

# Loperamid ordineras alltför sällan vid turist- diarré

## Resultat av enkät till infektionsläkare

JESPER STERNE, ST-läkare  
jesper.sterne@dll.se

läkare; båda infektionskliniken,  
Mälarsjukhuset, Eskilstuna

LARS ROMBO, professor, över-

Turistdiarré brukar definieras som tre eller fler lösa avföringar under ett dygn i kombination med minst ett av symtomen feber, illamående, kräkningar, krampsmärta i buken, tenesmer eller blodig avföring under eller snart efter en utlandsresa. Turistdiarré är den sjukdom som oftast drabbar resenärer [1]. Sjukdomen är sällan allvarlig och oftast självläkande, men den orsakar en betydande sjukfrånvaro. Dessutom drabbas upp till 10 procent av kroniska tarmbesvär som kan pågå i månader eller till och med år efter en genomgången infektion [2]. Turistdiarré kan behandlas med rehydrering, motilitetshämmande medel och antisekretoriska medel samt med antibiotika.

I denna artikel diskuteras effekten och säkerheten hos äldre motilitetshämmande medel och hos loperamid, hur loperamid förskrivs på svenska infektionskliniker i dag och om loperamid bör få en mer framträdande plats i behandlingsrekommendationerna.

### Loperamid

Loperamid är ett peroralt opioidliknande preparat som introducerades i början av 1970-talet. Obetydliga mängder loperamid når systemcirkulationen och en ännu mindre andel penetrerar blod-hjärnbarriären, vilket innebär att en central morfinliknande effekt med centralt medierad tarmmotilitetshämning i princip saknas [5]. Loperamid verkar framför allt sekretionshämmande, dels genom bindning till  $\mu$ -opiatreceptorer i tarmslemhinnan, dels via icke-opiatreceptorberoende mekanismer. I högre dos verkar loperamid motilitetshämmande via  $\mu$ -opiatreceptorer i tarmens myenteriska plexa. Loperamid säljs receptfritt i Sverige och större delen av världen.

Preparatet rekommenderas allmänt av bl a Läkemedelsverket [6] som tidig egenbehandling för resenärer med lindrig till måttlig turistdiarré och har i flera studier visats vara gynnsamt som tillägg till antibiotika även vid turistdiarré med svårare sjukdomsbild [7]. I svenska vårdprogram [8] nämns däremot inte möjligheten att lägga till loperamid till antibiotika.

### Effekt i tarmen

Tarmen omsätter dagligen cirka åtta liter vätska, varav det mesta återupptas. Många tarmpatogener, främst enterotoxinbildande E coli (ETEC) och V cholerae, utsöndrar enterotoxiner som aktiverar enterocyternas aktiva vattentransport via ATP-beroende Na/K-pumpar (sekretorisk diarré). Här har loperamid en direkt antisekretorisk effekt, som inte ses i samma grad i frånvaro av enterotoxin. För andra organismer, tex

Shigella, Campylobacter och Salmonella, är patogenesen anorlunda. Visserligen finns ofta en sekretorisk komponent orsakad av enterotoxin men en mer invasiv bild kan dominera. Mikroorganismen invaderar slemhinnan med inflammation och ulcerationer som följd. Blod och plasma läcker ut i tarm-lumen, vilket drar ut ytterligare vätska i lumen via osmos. Framför allt minskar den totala vätskeåterupptagande förmågan på grund av den utbredda celldöden. Även här verkar loperamid ha viss effekt, sannolikt genom att minska sekretionen hos kvarvarande enterocyter.

### METOD

#### Enkät

100 läkare, slumpvis utvalda från alla infektionskliniker i Sverige, tillfrågades via e-post om de ville vara med i en enkät om loperamidbehandling vid turistdiarré (Fakta 1). I enkäten skissades fem kortfattade patientfall, och läkarna fick svara på hur ofta de brukar ge loperamid i liknande fall. 73 personer svarade. Svaren redovisas i Figur 2.

