

10. Memish ZA. Meningococcal disease and travel. *Clin Infect Dis* 2002;34:84-90.
11. Shlim DR, Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travellers: exploring the limits of risk. *Clin Infect Dis* 2002;35:183-8.
12. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
13. Ericsson CD. Travellers diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:116-24.
14. Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO. Internet and computer-based resources for travel A medicine practitioners. *Clin Infect Dis* 2001;32:757-65.
15. Steffen R, Banós deBernardis C. Vaccination priorities. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:175-80.
16. Wolfe MS. Protection of travellers. *Clin Infect Dis* 1997;25:177-86.
17. Steffen R, Kane MA, Shapiro CN et al. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travellers. *JAMA* 1994;272:885-9.
18. Iwarson S. What type of travellers would benefit from combined vaccination against hepatitis A and B? *J Travel Med* 1998;5:80-3.
19. Engels EA, Falagas ME, Lau J et al. Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity. *BMJ* 1998;316:110-6.
20. Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis* 2000;30:4-12.
21. Ryan ET, Calderwood SB. Cholera vaccines. *J Travel Med* 2001;8: 82-91.
22. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:882-90.
23. Cobelens FGJ, van Deutekom H, Draayer-Jansen IWE et al. Risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet* 2000;356:461-5.
24. Brewer TF. Preventing tuberculosis with Bacillus Calmette-Guérin Vaccine. *Clin Infect Dis* 100;31(suppl 3):S64-7.
25. Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: when should we use it and what are the options? *Exp Rev Anti-infect Ther* 2004;2:89-102.
26. Bannister B, Hatz C, Toovey S et al. The role of standby emergency medication for falciparum malaria: current opinion. *Travel Med Infect Dis* 2004;2:119-26.
27. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travellers to sub-Saharan Africa. *New Engl J Med* 2001;344:504-10.
28. Khuroo MS. Viral hepatitis in international travellers: risk and prevention. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:143-52.
29. Corachan M. Schistosomiasis in international travel. *Clin Infect Dis* 2002;35:446-50.
30. Haake DA, Dundoo M, Cader R et al. Leptospirosis, water sports and chemoprophylaxis. *Clin Infect Dis* 2002;34:e40-3.
31. Matteelli A, Carosi G. Sexually transmitted diseases in travellers. *Clin Infect Dis* 2001;32:1063-7.
32. O'Brien D, Tobin S, Brown GV et al. Fever in returned travellers. *Clin Infect Dis* 2001;33:277-81.
33. Peiris JSM, Phil D, Yuen KY et al. The severe acute respiratory syndrome. *New Engl J Med* 2003;349:2431-41.
34. Ungshusak K, Auewarakul P, Dowell SF et al. Probable person-to-person transmission of Avian Influenza A (H5N1). *New Engl J Med* 2005;352:333-40.
35. Buhl M, Petersen CS. Hudmanifestationer i relation til udlandsrejse. Århus: Rejsemedicinsk Forlag, 2001.
36. Nielsen JN, Rasmussen AR. Slangebid. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1999;77:773-8.
37. Møller NE. Havets farer. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1999;77:82-5.
38. Jessen B. Dykkermedicin. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2000;78:831-40.
39. Rizzi D. Patienten som flyvejsende. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1998;76:1545-64.

Profylakse – hvad vil fremtiden bringe?

Professor Ib Christian Bygbjerg

Københavns Universitet Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdelingen for International Sundhed, og H:S Rigshospitalet, Finsen Centret, Epidemiafdelingen

Globalisering, globale goder og globale mål

Globaliseringen betyder øget udveksling af viden og varer og øget rejseaktivitet for mange mennesker over længere afstande, på kortere tid. I Ugeskriftets artikelserie om rejsemedicin er der bl.a. i artiklen om importerede infektioner [1] gjort opmærksom på den øgede risiko for spredning af mikrober, samtidig med at informationsteknologi åbner nye muligheder for overvågning af epidemier og opsporing af smitteveje og -kæder. Bioteknologien giver nye muligheder for forebyggelse gennem nye vacciner, beskyttelsesmidler og medikamina, foruden til individualiseret risikovurdering og rådgivning. Men vil alle få adgang hertil uden en fælles indsats internationalt?

Den nylige tsunamikatastrofe viste, at der stadig er sorte huller i varslingsystemerne, hvilket var medvirkende til, at hundredetusinder, især fattige, mistede livet. Hiv-epidemien i 1980'erne, pestepidemien i Indien i 1994 og SARS-epidemien

i 2003 understregede [2], hvor vigtig åbenhed er for relevant og rettidig indsats, både for individuelle rejsende og hele verdenssamfundet.

