

Diarrhoe bei Reiserückkehrern

«Cook it, boil it, peel it or forget it»

Ungefähr 600 000 Schweizer reisen jährlich in asiatische Länder, 400 000 in afrikanische Länder und 300 000 nach Südamerika. Diese hohe Reisetätigkeit führt auch immer häufiger zu Infektionskrankheiten mit Ursprung in diesen Ländern welche sich häufig jedoch erst nach der Reiserückkehr manifestieren. Zudem führt auch die zunehmende Migration mit Flüchtlingswellen zur häufiger werdenden Herausforderung, «exotische» Infektionserkrankungen zu erkennen und adäquat zu behandeln.

Unter den Reise-Infektionskrankheiten nehmen die gastrointestinalen Infektionen mit Abstand den ersten Platz ein (1,2) vor fieberhaften Erkrankungen und Hauterkrankungen (Dermatosen). Symptome treten meist innerhalb der ersten Reiseweche auf und sind innerhalb von 1–7 Tagen spontan rückläufig. Diarrhö ist eines der häufigsten Symptome bei Reisenden und Reiserückkehrern und betrifft schätzungsweise 20–50% aller Reisenden in Länder welche soziökonomisch schlechter gestellt sind als die Schweiz. Wiederum 10% dieser Erkrankten sind behandlungsbedürftig. Regionen mit den höchsten Durchfallraten bei zurückgekehrten Personen sind Südasiens, Südamerika und Afrika südlich der Sahara. Ursache ist in bis zu 90% der Fälle eine Infektion mit dem enterotoxischen Bakterium *E. coli* (ETEC) als häufigstem Erreger. Weiterhin sind enteroinvasive *E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonellen* und *Shigellen* häufig. Viren und Parasiten treten mit maximal 10% deutlich seltener als Durchfallerreger auf. Letztere sind insbesondere bei persistierendem Durchfall oder Beginn des Durchfalls nach Tropenrückkehr als Ursache der Diarrhoe zu erwägen. Bei Reiserückkehrern mit Durchfall und Fieber sollte auch immer an Malaria oder Dengue gedacht werden. Die häufigsten Protozoen sind auch hier *G. lamblia*, *E. histolytica*, *Cyclospora* und *Isospora*. Helminthen sind selten nachweisbar (*Schistosomen*, *Strongyloides*, *Trichuris trichiura*). Die Klinik, Diagnose und Evaluation, Behandlung, Mikrobiologie, Epidemiologie und Prävention der Reisediarrhoe sollen in diesem Artikel beschrieben werden.

Definition Diarrhoe

Die Diarrhoe des Reiserückkehrers wird definiert als Diarrhoe welche bei Reiserückkehrern aus soziökonomisch schwächeren Ländern während des Aufenthaltes oder bis zu 10 Tage nach der Rückkehr auftritt. Sie wird häufig klassifiziert in eine klassische Form (3 oder mehr unformte Stuhlgänge innerhalb 24 h mit mindestens einem der Symptome: Nausea, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Fieber, Blut im Stuhl), moderat (ein oder zwei unformte Stühle in 24 h plus eines der o.g. Symptome) oder mild (1–2 unformte Stühle ohne andere Symptome) (3).

Die Diagnose Diarrhoe wird allgemein definiert durch zu häufigen Stuhlgang (über 3 Stühle/d), zu flüssigen Stuhlgang oder eine zu grosse Menge von Stuhl (300 g/d) wobei letzteres Kriterium in der Praxis schwierig zu quantifizieren ist. Bei individuell sehr unterschiedlichen Stuhlgewohnheiten wird eine Frequenz von drei-



Dr. med. Mathias Dolder
Zürich



Dr. med. Martin Wilhelmi
Zürich

mal täglich bis zweimal wöchentlich noch als normal angesehen. Abweichungen hiervon mit erhöhter Stuhlfrequenz und Stuhlmenge müssen dann als Diarrhoe definiert werden. Abzugrenzen von echter Diarrhoe wäre die «falsche» (paradoxe) Diarrhoe (zu häufige, flüssige, aber nicht voluminöse Stuhlentleerungen, wie z.B. bei kolorektaler Stenose), ein Pseudodurchfall (zu häufige Stühle, die vorwiegend normal geformt sind, wie z.B. bei Proktitis), sowie eine Stuhlinkontinenz. Weiterhin kann unterschieden werden zwischen akutem (<2 Wochen), persistierendem (2–4 Wochen) und chronischem Durchfall (>4 Wochen), wobei die Übergänge fließend sind. Jeder chronische Durchfall beginnt mit einer akuten Phase.