### Litteraturgenomgång

I vår litteraturgenomgång har vi sökt efter effekt och säkerhet hos loperamid vid behandling av turistdiarré. Söktermerna »loperamide« och »adverse« användes i databasen PubMed, begränsat till vuxna och engelska, vilket gav 116 träffar. Nio av dessa bedömdes vara relevanta för frågeställningen. Vid genomläsning hittades referenser till ytterligare 14 studier och fallrapporter.

### RESULTAT

Referenserna visar tydligt att loperamid minskar symtomen och förkortar sjukdomsdurationen vid turistdiarré. Ingen studie påvisade sämre effekt än placebo eller allvarliga biverkningar av loperamid, men vi fann två studier och tolv fallrapporter om biverkningar, som i översiktsartiklar och behandlingsrekommendationer ofta anges som skäl för försiktighet med loperamid vid turistdiarré.

Ericsson et al har i en översiktsartikel beskrivit säkerheten och effekten hos loperamid som singelbehandling vid akut, ospecifik diarré och turistdiarré [9]. De redovisar fem studier som alla visar att loperamid ger signifikant effektivare symptomlindring vid diarré än difenoxylat eller jodoklorhydroxikinolon plus fankinon eller placebo (en studie), än placebo (en studie), än difenoxylat (två studier) och än vismutsubsalicylat (en studie). Författarna ansåg att loperamid är säkert eftersom de biverkningar som redovisades var av lindrig karaktär och ofta snarare kunde hänföras till sjukdomen än till behandlingen. Den enda allvarliga biverkningen som togs upp var en fallrapport av toxisk megakolon hos en patient med ulcerös kolit, men den personen ingick inte i studierna.

Riddle et al har redogjort för loperamid som tilläggsbehandling till antibiotika vid turistdiarré [10]. De har sammanställt nio studier i en metaanalys och konstaterar att de flesta studier i metaanalysen visade signifikant färre lösa avföring-

### SAMMANFATTAT

**Loperamid** är ett opioidliknande preparat som verkar i tarmen och som i låg dos framför allt är sekretionshämmande.

**En litteraturgenomgång** visar att loperamid är en säker och effektiv behandling vid turistdiarré i doser upp till 8 mg per dag i upp till två dygn, både som singelbehandling och som tillägg till antibiotika.

**Högre doser** påverkar tarmmoti-

liteten med förlängd passagetid, vilket skulle kunna öka exponeringen för patogena intestinala agens.

**En enkät** som skickades ut till 100 slumpvis utvalda svenska infektionsläkare talar för att loperamid förskrivs alltför sällan vid turistdiarré, med onödigt lidande och förlängd sjukdomsduration som följd.

**FAKTA 1. Enkätens utformning.**

**Fem scenarier** presenteras. Efter varje scenario får man frågan: »Skulle denna patient få loperamid av dig?»

**Svarsalternativen** är:

1. Aldrig
2. Sällan
3. Ibland
4. Oftast
5. Alltid

**Scenario 1.** En opåverkad patient med turistdiarré i öppenvård utan feber och utan blod eller slem i avföringen. Normala inflammationsparametrar och elektrolyter.

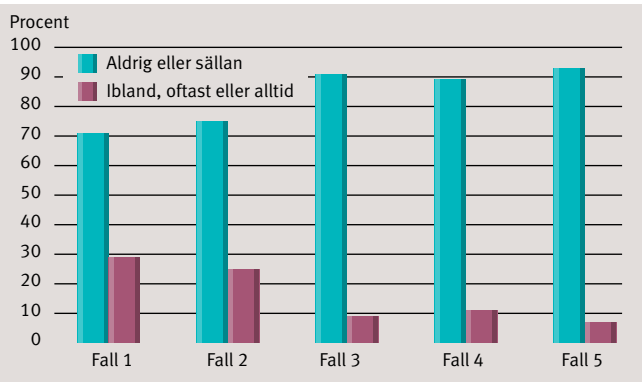
**Scenario 2.** En lätt till måttligt allmänpåverkad patient med turistdiarré i öppenvård utan feber och utan blod eller slem i avföringen. Lätt förhöjda inflammationsparametrar,

normala elektrolyter.

