

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

23. Sperduto RD, Hu T-S, Milton RC et al. The Linxian cataract studies. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1246-53.
24. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
25. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.
26. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996;64:190-6.
27. Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ et al. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000;152:149-62.
28. Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:1472-6.
29. Mark SD, Wang W, Fraumeni JF et al. Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation. *Am J Epidemiol* 1996;143:658-64.
30. Hercberg S, Galan P, Preziosi P et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
31. Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ et al. Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:955-60.
32. Zhang SM, Calle EE, Petrelli JM et al. Vitamin supplement use and fatal non-Hodgkin's lymphoma among US men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:1064-70.
33. Zhang SM, Giovannucci EL, Hunter DJ et al. Vitamin supplement use and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women and men. *Am J Epidemiol* 2001;153:1056-63.
34. Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:227-34.
35. Jacobs EJ, Connell CJ, McCullough ML et al. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:25-41.
36. Li J-Y, Taylor PR, Li B et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1492-8.
37. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992;340:1124-7.
38. Chavance M, Herbeth B, Lemoine A et al. Does multivitamin supplementation prevent infections in healthy elderly subjects? *Internat J Vit Nutr Res* 1993;63:11-6.
39. Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons. *JAMA* 2002;288:715-21.
40. Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC et al. Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. *Ann Intern Med* 2003;138:365-71.

## Kolera

Reservelæge Signe H. Westring Worm & professor Peter Skinhøj

H:S Rigshospitalet, Epidemiklinikken

Kolera er en af verdens ældste og mest frygtede infektions-sygdomme. Den har i århundreder hærget i Indien og Sydøstasien. Herfra har den spredt sig ud over Afrika, Europa og Amerika i pandemier, hvoraf den anden (1829-1850) og tredje (1852-1860) også nåede Danmark. Den syvende pandemi, forårsaget af *Vibrio cholerae* 01 biotype El Tor, begyndte i Indonesien i 1961, nåede Afrika i 1970 og Latinamerika i 1990, og den pågår stadig parallelt med fremkomsten i Sydøstasien af serotype 0139 fra 1992.

Ifølge WHO blev der i 2004 rapporteret om 101.383 personer, der var ramt af kolera, heraf døde 2.345. Hårdest ramt var Afrika med 94% af de registrerede tilfælde. Endemiske områder i 2004 var især Cameroun, Congo, Liberia, Mozambique, Tanzania, Zambia og Indien. I foråret 2005 var der et udbrud i Senegal med over 2.000 smittede [1].

I sidste halvdel af det 20. århundrede blev kolera på trods af kort inkubationstid atter en risiko herhjemme pga. hurtige flyrejser mellem Afrika, Fjernøsten og Danmark. Det første tilfælde efter formentlig 125 års fravær blev registreret i 1990 [2].

Indtil 2005 er der rapporteret om i alt 13 personer, der var blevet smittet i udlandet. Seks af disse 13 har været indlagt på Epidemiklinikken, Rigshospitalet. De øvrige syv tilfælde er rapporteret i perioden 1990-1998 [2].

På baggrund af tsunamikatastrofen i Sydøstasien og mange menneskeskabte humanitære katastrofer med nedbrud af infrastruktur og forurening af rent drikkevand er der en forøget risiko for, at kolera igen kan antage epidemiske højder. Derfor gøres der her status over kolerainfektionens karakteristika og de tilfælde, der har været behandlet på Rigshospitalet, præsenteres.

### Epidemiologi

*V. cholerae* spredes gennem forurenede vand og fødevarer.

*V. cholerae* findes i vandmiljøet, som formentlig udgør bakteriens naturlige reservoir. Skaldyr filtrerer store mængder vand og opkoncentrerer bakterien, ligesom det er tilfældet med Hepatitis A-virus. Svær kolera hos raske frivillige kan forårsages af en høj dosis af bakterier ( $>10^6$ ), mens en lavere dosis ( $10^5$ ) er tilstrækkelig hos patienter, der tager antacida, eller hvis mavesyreproduktion er reduceret (pga. gastritis eller gastrektomi) [3]. Patienter med blodtype O får oftere svær kolera end patienter med øvrige blodtyper, hvilket har haft betydning under epidemien i Sydamerika i 1990'erne og hos befolkningen nær Ganges [4].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Faktorer hos værten, der kan beskytte mod kolera, er immunitet (tidligere infektion med *V. cholerae*) og i endemiske områder amning. Under epidemier kan kolera ramme alle aldersgrupper. Kolera har udtalt sæsonvariation såvel i Sydamerika som i Asien; således er der i Bangladesh højsæson årligt før og efter regntiden [3].