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit ist entzündlicher versus nicht-entzündlicher Durchfall. Diese anamnestische Unterscheidung gibt Hinweise auf die Pathogenese, was wiederum zur Eingrenzung des Erregerspektrums hilfreich sein kann. Der entzündliche Durchfall (Synonym: Dysenterie-Syndrom, invasiv-zytotoxischer Durchfall) entsteht durch eine Zerstörung der Darmmukosa durch invasive oder zytokinproduzierende Erreger mit konsekutiver Entzündungsreaktion und Flüssigkeitsaustritt ins Darmlumen. Betroffen sind vor allem das Kolon und der distale Dünndarm. Der entzündliche Durchfall präsentiert sich klinisch mit eher wenig-voluminösen, blutig-schleimigen (geleeartigen) bis eitrigen Stuhlgängen, Schmerzen im Unterbauch, häufig begleitet von Tenesmen und Fieber, jedoch selten Erbrechen. Hilfreich ist hier in der Diagnostik die Bestimmung des Calprotectinwertes im Stuhl. Calprotectin ist ein Leukozyten-Protein und entsprechend bei entzündlichem Durchfall im Stuhl erhöht. Die Bestimmung von Fäkal-Leukozyten wird aufgrund der geringen Sensitivität kaum mehr verwendet. Für den entzündlichen Durchfall sind am häufigsten *Campylobacter jejuni*, enteritische *Salmonellen*, *Shigellen* und *Yersinien* (Pseudoappendizitis, Ileitis), aber auch enteroinvasive *E. coli*, *Clostridium difficile* und *E. histolytica* verantwortlich.

Beim nicht-entzündlichen Durchfall (Synonym: Cholera-Syndrom, nicht-invasiver Durchfall) stimulieren bakterielle Exotoxine die Sekretion von Ionen und Wasser ins Darmlumen ohne Schädigung

der Darmmukosa. Meist ist der Dünndarm befallen. Klinisch zeigt sich dies mit voluminösen und wässrigen Stühlen, häufig begleitet von Erbrechen und Oberbauchschmerzen oder von periumbilikal lokalisierten Schmerzen. Weniger typisch ist das Auftreten von Fieber, Tenesmen oder Blutbeimengungen. Der nicht-entzündliche Durchfall wird häufig durch enterotoxinogene E. coli, Noroviren, Rotaviren, G. lamblia (Steatorrhoe), Cryptosporidien und Vibrio cholerae wie auch Nahrungsmittelintoxikationen (Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens, Bacillus cereus) hervorgerufen.

Klinische Manifestationen

Die klinische Symptomatik ist abhängig von der mikrobiologischen Ätiologie. Die klassische Reisediarrhoe ausgelöst meist durch enterotoxische E.coli (ETEC) führt meist zu abdominellen Krämpfen (77%), Malaise und meist plötzlichem Einsetzen von wässriger Diarrhoe (86%). Selten tritt Übelkeit und Erbrechen hinzu (20%). Typischerweise bestehen keine Symptome einer Colitis mit Blut oder Eiter im Stuhl. Niedriggradiges Fieber kann auftreten (11%) (4). Selten führen die Beschwerden zur Notwendigkeit der Bettruhe. Bei Infektionen mit Campylobacter jejuni und Shigella spp. treten dieselben Beschwerden auf, es können jedoch zusätzlich Symptome einer Colitis mit Fieber, Tenesmen, abdominellen Krämpfen und blutigen Stühlen auftreten. Luftaufstossen und andere Symptome des oberen GI-Traktes treten häufig bei Infektionen mit Giardia auf. Starke wässrige Durchfälle sind charakteristisch für Cholera, Cryptosporidien und Cyclospora cayetanensis Infektionen. Mikrosporidien manifestieren sich häufig mit intermittierender Diarrhoe und intestinaler Gasbildung/Blähungen.