**Scenario 3.** En lätt till måttligt allmänpåverkad patient med turistdiarré i öppenvård med feber och/eller blod eller slem i avföringen. Lätt förhöjda inflammationsparametrar, normala elektrolyter.

**Scenario 4.** En lätt till måttligt allmänpåverkad patient med turistdiarré i slutenvård med feber och/eller blod eller slem i avföringen. Måttligt förhöjda inflammationsparametrar, lätt derangerade elektrolyter.

**Scenario 5.** En måttligt till svårt allmänpåverkad ineliggande patient med turistdiarré med feber och/eller blod eller slem i avföringen. Förhöjda inflammationsparametrar, derangerade elektrolyter.



Figur 1. Enkätsvaren (n=73).

ar och kortare tid till symtomfrihet med loperamid som tillägg till antibiotika än med placebo plus antibiotika. Efter det andra behandlingsdygnet var skillnaden inte längre signifikant. Att skillnaden inte kvarstår senare i förloppet ansåg författarna bero på sjukdomens oftast benigna naturalförlopp och att de som fortfarande har symptom på tredje dygnet oftare hade invasiv sjukdom. De ansåg att tillägg av loperamid kan vara fördelaktigt även vid invasiv sjukdom hos uppegående patienter men rådde då till försiktighet och konstaterade att framtida studier på området är önskvärda. I diskussionsdelen tog de också upp loperamid som singelbehandling för patienter med mindre uttalad sjukdomsbild och rekommenderade tillägg av antibiotika om förbättring inte ses inom tolv timmar. Förstoppning rapporterades i låg frekvens, men inga allvarliga biverkningar rapporterades i någon av studierna.

Vi har funnit sammanlagt åtta fallrapporter [11-16] där det kan finnas skäl att tro att loperamid lett till allvarliga, i något fall dödliga, komplikationer till turistdiarré eller andra bakteriella tarminfektioner. I sex av dessa åtta fall [11-14, 16 fall 2] fick patienterna loperamid i sådana doser, under sådan tid, eller i sådan kombination med andra preparat att man får anta att tarmmotiliteten påverkades. I två fall saknades uppgift om dos och behandlingslängd.

Vidare har vi inte kunnat hitta ett enda fall i litteraturen där en patient med turistdiarré som tagit loperamid i rekommenderad dos för egenbehandling enligt amerikanska riktlinjer (max 8 mg/dygn i max 2 dygn) drabbats av allvarlig biver-

kan eller sjukdomskomplikation, trots att turistdiarré i sig medför en låg men reell risk för allvarliga komplikationer. Som jämförelse kan nämnas att sökning på PubMed med sökorden »Campylobacter« och »toxic megacolon« gav tio fallrapporter av toxisk megacolon till följd av campylobacterenterit, varav endast en av dessa patienter hade tagit loperamid [15].

Ett observandum är att patienter med dysenterisk sjukdomsbild ofta exkluderas från studier om loperamid. Studier på dysenteriska patienter finns dock [7, 17]. Risken för biverkningar med loperamid plus antibiotika var likvärdig med risken när enbart antibiotika användes. Symtomdurationen var också signifikant kortare.

**DISKUSSION**

Vår enkät visar att loperamid sällan används av svenska infektionsläkare vid turistdiarré (Figur 1). Att loperamid har god symtomlindrande och sjukdomsförkortande effekt vid turistdiarré torde vara oomtvistat, men även i de två första fingerade fallen, där risken för allvarlig biverkan borde vara i det närmaste obefintlig, svarar 71 respektive 75 procent att de sällan eller aldrig ger loperamid. Anledningen kan man bara spekulera om. I en del fall anses det kanske inte särskilt viktigt, i andra fall rör det sig förmodligen om (överdriven) försiktighet med tanke på eventuella biverkningar eller tro på att diarrén inte ska hämmas.

**Skäl till att man inte förskriver loperamid**

Det finns en väl underbyggd rutin att avstå från äldre tarmmotilitetshämmande medel vid invasiv tarminfektion [3, 4] men också en ganska utbredd uppfattning om att loperamid är jämförbart med sådana medel. Man trodde länge att loperamid, liksom Lomotil (difenoxylat) och liknande preparat främst verkade genom motilitetshämning. Senare studier har dock visat att så inte är fallet; i lägre doser saknar loperamid nästan helt påverkan på tarmmotiliteten [19].