### Mikrobiologi

*V. cholerae* er en gramnegativ 0,5-0,8 µm, let krummet, stavformet bakterie med en polær flagel, som gør den meget mobil. Den klassificeres efter biokemiske test og i serogrupper baseret på det somatiske antigen 0. 0-antigenet har stor diversitet med over 200 serogrupper. Kun 01 og 0139 har været involveret i endemier og pandemier. *V. cholerae* biotype 01 er endvidere underopdelt i to serotyper: klassiske og El Tor. De øvrige non-01 non-0139 *V. cholerae* kan være patogene og forårsage små udbrud af diare og ekstraintestinale infektioner.

Hele sekventeringen af *V. cholerae* er beskrevet for nylig. Genomet består af to cirkulære kromosomer; det største kromosom indeholder gener, der er nødvendige for vækst og patogenicitet, og det andet, mindre kromosom har gener for regulering og metabolisme [5].

### Patogenese

Koleravibrioner koloniserer tyndtarmen, dette sker ved hjælp af *toxin coregulated pilus* (TCP), som binder til receptorer i mucosa. Der er ingen invasion, inflammation eller destruktion forbundet med denne proces. Alle patogene stammer producerer koleratoksin (CT), som forårsager vandtynd diare.

Toksinet er et protein, der består af A-subunit og fem B-subunits. B-units binder til receptorgangliosidet på cellemembranen, og A-unit trænger ind i enterocytten og inaktiverer det regulerende G-protein, som er med til at omdanne adenylatcyklase fra aktiv til inaktiv tilstand. Resultatet er en persisterende aktivering af intracellulær adenylatcyklase, som stimulerer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk adenosinmonofosfat (AMP), som ophobes ved cellemembranen. Dette medfører hypersekretion af kalium, klorid og bikarbonat samt vand [3, 4].

### Klinik

Sygdommen begynder efter en inkubationstid, der varer fra 12 timer til fem dage, med pludseligt indsættende symptomer - vandig diare ledsaget af opkastninger. Diareerne er ublodige, ledsages ikke af smerter og er kendetegnet ved at ligne risvand. Ved svær diare kan væsketabet stige til en liter i timen. Hvis dette tab ikke erstattes, giver det svær dehydrering med øget hudturgor, hypotension, takykardi og metabolisk acidose, og patienten bliver tiltagende bevidsthedspåvirket, kan få kramper og til sidst blive komatøs [3, 4]. Patienten kan dø af dette væsketab inden for få timer. Mange infektioner forløber dog mildere med blot få dages moderat diare og vil kunne forveksles med infektiøs enteritis af andre årsager.

### Diagnostik

Vigtigst er, at mistanken rejses ud fra gastrointestinale symptomer og eksponering og smitte i et uland inden for den seneste uge. Ved mistanke om kolera skal dette anføres på henvisningen til Mikrobiologisk Afdeling. Afføringsprøver kan sendes i frisk tilstand eller i Cary Blairs medium og skal dyrkes på et specialmedie. Bakterien dyrkes på thiosulfat-citrat-bile acid-sukrose (TCBS)-agar, der hæmmer væksten af den normale flora, men støtter væksten af vibrioner. Kolerabakterien formerer sig hurtigt i alkalisk peptonvand (med et højt pH), hvorefter den igen kan udsås på TCBS-agar [6].

Molekylærbiologiske metoder som polymerasekædereaktion og DNA-prober er tilgængelige, men adgangen til disse er begrænset i højendemiske områder [3]. Ved hurtig test med brug af rektal podninger (immunokromatografi) har man fundet specificitet og sensitivitet på over 90%, og immunokromatografi vil være et vigtigt diagnostisk hjælpemiddel i afsidesliggende egne [7].

### Behandling

Den vigtigste initiale behandling er væsketerapi. Centralt er både at få dækket patientens væsketab og løbende herefter at få vedligeholdt den mængde væske, der mistes i diareen. Langt de fleste patienter vil ikke være så akut medtaget, hvorfor man kan benytte oral rehydrering (ORT), som består af vand, sukker og salte. I 2002 har WHO/UNICEF ændret i anbefalingerne for børn (nedsat osmolariteten). Ved brug af ORT skal patienten drikke 1,5 gange den mængde væske mængde, der er mistet gennem afføringen [2]. Ved svær dehydrering skal patienten have tilført op til to liter væske intravenøst inden for den første time. WHO anbefaler Ringers laktat tilsat ekstra kalium, alternativt NaCl tilsat 5% glukose + løbende justering af kaliumdeficitet.