Zeitlich treten die meisten Episoden von Reisediarrhoe zwischen 4 und 14 Tagen nach der Ankunft im Zielland auf (5) können jedoch bei sehr hoher Bakterienkonzentration auch deutlich früher auftreten. Die Erkrankung ist fast immer selbstlimitierend mit einer Symptombdauer von 5–14 Tagen (6). Selten bestehen Symptome über eine Woche oder bis zu einem Monat. Chronische Beschwerden können nach Ablauf einer Infektion als postinfektiöses Reizdarmsyndrom im Anschluss an eine akute, meist bakterielle Durchfallerkrankung – in bis zu 4–32% auftreten.

Ursachen akuter und chronischer Diarrhoe

Akuter Durchfall (Dauer <2 Wochen) ist meist infektiös bedingt; hauptsächliche Erreger sind Viren und Bakterien, seltener Parasiten und nicht-infektiöse Ursachen (Tab. 1). Beim akuten Durchfall muss auch eine Genese infolge mit der Nahrung aufgenommener bakterieller Exotoxine erwogen werden (Nahrungsmittelintoxikation); sie dauert jedoch selten länger als einen Tag an.

Beim chronischen Durchfall (Dauer >4 Wochen) liegen die häufigsten Ursachen jedoch meist im nicht-infektiösen Bereich, insbesondere Reizdarmbeschwerden (IBS), entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa), Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamenten-Nebenwirkung, ischämische Kolitis, Neoplasien und andere. Infektiöse Ursachen sind hierbei selten und wenige: Protozoen wie Giardia lamblia und Entamoeba histolytica sind am häufigsten, seltener sind Helminthen, Schistosomen und Strongyloides, oder langandauernde bakterielle Infektionen mit Yersinia enterocolitica, Mycobacterium tuberculosis oder Tropheryma whipplei. Bei chronischen Diarrhoen muss meistens eine endoskopische Abklärung bzw. gastroenterologische Beurteilung erfolgen. Häufigste Gründe für eine länger

TAB. 1		Häufigkeit von Erregern welche eine Reisediarrhoe auslösen
Agens*		Häufigkeit in %**
Bakterien		50–75
	Escherichia coli (enterotoxisch)	10–45
	E. coli (enteroaggregativ)	5–35
	Campylobacter	5–25
	Salmonellen	0–15
	Shigellen	0–15
	Andere	0–5
Viren		0–20
	Norovirus	0–10
	Rotavirus	0–5
Parasiten		0–10
	Giardia intestinalis	0–5
	Cryptosporidium spp.	0–5
	Cyclospora cayetanensis	<1
	Entamoeba histolytica	<1
Akute Lebensmittelvergiftung		0–5
Kein Pathogen identifiziert		10–50

* Koinfektion mit anderen Erregern in 10 bis 15% aller Fälle
 ** Frequenz variiert nach Reiseziel, örtlichen Gegebenheiten und Jahreszeit

dauernde Diarrhoe (1–4 Wochen ohne Entzündung) ist eine post-enteritische Laktoseintoleranz, ein durch den Infekt getriggertes Reizdarmsyndrom (v.a. durch Campylobacter und Salmonellen) oder schlicht eine Verschiebung des Gleichgewichtes im intestinalen Mikrobiom.

Immunsuppression

Bei immunsupprimierten Patienten können die üblichen Durchfallerreger einen prolongierten oder chronischen Durchfall hervorrufen. Beim immunsupprimierten Patienten mit chronischem Durchfall muss neben den häufigen Infektionsmöglichkeiten weitergehend noch an folgende spezielle Erreger gedacht werden: Aeromonas (nosokomialer Durchfall von Schwerkranken), Plesiomonas, nicht-tuberkulöse Mykobakterien, Cryptosporidien, Cyclospora cayetanensis, Isospora belli, Strongyloides, Microsporidien, oder CMV.

Risiko von Infektionen nach geographischer Verteilung

Die Gesamt-Inzidenz für Reisediarrhoe liegt ungefähr bei 10–40%. Das Risiko variiert jedoch beträchtlich je nach Reiseziel (7,8). Da die Hauptinfektionsquellen Nahrungsmittel und Wasser darstellen, sind die hygienischen Standards des besuchten Landes entscheidend für das Infektionsrisiko. Gewürze in Nahrungsmitteln oder auch die Klimaveränderung führen nicht zur Reisediarrhoe, Veränderungen der Ernährung, des Klimas oder auch Stress durch Reisen können jedoch Durchfallsymptome verschlimmern. Das höchste Risiko (>20%) für die Reisediarrhoe findet sich in Süd- und Südostasien, Afrika (ohne Südafrika), Süd- und Zentralamerika sowie Mexiko. Ein moderates Risiko (10–20%) findet sich auf den karibischen Inseln, Südafrika, Zentral- und Ostasien (mit China und Russland), Osteuropa und der mittlere Osten. Ein niedriges Risiko

(<10%) findet sich in Nord- und Westeuropa, Australien und Neuseeland, USA, Canada, Singapore und Japan.