Derfor får vi også i fremtiden brug for en verdenssundhedsorganisation foruden for mere regionale, nationale eller specielle organisationer til at indsamle, overvåge og formidle data om endemiske og epidemiske sygdomme og baggrundsviden om klimatiske forandringer, jordskælv og oversvømmelser og – ikke at forglemme – sociale og politiske forhold, der alle kan være af betydning for udvikling, sundhed og forebyggelse af sygdom, lokalt som globalt.

Denne artikel tager udgangspunkt i aktuelle tendenser i udviklingen af store globale sundhedsproblemer, særligt infektionssygdomme, og i FN's millennium udviklingsmål, »Millennium development goals« (MDG), som skulle nås i 2015 [3].

Millennium development goals

Tre af de otte MDG har direkte med sundhed og sygdom at gøre og adskillige indirekte. Ifølge FN's Udviklingsorganisation UNDP [4] mangler milliarder af mennesker stadig rent drikkevand, basal sanitet, fødevarerikkerhed og lige adgang til medicin eller bekæmpelsesmidler. MDG nr. 4 om børnedødelighed og nr. 6 om bekæmpelse af hiv/aids, malaria og andre store sygdomme har direkte relation til forebyggelse frem mod år 2015.

MDG nr. 4, reducere børnedødeligheden

Der dør årligt over 10 mio. børn under fem år globalt: 20% af perinatale årsager, ca. 20% af pneumoni, 15% af diare, 8% af mæslinger, 7% af malaria og knap 5% af hiv/aids (og 28% af andre årsager); malnutrition er ofte underliggende årsag. WHO's afdeling for børn og unges sundhed og udvikling [5] skønner, at to tredjedele af dødsfaldene kunne forebygges med de relativt få og effektive midler, vi allerede har. Det er opmuntrende, at mæslingsygdom og -dødelighed er halveret globalt, efter at WHO og UNICEF lancerede et udvidet vaccinationsprogram for ca. 25 år siden. Også difteri, kighoste og polio tæller nu så lidt, at de ikke er med i ovennævnte hovedårsager til børnedødsfald. Polio og mæslinger forventedes udryddet ved årtusindeskiftet, derpå år 2005, men pga. krig og religiøs mistro til vaccination spredtes polio i Vest- og Centralafrika, og videre herfra til Indonesien i 2003/2004/2005. Trods massive nationale poliovaccinationsdage i bla Indien og Pakistan, forekommer polio stadig endemisk der, foruden i Afghanistan, Nigeria, Niger og Sudan [6]. Men adgangen til billige og effektive vacciner med langvarig, ofte livslang beskyttelse, gør det berettiget at tro på snarlig udryddelse af både polio og mæslinger. Pneumoni- og diaredødsfald bliver vanskeligere at reducere, da de har multiple årsager, og vacciner ofte mangler.

For rejsende betyder det, at de infektioner, der er risiko for at pådrage sig under rejser stadig især er diare og luftvejsinfektioner, samt at det fortsat er vigtigt at være velvaccineret mod børnesygdomme. Hepatitis A får verdenssamfundet næppe råd til at vaccinere mod, men vi håber på at halvere antallet af mennesker uden rent drikkevand om ti år (delmål for MDG nr. 7), og dermed hepatitis og diare. Forhåbentlig vil fremtiden også bringe nye, mere effektive vacciner mod de hyppigste mikrober, særligt *Escherichia coli* og Rotavirus [7], som forårsager diare hos 20-30% af rejsende til destinationer med dårlig hygiejne - og medfører død af dehydrering for 2-3 mio. børn årlig.

MDG nr. 6, bekæmpelse af hiv/aids, malaria og andre »store« sygdomme

Antallet af aids-tilfælde og dødsfald relateret til hiv er faldet drastisk i den vestlige verden, som har haft adgang til højaktiv antiretroviral terapi (HAART) i ca. ti år. Beklageligvis er hiv-incidensen ikke faldet, hverken i den vestlige verden eller i udviklingslandene (med få undtagelser). Tværtom er den på vej op ligesom andre seksuelt overførte sygdomme, måske pga. aftagende respekt for følgerne af hiv, nu hvor der er HAART [8]. Øget adgang til HAART for det hårdest ramte kontinent, Afrika, vil næppe heller reducere hiv-transmissionen [9]. Der findes stadig ikke vacciner mod hiv [10], men trods store skuffelser arbejdes der stadig energisk på vaccineudvikling mod denne sygdom, ligesom imod en række andre infektionssygdomme, som kan ramme både lokalt og globalt: malaria [11], meningokok type B, tuberkulose, dengue og SARS [12]. For den rejsende betyder det mht. seksuelt over-