### Antibiotika

Patienter med klinisk svær kolera bør behandles med antibiotika i 1-3 dage for at afkorte sygdomsvarigheden, nedsætte afføringsvolumen, nedsætte udskillelsen af bakterier og afkorte perioden med brug af intravenøse væsker og dermed også antal dage indlagt på hospital. Formentlig er antibiotika også medvirkende til at reducere sekundær smittespredning. Afhængig af resistens er doxycylin, erytromycin, co-trimoxazol eller ciprofloxacin anvendelig.

I Danmark har ciproxin været anvendt. På verdensplan, især i Afrika er der stigende resistens mod tetracyclin. Enkelte steder i Indien rapporteres der nu også om resistens mod fluorquinoloner [3, 4].

Nye behandlingstiltag er rettet mod at hæmme enterocytens sekretion. Ved at hæmme bindingen af koleratoksint receptoren eller ved at give antisekretoriske midler som hæmmere af enkefalinase, kan man reducere cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP) og dermed få hæmmet enterocytens sekretion [8].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Seks patienter indlagt på Epidemiklinikken, H:S Rigshospitalet, med kolera.

	Nationalitet					
	Dansk	Dansk	Pakistansk	Dansk	Thailandsk	Pakistansk
Indlagt år	1994	1995	1995	1996	1998	2004
Rejsemål/varighed	Bali, 3 uger	Thailand, 2 uger	Pakistan, 2 måneder	Thailand, 6 måneder	Thailand, 5 måneder	Pakistan, fastboende
Alder (år), køn (m/k)	50 m	53 k	3 m	80 m	37 k	46 k
Disponerende faktorer	-	Opereret for mavesår	-	-	-	Opereret i maven
Mulig smittekilde	Frølår	Isterninger	?	Kyllingesandwich	Fisk	Kødret
Diaretype	Vandtynde	Vandtynde	Gullige	Vandtynde	Vandtynde	Vandtynde
Opkast	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Ja
Kreatinin mmol/l	300	400	-	570	290	650
Kalium mmol/l	-	-	2,5	2,8	2,8	2,7
Serotype	-	O1	-	-	Ogawa	-
Klinik	Let dehydreret	Svært dehydreret Blodtryk 60/40 pH 7,28	Moderat dehydreret	Svært dehydreret hypotensiv	Moderat dehydreret pH 7,14	Moderat dehydreret takykardi 124
Sygdomsdebut/hjemrejse	2 dage før	Nej, 2 dage efter	På dagen	På dagen	Nej, 2 dage efter	På dagen
Antibiotisk behandling	Ciproxin	Ciproxin	Nej	Ciproxin	Ciproxin	Ciproxin
Antal indlæggelsesdage	13	13	3	12	10	6

## Sygehistorier

I **Tabel 1** er resumeret oplysninger om de seks patienter, der havde kolera og var indlagt på Epidemiklinikken, Rigshospitalet.

Patienterne var 3-80 år gamle og havde alle været på længerevarende ophold i lande med kendt forekomst af kolera. Ingen var forud vaccineret mod kolera. Alle patienter havde talrige, vandtynde diareer, opkast og var afebrile. Debut af symptomerne var fra 12 timer til to døgn efter mulig smitte, og alle patienter blev indlagt senest to døgn efter symptomdebut. En enkelt havde mavesmerter, men viste sig at være koinficeret med *Strongyloides*. Alle patienter havde behov for intravenøs rehydrering (NaCl, glukose og hos de to acidotiske patienter bicarbonat), som varierede afhængigt af estimeret tab, elektrolytdearrangement og acidose. To ud af seks patienter var tidligere blevet opereret i mavesækken, formentlig pga. ulcus, hvilket muligvis forklarer, at pårørende, som havde spist de samme fødeemner, ikke blev syge. Alle voksne patienter blev behandlet (empirisk) med ciproxin. Der var ingen tilfælde af sekundær smitte.

Udskrivelseskriterier var i henhold til de gældende retningslinjer to negative dyrkningsvar med en dags interval hos patienter med risikoerhverv/børn i institution, ellers når det blev skønnet plejemæssigt forsvarligt, og patienten havde formet afføring.