Das weltweit höchste Risiko für Reisende an Diarrhoe zu erkranken findet sich in Indien, Nepal und West-Zentralafrika. Dieses Risiko variiert mit der Jahreszeit d.h. steigt an umso wärmer und feuchter das Klima ist (9, 10).

Erreger der Reisediarrhoe

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der identifizierten Erreger bei Patienten mit Reisediarrhoe.

Bei bis zu 50% kann kein Erreger identifiziert werden. Obgleich diese Verteilung die Häufigkeit weltweit widerspiegelt existiert eine geographische Variation. Zum Beispiel finden sich in Südostasien *Campylobacter* spp. als häufigster Durchfallerreger (bis zu 30%) und non-Cholera Vibrionen zu den sehr seltenen Ursachen (11). Reisende welche eine Malariaphylaxe oder andere Antibiotika einnehmen können gelegentlich eine Infektion mit *Clostridium difficile* und hiermit assoziiert Diarrhoe entwickeln, dies ist jedoch kein häufiger Grund für die Reisediarrhoe.

Bakterien: Bakterien sind der häufigste Grund für Diarrhoe bei Reiserückkehrern. ETEC, EAEC, *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni* und Shigellen sind hierbei am häufigsten (5). Seltener treten Infektionen mit *Vibrio* spp., *Aeromonas hydrophila*, und *Plesiomonas shigelloides* auf. Auch Infektionen mit mehr als einem Bakterium sind möglich. Differenzialdiagnostisch hilft die Art der Diarrhoe weiter: Ist der Stuhl blutig serös, kann man auf EHEC, Shigellen, ggf. auch *Campylobacter* schließen. Statistisch gesehen muss am ehesten bei Reiserückkehrern aus Indien und Pakistan auch mit Typhus gerechnet werden, bei Reisenden aus Nordafrika (Ägypten, Tunesien, Marokko) mit Shigellosen (Bakterien-Ruhr).

Viren: Viren können ebenfalls Diarrhoe bei Reiserückkehrern auslösen und sind durch einen typischen Verlauf charakterisiert: akuter, evtl. fieberhafter Brechdurchfall für zwei bis drei Tage, der rasch wieder abklingt. Rotavirus ist hierbei der häufigste Erreger und ist für 9% der Fälle verantwortlich (5). Auch der Norovirus ist als Durchfallursache unter Reisenden bekannt. Seltener sind Astroviren.

Parasiten: Obgleich Parasiten deutlich seltener der Grund für Diarrhoe bei Reiserückkehrern sind können *C. parvum*, *microsporidia*, und *Isospora belli* sowie *G. lamblia* und *Cyclospora cayetanensis*, Diarrhoe hervorrufen (12). Typischerweise weisen Oberbauchbeschwerden (Krämpfe) mit leichten Durchfällen oder auch bei fehlenden Durchfällen auf *Giardia lamblia* hin. Lamblien verursachen bis zu 10% aller Durchfallerkrankungen in den gemäßigten Breiten und 20% in den Tropen. Die Infektion erfolgt über das Trinkwasser. Es tritt meist akuter Durchfall auf (wässrig), Bauchschmerzen (oft Oberbauch) für wenige Tage. In bis zu 50% der Fälle entstehen chronische Durchfälle mit Malabsorption, zunehmender Schwäche (monatelang!). Bei Kindern treten evtl. deswegen Entwicklungsverzögerungen auf. Symptomfreie Träger sind nicht selten.

Weltweit wichtigster parasitärer Enteritis-Erreger (nach Malaria und Schistosomiasis die dritthäufigste Todesursache durch Parasitenerkrankungen) ist *Entamoeba histolytica*. Es finden sich klinisch milde Durchfälle bis zu akuter Kolitis mit blutigen, wässrigen Stühlen. Die Kolitis kann auch bis zu Monaten anhalten und eine Colitis ulcerosa imitieren (Biopsie!). Gefürchtet ist die invasive Amoebiasis welche zu Komplikation wie Leberabszessen, Ruptur von Abszessen mit akutem Abdomen führen kann. Bei unklaren gastrointestinalen

Beschwerden mit Reiseanamnese ist daher auch eine Stuhluntersuchung auf *E. histolytica* sinnvoll.