førte sygdomme, at ABC-principperne - afholdenhed, betænkksomhed og/eller kondomer - stadig er essentielle. At medbringe HAART til *post exposure prophylaxis* (PEP), bør efter forfatterens mening især gælde sundhedspersonale, som arbejder i risikofyldte omgivelser f.eks. i Afrika. Fire ugers bivirkningsfyldt PEP skal ikke erstatte omtanke. Praksis med at afslutte ferien i Thailand med et skud presumptivt, bredspektret antibiotikum mod bakterielle seksuelt overførte sygdomme bliver stedse mere risikabel nu, hvor selv syfilis kan være resistent over for f.eks. azithromycin.

Både af hensyn til rejsende og især kvinder i endemiske kvindeundertrykkende hiv-højrisikoområder er udvikling af nye mikrobicider med eller uden kondom af stor betydning. Mange mikrober og sygdomme kan bane vejen for hiv: *Chlamydia*, *herpes*, gonoré, granuloma og lymphogranuloma venereum og syfilis. Vacciner er på vej mod de to førstnævnte; det kan undre, at en *Borrelia*-vaccine er udviklet, ikke en mod syfilis.

Kontrol og betydning af de store tropesygdomme samt tuberkulose

For de fleste parasitære infektioner mangler vi både vacciner og nye behandlingsmidler. **Tabel 1** viser sygdommenes betydning, sammenlignet med tuberkulose, før/nu og behov for/udsigt til nye behandlingsmidler og vacciner. Malaria, tuberkulose og sovesyge er stadig er ude af kontrol; leishmaniasis er faldet i forhold til 1989, men tiltagende vanskelig at behandle pga. resistens, særligt hos hiv-patienter. De høje tal i 1989 skyldtes exodus af 4 mio. sudanese fra syd mod nord gennem leishmania-endemiske egne [14]. Forhåbentlig skal de internt fordrevne ikke vandre tilbage efter fredsslutningen i 2005. Men målet er ofte det sumpede syd, med 50-100 gange mere malaria, og mange er efter års ophold i lav-endemiske områder lige så ikkeimmune som danskere.

Data fra det europæiske frivillige meldesystem for importerede tropesygdomme i Europa [15] viste i 2004, at den potentielt livsfarlige *Falciparum* malaria for næsten 60% s vedkommende ramte flygtninge eller immigranter, der havde besøgt deres oprindelsesland uden at være klar over faren for malaria. Hele problematikken om, hvornår det er »sikkert« at repatriere flygtninge og internt fordrevne, burde måske medregne risiko for død af sygdomme og ikke kun vold.

For dansk personale, som skal udstationeres i længere tid i ustabile samfund med mangelfuld infrastruktur og hygiejne og nedbrudt vektorkontrol, såsom Afghanistan, Irak og Sudan, er risikoen for vand- og fødemiddelbårne infektioner samt malaria nok den største, også fremover. Men de få tilfælde af leishmaniasis og trypanosomiasis blandt rejsende bliver som nævnt i Tabel 1 vanskeligere at behandle pga. resistens mod de gamle toksiske remedier. I statusartiklen fra Dansk Selskab for Tropemedicin & International Sundhed i 2005 [16] nævnes de fremskridt og nye midler, som trods alt er fremkommet. Både WHO og sundhedsøkonomer med

VIDENS KAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Udvikling i mortalitet for syv store infektionssygdomme i fattige lande 1989-2002, problemer med og behov for nye medikamenter samt muligheder for vaccinationer (modificeret [13]).

Sygdom	Mortalitet		Problemer med medicin	Behov for ny medicin	Mulighed for vacciner
	år	mio.			
Malaria	2002 1989	1-2 1-2	Resistens. Nyere medicin ti gange dyrere	Meget stort	Ja, under afprøvning
Tuberkulose	2002 1989	2 0,9	Resistens og komplians	Stort, især for en patientvenlig kombination	Ja, BCG haves, nye forventes
Filariasis og Onchocerciasis	2002 1989	Få Flere	Midler mod voksne orm	Medium	Små – middel
Leshmaniasis	2002 1989	0,06 0,1	Resistens, komplians og toksicitet	Stort, især ved hiv	Ja, levende for kutan, mindre for visceral
Skistosomiasis	2002 1989	0,01 0,25	Resistens	Medium	Mindre, hidtil skuffende
Afrikansk trypanosomiasis	2002 1989	0,06 0,04	Resistens og toksicitet	Stort	Næppe nogen sinde

global indsigt, godt hjulpet af pressionsgrupper som Læger uden Grænser, anbefaler, at der investeres langt mere i udvikling af midler mod parasitter, og at de få, vi har, ikke afregistreres [17].