Ett annat skäl till att många tvekar inför att förskriva loperamid vid turistdiarré kan vara att diarrén av många ses som en del av försvaret mot den främmande organismen, och att den därmed inte bör hämmas. Vi anser dock att bakterietoxinutlöst sekretorisk diarré mer sannolikt är bakteriens medel att underlätta spridning till nya värdar. Ett exempel är kolera, där diarrévolymerna upp mot 20 liter per dygn knappast kan ses gynna värden. Flera olika enterotoxiner, deras målreceptorer, intracellulära signalvägar och slutligen effekten på enterocyternas vatten- och elektrolyttransport är väl beskrivna [18], och att det skulle röra sig om en av världens försvarsmekanismer mot tarmpatogenen i fråga ter sig mycket osannolikt.

Inte heller vid mer enteroinvasiv sjukdom är det lätt att tolka någon del av patogenesen bakom diarréerna som ett värdförsvaret. En toxinmedierad sekretorisk komponent finns ofta även här, men den dominerande orsaken syns snarare vara epitelskadan, med vätskeläckage och dåligt upptag från lumen som följd.

**Dosering**

Vid turistdiarré har loperamid i låg dos god antisekretorisk effekt, och i de doser som internationellt rekommenderas för egenbehandling (max 8 mg dagligen i 2 dygn) är påverkan på tarmmotiliteten minimal. I högre dos (>12 mg) är loperamid tarmmotilitetshämmande [19], vilket ökar vätskeåterupptaget ytterligare genom längre exponeringstid mot tarmslem-

**»Inte heller vid mer enteroinvasiv sjukdom är det lätt att tolka någon del av patogenesen bakom diarréerna som ett värdförsvaret.«**

»Vi rekommenderar att vuxna patienter, även de med feber, behandlas med lågdos loperamid ...«

hinnan vid både sekretorisk och inflammatorisk diarré. Dock ökas även tarmslemhinnans exponering för mikroorganismen och dess toxiner, vilket man åtminstone teoretiskt vill undvika.

Om loperamid doseras så att man begränsar sig till den antisekretoriska effekten finns det ingenting i litteraturen som tyder på att detta skulle vara riskfyllt. Noteras bör dock att den rekommenderade maxdosen för egenbehandling i Sverige är 16 mg/dygn i 2 dygn, alltså högre än de amerikanska rekommendationerna. Vid förskrivning gäller samma dos enligt Fass men utan begränsning vid 2 dygn. Vid dessa doser och behandlingslängder riskerar man tarmmotilitetspåverkan, och allvarliga biverkningar finns beskrivna.

**Alternativ dosering**

Ett av de vanligaste skälen till att patienter med turistdiarré behöver läggas in på sjukhus är intorkning. Ofta vet patienterna att de borde dricka mer men vill inte på grund av illamående och gastrokolisk reflex. Möjligen kunde man få patienter att dricka mer om de visste att vätskan de dricker faktiskt

minskar diarréerna. Baserat på farmakologiska studier där koksaltlösning med olika koncentrationer av loperamid infunderats direkt i ventrikeln [20] skulle ett alternativ till gängse dosering (4 mg laddningsdos och därefter 2 mg efter varje lös avföring) kunna vara att rekommendera patienterna att blanda 2 mg loperamidmixtur i varje liter vätska och dricka rikligt. Vi har svårt att se några risker med detta förfarande, men kliniska studier saknas.

**SLUTSATS**

Vi anser att loperamid är säkert och effektivt vid turistdiarré. Vi rekommenderar att vuxna patienter, även de med feber, behandlas med lågdos loperamid, i lindrigare fall som singelbehandling och i fall med allvarligare sjukdomsbild och blodiga diarréer som tillägg till antibiotika. Dosen 8 mg/dygn ska inte överskridas, och oavsett svårighetsgrad finns det knappast anledning att behandla längre än två dygn.