Andere Parasiten wie *Ascaris lumbricoides* oder *Strongyloides stercoralis* sind gewöhnlich nicht mit Durchfall assoziiert. Ein Viertel der Weltbevölkerung ist mit Helminthen infestiert. Bei Reiserückkehrern mit unklaren intestinalen Beschwerden ist daher auch eine (ggf. wiederholte) Untersuchung des (möglichst frischen) Stuhls auf Wurmeier angezeigt. Bei der Therapie von Würmern muss unbedingt auf den korrekten Behandlungsablauf geachtet werden, da sich bei unvollständiger Behandlung die Würmer (insbesondere *Ascaris*) lediglich zusammenrollen, aber nicht abgehen und dann die Gefahr eines Ileus besteht. Ausserdem werden die Wanderstadien von *Ascaris* durch die Therapie nicht erfasst und es können Nachschübe auftreten. Korrekt ist die zweimalige Behandlung in 14-tägigem Abstand.

Diagnose und Evaluation

Die Diagnose einer Reisediarrhoe wird gestellt bei einem Patienten mit ungeformtem Stuhlgang, welcher während oder kurz nach der Rückkehr einer Auslandsreise aufgetreten ist. Die Diagnose ist daher typischerweise eine Selbstdiagnose. Eine ausführliche Anamnese mit Fragen nach Beschwerden/Symptomen, Reisedauer, Reiseland/-länder, Beginn der Symptome, Art des Reisens, Süswasserkontakt, Umgebungsanamnese, Sexualverhalten, Nahrungsmittel usw. stellt die wichtigste erste Evaluation dar. Weiterhin sind durch eine gute Ernährungsanamnese mögliche Assoziationen des Durchfalls mit Nahrungsmitteln zu erfragen. Bekannt ist die Assoziation von Eierspeisen mit Salmonellen; Geflügel mit Salmonellen und *Campylobacter*; unpasteurisierter Milch oder Fruchtsäften mit Salmonellen, *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia* und *E. coli* 0157; von Wasser und Salat mit *Giardia*, Amöben, *E. coli* und Shigellen; sowie von Muscheln oder Meeresfrüchten mit *V. cholerae*. Bei der Nahrungsmittelintoxikation mit *B. cereus*, *S. aureus* und *C. perfringens* ist vor allem der kurze zeitliche Abstand zwischen Beginn der Symptomatik und der eingenommenen Speise (innerhalb 12–24 Stunden) wegweisend. Schwangere Frauen haben bei Verzehr von Fleischprodukten oder unpasteurisierten Milchprodukten, welche mit *Listeria monocytogenes* kontaminiert sind, ein stark erhöhtes Risiko an einer Listeriose zu erkranken.

Klinisch sollte v.a. auf den Allgemeinzustand, Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer Dehydrierung, geachtet werden. Weiterhin wichtig sind natürlich Fragen nach Vorerkrankungen, Immunsuppression, Impfungen oder anderen prophylaktischen Massnahmen. Nach dieser Evaluation kann entschieden werden ob weitere diagnostische Massnahmen notwendig sind.

Stuhlkulturen

Für Patienten welche medizinische Hilfe suchen nach der Rückkehr von ihrer Reise ist die Bestimmung des auslösenden Keims meist nicht notwendig, da die Behandlung meist symptomatisch ist, unabhängig vom Erreger. Weiterhin sind Stuhlkulturen oft nicht zielführend auch da ETEC und enteroaggregative *E.coli* nicht von nicht-pathogenen *E.coli* unterschieden werden können. Auch Viruspartikel können in Stuhlkulturen nicht nachgewiesen werden. Trotzdem können bestimmte Symptome oder Angaben der Anamnese spezifische mikrobiologische Abklärungen notwendig machen um eine gezielte Therapie einzuleiten. Schlüsselfragen sind hierbei Stuhlvolumen, Stuhlcharakteristik, Schmerzlokalisierung sowie das

Vorhandensein von Tenesmen, Erbrechen und Fieber. Bei Vorhandensein von Fieber und kolitischen Symptomen (blutiger Stuhlgang, abdominelle Krämpfe) sollten Stuhlkulturen angelegt werden v.a. um Campylobacter und Shigellen-Infektionen auszuschließen. Weiterhin kann auf EHEC und Shiga-Toxin getestet werden. Bei Patienten mit vorwiegend Symptomen des oberen GI-Traktes (Blähungen, Gas, Übelkeit) ist eine Stuhluntersuchung für Giardia lamblia, Cyclospora und Isospora häufig zielführend.