Fremtidens malaria kemoprophylakse

Det må forudses, at enkeltstofprophylakse formentlig afløses af nye kombinationer lig dem, som WHO nu anbefaler til behandling, altså *artemisinin combination therapy* (ACT) – selv om WHO hidtil har frarådet, at artemisininer anvendes profylaktisk af rejsende. At anvende vigtige behandlingsmidler til profylakse kan medføre lave blodkoncentrationer, under *minimum inhibitory concentration* (MIC). Ideelt burde dosis afpasses, så også *minimum resistance concentration* (MRC) opnås, dvs. højere koncentrationer for at hindre resistens. Men det kan øge risikoen for bivirkninger. Prophylakse med subterapeutiske doser af ACT er et skrækskenario: artemisinin med ultrakort halveringstid kombineret med f.eks. amodiaquin, lumefantarin, mefloquin eller piperaquin med længere halveringstid efterlader en »hale« af det stof, som har længst halveringstid, ofte under såvel MIC som MRC.

WHO anbefaler ikke længere traditionel kemoprophylakse til befolkninger i malariaendemiske områder, hverken med enkeltstoffer eller kombinationer, men derimod *intermittent preventive* eller *presumptive therapy* (IPT) til sårbare grupper som gravide kvinder (IPTp) og småbørn (IPTi). Fuld dosis gives, når risikoen er størst, to gange i graviditeten og tre gange i det første leveår. Så længe der ikke er resistens, kan selv enkeltstofs-IPTi reducere febertilfælde med næsten 70%, hvilket er dobbelt så meget, som effekten i de hidtil bedste malariavaccineforsøg [18, 11].

Malariakemoprophylakse er som bekendt ikke reel profylakse, da de fleste midler først virker, når parasitterne formerer sig i blodbanen; der er altså tale om suppressiv terapi, men med små doser, for at undgå kumulative bivirkninger ved

længere varende brug. Efter ophør af udsættelse fortsættes normalt i fire uger, for atovaquon plus klorproguanil vedkommende en uge, da denne kombination modsat øvrige midler også virker på leverstadiet, før parasitterne bryder ud i blodet.

For at bevare de få malariamidler vi har tilbage, kunne det overvejes også til rejsende at indgive en fuld terapeutisk kur, normalt over tre dage, preventivt/presumptivt: *preventive/presumptive therapy for travelers* (PTt), f.eks. en uge eller to efter hjemkomsten; ved mistanke om feber uden adgang til diagnose indtages kuren straks, ligesom selvbehandling traditionelt anbefales ved mistanke om malaria trods »prophylakse«. Det skal understreges, at forsøg herpå ikke er gennemført – andet end af forfatteren på ham selv.

Med et stedse mindre armamentarium af midler mod malaria og stigende pris og angst for bivirkninger, kunne det overvejes at reservere malariakemoprophylakse til de rejsende, som har reel størst risiko. Tabel 2 viser klart, at det er rejsende til tropisk Afrika. Andre kunne især rådgives om risiko for og beskyttelse mod andre myggebårne sygdomme som *Arbovirus*, særlig dengue.

Tabel 2. Importerede tilfælde af falciparum malaria dokumenteret fra Afrika vs. Amerika, Asien og Oceanien 1999-2004.

År	Afrika	Kontinent			I alt ikke-Afrika
		Amerika	+ Asien	+ Oceanien	
1999	130	2	6	0	8
2000	122	0	2	2	4
2001	94	1	2	2	5
2002	62	0	0	0	0
2003	44	0	1	0	1
2004	59	1	0	0	1

Udarbejdet på basis af [19].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Mål i sigte

Malariavacciner er i sigte, ikke mindst efter de opmuntrende resultater fra Mocambique i 2004 [11]. Der er nu også solid evidens for, at brugen af insekticidimpregnede myggenet kan reducere sygelighed og dødelighed pga. malaria med 50%, når blot nettene jævnlige re-impregneres.

Desværre mangler de fleste net en indikator for, hvornår insekticidkoncentrationen er under MIC. Af hensyn til de befolkninger, som skal leve i endemiske områder burde der også være en indikator for MRC. Resistens over for de mest effektive og mindst toksiske pyrethribaserede insekticider er allerede opstået. (Mis)brug af insekticider til landbrugsformål er medvirkende [20]. MDG nr. 7, sikre bæredygtigt miljø, indbefatter kontrol af antibiotika og pesticid (mis)brug. Danmark er et foregangsland her – endnu. Langtidsvirkende net, hvor insekticidet er indbygget i nettets tråde, så det ikke udvaskes eller behøver reimprægning, er udviklet af et dansk firma, masseproduceres i Vietnam og anbefales nu af WHO. Et opmuntrende eksempel på globaliseringens muligheder.