Vid misstänkt eller verifierad klostridieassocierad diarré anses loperamid olämpligt. Hänsyn bör också tas till om patienten står på andra potentiellt tarmmotilitetshämmande medel.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**LÄS MER** Engelsk sammanfattning [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

**REFERENSER**

<p>1. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, et al. Health problems after travel to developing countries. <i>J Infect Dis.</i> 1987;156:84-91.</p> <p>2. Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, et al. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2004;99(9):1774-8.</p> <p>3. DuPont HL, Hornick RB. Adverse effect of lomotil therapy in shigellosis. <i>JAMA.</i> 1973;226(13):1525-8.</p> <p>4. Nolan CM, Johnson KE, Coyle MB, et al. <i>Campylobacter jejuni</i> enteritis: efficacy of antimicrobial and antimotility drugs. <i>Am J Gastroenterol.</i> 1983;78(10):621-6.</p> <p>5. Niemegeers CJE, Colpaert FC, Awouters FHL. Pharmacology and antidiarrheal effect of loperamide. <i>Drug Dev Res.</i> 1981;1:1-20.</p> <p>6. Ahlqvist-Rastad J, Aust-Kettis A, Beermann B, et al. Behandling av infektiösa diarré sjukdomar. Upp-</p>	<p>sala: Läkemedelsverket; 1998.</p> <p>7. Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P, et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. <i>Ann Intern Med.</i> 1993;118(8):582-6.</p> <p>8. Svenungsson B, Aust-Kettis A, Jertborn M, et al. Regionalt vårdprogram Akuta tarminfektioner hos vuxna. Stockholm: Stockholms läns landsting; 2006.</p> <p>9. Ericsson CD, Johnson PC. Safety and efficacy of loperamide. <i>Am J Med.</i> 1990;88(6A):10-4.</p> <p>10. Riddle MS, Arnold S, Tribble DR. Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Infect Dis.</i> 2008;47(8):1007-14.</p> <p>11. Katz JP, Sturmann KM. Appendicitis associated with loperamide hydrochloride abuse. <i>Ann Pharmacother.</i> 1993;27(3):369-70.</p> <p>12. Olm M, Gonzalez FJ, Garcia-Val-</p>	<p>decasas JC, et al. Necrotising colitis with perforation in diarrhoic patients treated with loperamide. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 1991;40(4):415-6.</p> <p>13. McGregor A, Brown M, Thway K, et al. Fulminant amoebic colitis following loperamide use. <i>J Travel Med.</i> 2007;14(1):61-2.</p> <p>14. Eronen M, Putkonen H, Hallikainen T, et al. Lethal gastroenteritis associated with clozapine and loperamide. <i>Am J Psychiatry.</i> 2003;160(12):2242-3.</p> <p>15. Schneider A, Rünzi M, Peitgen K, et al. <i>Campylobacter jejuni</i>-induced severe colitis - a rare cause of toxic megacolon. <i>Z Gastroenterol.</i> 2000;38(4):307-9.</p> <p>16. Caumes E, Ménégau F, Hoang C, et al. From travelers' diarrhea to abdominal surgery: report of three cases. <i>J Travel Med.</i> 2004;11(2):117-9.</p> <p>17. Ericsson CD, DuPont HL, Okhuysen PC, et al. Loperamide plus</p>	<p>azithromycin more effectively treats travelers' diarrhea in Mexico than azithromycin alone. <i>J Travel Med.</i> 2007;14(5):312-9.</p> <p>18. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Vol 1. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1218-22.</p> <p>19. Awouters F, Megens A, Verlinden M, et al. Loperamide. Survey of studies on mechanism of its anti-diarrheal activity. <i>Dig Dis Sci.</i> 1993;38(6):977-95.</p> <p>20. Press AG, Ewe K, Schmidt J, et al. Effect of loperamide on jejunal electrolyte and water transport, prostaglandin E2-induced secretion and intestinal transit time in man. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 1991;41(3):239-43.</p>
---	---	--	---

**Vi bevakar dina jobbintressen**

Beställ vår bevakningstjänst så mejlar vi jobben som passar just dig!  
Gå in på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

Utmanande saklig

**Läkartidningen**