Weiterhin ist der Reiseplan des Patienten zu berücksichtigen bei der Entscheidung ob Stuhlkulturen abgenommen werden, z.B. sollte bei Reisen nach Nepal auf G. lamblia getestet werden, da dieser Erreger dort sehr häufig vorkommt. Weiterhin sollten Reisende welche Antibiotika prophylaktisch eingenommen haben bei persistierender Diarrhoe auf Clostridium difficile getestet werden.

Bei Patienten, welche klinisch unter einer systemischen Infektion leiden, sollten Blutkulturen zum Ausschluss von Salmonella spp. inkl. Salmonella typhi durchgeführt werden.

Differentialdiagnosen

Bei Vorliegen einer chronischen Diarrhoe (>4 Wochen) müssen immer auch Differentialdiagnosen zur infektiösen Diarrhoe erwogen und allenfalls abgeklärt werden. Auch bei Vorliegen von «red flags» wie Alter (>70 j.), Immunsuppression (medikamentös, krankheitsbedingt), vorbestehende Erkrankungen (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, künstliche Herzklappen, Diabetes mellitus etc.), Angestellte in Lebensmittelbetrieben, vorausgehende Antibiotikatherapie muss in der Regel weiter abgeklärt werden. Neben der grossen Anzahl von Differentialdiagnosen bei Diarrhoe müssen beim Reiserückkehrer auch systemische Infektionen wie HIV, Influenza, Dengue Fieber und Malaria ausgeschlossen werden. Auch Nahrungsmittelvergiftungen (z.B. Pilzvergiftungen u.a.) müssen hier eventuell diskutiert werden. Neu eingesetzte Medikamente können auch eine Ursache der Diarrhoe darstellen.

Labor-Diagnostik

Neben Blut- und Stuhlkulturen sind mikroskopische Analysen, ELISA-Tests und PCR-Analysen des Stuhls erhältlich (z.B. Multiplex PCR). Mit Letzterem können v.a. Bakterien (Salmonella, Shigella/Enteroinvasive E.coli (EIEC), Campylobacter, Yersinia, Vibrio cholerae, EHEC, ETEC, Clostridium diff. Toxin, Viren (Rotavirus A, Adenovirus 40/41, Norovirus) und Parasiten (Giardia lamblia, Entamoeba hist., Cryptosporidium) nachgewiesen werden. Die Kosten belaufen sich auf 180 Franken. Insbesondere bei Infektionen mit Shigellen scheint die Multiplex PCR der Stuhlkultur in Sensitivität und Spezifität überlegen (13). Auch die Testresultate werden mit der Multiplex PCR deutlich schneller dargestellt (5 h vs. 48 h bei der Stuhlkultur).

Als Material wird eine Stuhlprobe benötigt normalerweise ohne besondere Versandbedingungen. Bei V.a. Parasiten sollte Stuhl dreimalig in speziellem Medium eingesandt werden, bei V.a. Helminthenbefall sollten min. dreimalig Wurmeier im Stuhl (frühestens nach 6–8 Wochen nachweisbar) durchgeführt werden. Bei V.a. Lamblieninfektionen können gastroscopisch Duodenalsekret bzw. Duodenalbiopsien gewonnen werden. Bei V.a. Clostridien muss das Clostridien Toxin im Stuhl gesucht werden. Serologische Diagnostik ist speziellen Fragestellungen vorenthalten. Laboranalysen mit Blutbild (Frage nach Anämie, Linksverschiebung, Eosinophilie u.a.), Elektrolyten, Nierenfunktion u.a. sind eher in Fällen mit schwerer klinischer Symptomatik empfohlen.

