Farmakoterapi tilbyder igen i år 2002 gratis ét-dagskurser for primært yngre læger med interesse for almen praksis.

Følgende kurser har endnu ledige pladser:

Kardiovaskulær farmakologi

Antibiotika – god klinisk anvendelse i almen praksis

Oplysning om tid og sted samt tilmelding på www.irf.dk

Instituttet informerer befolkningen

Institut for Rationel Farmakoterapi fik per 1. september 2001 en ny opgave. Foreløbig for et år vil informationsaktiviteterne også rette sig mod befolkningen. Budskabet er fornuftig brug af medicin.

Første skridt i kampagnen var en folder om retningslinjer ved brug af håndkøbslægemidler. Anledningen var liberaliseringen af apotekssektoren, som gjorde det muligt for butikker uden tilknytning til apoteket at sælge håndkøbslægemidler. Folderen blev sendt til landets praktiserende læger, apoteker, filialer, håndkøbsudsalg samt de nye salgssteder, som pr. 1. oktober 2001 fik tilladelse til at sælge en række håndkøbslægemidler.

TV-spot

Til februar 2002 er vi klar med næste skridt i kampagnen. Det er et oplysningsspot, som bliver sendt på DR1 og DR2 i programmet OBS (Oplysning til Borgerne om Samfundet). Institutkets budskab til seerne er, at alt ubehag ikke kræver medicinsk behandling. Der er ikke tale om en skræmmekampagne, men om et spædt skridt i retning af en holdningsændring hos befolkningen. Sendetidspunktet er indtil videre uge 8, 9 og 11.

Hjemmeside

Samtidig lancerer vi en hjemmeside – www.medicinmedfornuft.dk – som er rettet mod medicinforbrugere.

Den indeholder information om medicin, fornuftig brug af medicin samt bivirkninger. Derudover har siden en nyhedsrubrik, hvor vi planlægger at bringe Institutkets vurdering af relevante nyheder på sundhedsområdet.

Oplysning kan betyde ekstra arbejde!

Vi er opmærksomme på, at diverse sundhedskampanjer kan give lægerne ekstra arbejde med bekymrede eller interesserede patienter. Men vi håber også, at vores indsats over for offentligheden kan være til gavn for lægerne: At vi kan være med til at øge folks bevidsthed om at bruge medicin med fornuft.