## Forebyggelse af smitte

Vigtigst for rejsende er de samme råd, som gælder for fore-

byggelse af andre akutte gastrointestinale infektioner. På grund af toksinproducerende bakterier, som ikke nedbrydes ved kogning, er korrekt opbevaring og omgang med fødevarer centralt (**Tabel 2**).

## Vaccination

På verdensplan findes der tre orale koleravaccinationer, som har vist sig at være immunogene, sikre og effektive [1]. Kun en er tilgængelig i Danmark og skal kort omtales her. Vaccinen indeholder dræbte kolerabakterier og en inaktiveret udgave af koleratoksinet. Vaccinationen omfatter to doser for voksne og tre for børn på 2-6 år. Vaccinadoserne bør administreres med mindst en uges interval, og den sidste dosis senest en uge før eksponering for kolera. Denne vaccine vil kortvarigt - pga. krydsbeskyttelse - også beskytte mod diare forårsaget af enterotoksinproducerende *Escherichia coli* (ETEC).

Tabel 2. Praktiske råd til forebyggelse af smitte.

- Sørg for god håndhygiejne - brug vand og sæbe
- Drik kun kogt vand eller væske, der på anden vis er desinficeret, evt. flaskevand
- Undgå isterninger, rå fisk og skaldyr
- Undgå rå frugt og grønt, medmindre man selv skræller det
- Mad skal være ordentligt tilberedt og stadig tilstrækkelig varmt, når det serveres
- Globalt: ordentlige sanitære forhold samt adgang til og beskyttelse af rent vand
- *Cook it - wash it - peel it - or leave it!*

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

I kliniske studier har man påvist en dokumenteret effekt på op til 85% et halvt år efter vaccine og en beskyttelseeffekt på ca. 50% efter tre år [3].

Da risikoen for kolera blandt almindelige turister er minimal: 1:500.000 [9] ved ophold af en måneds varighed – og den danske erfaring med kun 13 importerede tilfælde på 14 år, anbefales koleravaccination ikke som rutine, men kun til nødhjælpsarbejdere, der skal opholde sig, hvor de sanitære systemer er brudt sammen.

Der er ingen specifikke indikationer for brug af vaccination med orale koleravacciner i endemiske situationer. Et nyligt publiceret studie med masse vaccination i Mozambique op til regntiden (hvor kolera er endemisk) gav ved en eller flere doser 78% beskyttelse, men der er endnu ikke publiceret opfølgingsdata fra dette studie [10].

På trods af en øget bevidsthed om forebyggelse af infektionssygdomme, massive forbedringer af de sanitære forhold og en vedvarende indsats for at beskytte rent drikkevand er kolera visse steder i verden fortsat en endemisk sygdom. Fortsat diagnostisk opmærksomhed hos danske læger er påkrævet, og sygdommen bør erindres hos alle rejsende, der har diare og nyligt er hjemkommet fra endemiske områder.

---

Korrespondance: *Signe H. Westring Worm*, Ryesgade 6, DK-2200 København N.  
E-mail: [signew@email.dk](mailto:signew@email.dk)

Antaget: 15. september 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. WHO. Weekly Epidemiological Record. Cholera 2005;80:261-8.
2. [www.ssi.dk/epidata](http://www.ssi.dk/epidata)
3. Sack DA, Sack BR, Balakrish Nair G et al. Cholera. Lancet 2004;263: 223-33.
4. Sanchez JL, Taylor DN. Cholera Lancet 1997;349:1825-30.
5. Heidelberg JF, Eisen JA, Nelson WC et al. DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae*. Nature 2000;406:477-83.
6. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld A. Bailey and Scott's Diagnostic microbiology. London: Mosby, 2002.
7. Bhuiyan NA, Qadri F, Faruqua ASG et al. Use of dipsticks for rapid diagnosis of cholera caused by *Vibrio cholera* O1 and O139 from rectal swabs. J Clin Microb 2003;41:3939-41.
8. Thiagarajah JR, Verkman AS. New drug targets for cholera therapy. Trends Pharmacol Sci 2005;26:172-5.
9. Stellfeld M. Dukoral. Ugeskr Læger 2004;166:4251-3.
10. Lucas MES, Deen JL, von Seidlein, L et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. N Engl J Med 2005;352:757-67.