Sygdom, ulykker eller vold mod rejsende forebygges generelt bedst ved at forbedre levevilkårene ude som hjemme. MDG nr. 8 er »at udvikle et globalt partnerskab for udvikling«. Rejsemålene er globale, og forebyggelse må ses i en større sammenhæng end rent rejsemedicinsk, nu og 2015.

Korrespondance: Ib Christian Bygbjerg, Afd. for International Sundhed, Bygn. 16, 2., Kommunehospitalet, DK-1014 København K.
E-mail: I.Bygbjerg@pubhealth.ku.dk

Antaget: 27. juli 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Mølbak K, Hartvig A, Bygbjerg IC. Importerede sygdomme. Ugeskr Læger 2005;167:(i trykken).
- WHO issues consensus document on the epidemiology of SARS. Wkly Epidemiol Rec 2003;78:373-5.
- <http://www.un.org/millenniumgoals/>
- UNDP. Human development report 2004. New York: UNDP, 2004.
- Bryce J, el Arifeen S, Pariyo G et al. Reducing child mortality: can public health deliver? Lancet 2003;362:159-64.
- www.polioeradication.org
- Clark HF, Offit PA. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. Pediatr Ann 2004;33:536-43.
- Mølbak K. Overvågning af smitsomme sygdomme 2004. Seksuelt overførbare infektioner. EPI-Nyt. 2005, uge 1.
- Blower S, Bodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. AIDS 2005;19:1-14.
- Graham BS, Mascola JR. Lessons from failure – preparing for future HIV-1 vaccine efficacy trials. J Infect Dis 2005;191:647-9.
- Alonso PL, Scarlal J, Aponte JJ et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1411-20.
- Lau YL. SARS: future research and vaccine. Paediatr Respir Rev 2004;5:300-3.
- Sachs JD. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Genève: WHO, 2001.
- Ritmeijer K, Davidson RN. Médecins Sans Frontières interventions against kala-azar in the Sudan, 1989-2003. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2003; 97:609-13.
- www.tropnet.net
- David KP, Thybo S, Bygbjerg IC. Det kan betale sig! Dansk Selskab for Tropemedicin og International Sundhed. Ugeskr Læger 2005;167:1408.
- MacDonald R. Prioritising neglected diseases related to poverty. BMJ;331:12.
- Massaga JJ, Kitua AY, Lemnge MM et al. Effect of intermittent treatment with amodiaquine on anaemia and malarial fevers in Tanzania: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:1853-60.
- Vestergaard LS, Arendrup MC, Kurtzhals J, Petersen E. Malaria. EPI-Nyt 2005, 2004, 2003, 2002, 2001; Uge 19, 23, 19, 19-20, 21-22.
- Diabate A, Baldet T, Chadre F et al. The role of agricultural use of insecticides in resistance to pyrethroids in Anopheles gambiae s.l. in Burkina Faso. Am J Trop Med Hyg 2002;67:617-22.

Rejsemedicin på internettet

Overlæge Jørgen Eskild Petersen

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Infektionsmedicinsk Afdeling

Internettet er blevet en meget anvendt kilde til informationer for rejsende, læger og sygeplejersker. Den rejsende møder ofte op i konsultationen og har anvendt forskellige søgemaskiner til at finde oplysninger om sundhedsforhold på destinationsstedet og anbefalinger om forskellige vaccinationer, malariaforebyggelse og andre gode råd. Internettet er globalt, og man indsamler oplysninger, der er lagt ud på nettet i forskellige lande, og det kan være svært at skelne mellem hvad der er

relevant, og hvad vi normalt ikke anser for god praksis i Danmark.

Det er så blevet lægens opgave at skabe orden i dette kaos af informationer og forklare, at ikke alt der ligger »på nettet« er rigtigt og lødigt. Der er tidligere publiceret en oversigt over internationale, rejsemedicinske resurser på nettet [1], og denne oversigt tager udgangspunkt i rådgivning af danske rejsende.

Hvordan vælger jeg informationsresurser på nettet?

- Anvend få, autoritative kilder, som du har tillid til, og hvor man ved der er seriøsitet og kompetance bag informationerne.
- Undgå sider, hvor det ikke klart fremgår med navn, hvem der har det faglige ansvar for sidens indhold.