TAB. 2 Empirische Antibiotikatherapie bei Reisediarrhoe		
Medikament	Dosis Erwachsene	Pädiatrische Dosis
Norfloxacin	400 mg zweimal pro Tag über 3 Tage	Nicht empfohlen
Ciprofloxacin	500 mg zweimal pro Tag über 3 Tage	20 bis 30 mg/kg pro Tag in zwei Dosen für 3 Tage; max. Dosis 300 mg
Oflaxacin	200 mg zweimal pro Tag über 3 Tage	7.5 mg/kg alle 12 h für 3 Tage; max. Dosis 200 mg
Lefloxacin	500 mg einmal pro Tag für 3 Tage	10 mg/kg einmal pro Tag für 3 Tage; max. Dosis 500 mg
Azithromycin	1000 mg Einzeldosis	10 mg/kg einmalig (single dose); max. Dosis 1000 mg
Rifaxamin	200 mg dreimal pro Tag für 3 Tage	≥12 Jahre: 200 mg dreimal täglich für bis zu 3 Tage
Schwangere und Kinder vorzugsweise Azithromycin, Asienreisende vorzugsweise Azithromycin bei zunehmenden Resistenzen gegen Ciprofloxacin		

Therapie

Rehydratation: Die Therapie richtet sich vor allem nach der Schwere des Flüssigkeitsmangels. Die meisten Fälle von Diarrhoe bei Reiserückkehrern sind selbstlimitierend innerhalb von 3-5 Tagen. Flüssigkeitssubstitution ist die wichtigste Massnahme. Als Faustregel für den Reisenden kann die Frequenz der Miktion und die Farbe des Urins herangezogen werden. Solange eine regelmäßige Miktion erfolgt ist der Volumenmangel in der Regel nicht gravierend, bei seltener Miktion und Dunkelfärbung des Urins muss die Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. In schweren Fällen sollten orale Rehydrierungslösungen eingesetzt werden, welche Elektrolyte ersetzen. Neben kommerziell erhältlichen Lösungen kann hier auch eine Mischung aus 1/2 Teelöffel Salz, 1/2 Teelöffel Natron und 4 Teelöffel Zucker auf einen Liter Wasser eingesetzt werden.

Ernährung: Eine Empfehlung zur Ernährung oder ob ein kurzfristiges Fasten hilfreich ist, kann nicht gegeben werden, da hier keine evidenzbasierten Studien existieren. Eine kurze Fastenperiode oder eine Reduktion auf fettarme, leichte Kost kann individuell hilfreich sein. Eine vorübergehende Laktosekarenz kann hilfreich sein, da v.a. Infektionen des Dünndarms, welche zur Abflachung von Duodenalzotten und damit Verlust der Laktase (hier v.a. Infektionen mit Giardia lamblia) führen, zu einer vorübergehenden Laktoseintoleranz führen können.

Motilitätshemmende Medikamente: Motilitätshemmende Medikamente wie z.B. Loperamid (z.B. Imodium®) sind meist gut verträglich und wirksam (Senkung der Stuhlfrequenz und Diarrhoeadauer um bis zu 80% durch Hemmung der Peristaltik und antisekretorischer Wirkung). Bei blutigen Stühlen und Fieber sind diese Medikamente jedoch kritisch zu diskutieren. Shigellen-Infektionen können z.B. verschlimmert werden (14). Bei febrilen und dysenterischen Durchfällen sollte Loperamid nur in Kombination mit einem geeigneten Antibiotikum eingesetzt werden. Nicht verabreichen sollte man Loperamid bei Verdacht auf eine Infektion mit enterohämorrhagischen E. coli da – v.a. in Kombination mit Antibiotika – die Gefahr eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) wächst. Bei Auftreten von abdominalen Schmerzen müssen diese Medikamente gestoppt werden. Auch bei Kindern unter 2 Jahren, einer Persistenz der Symptomatik von mehr als 48 Stunden sowie Verdacht auf eine Infektion mit Clostridium difficile sollte Loperamid (Imodium®) sistiert werden.

Eine **empirische antimikrobielle Therapie** ist selten erforderlich, kann jedoch die Dauer der Durchfallerkrankung verkürzen. Bei schwerer Diarrhoe (über 4 flüssige Stühle/d), Fieber, Blut oder Eiter im Stuhl können Antibiotika eingesetzt werden (Tab. 2):

Prinzipiell sind **Fluorquinolone (z. B. Ciproxin 2x500 mg/d über drei Tage)** die erste Wahl und sind wirksam gegen die meisten ETEC Stämme, gegen *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae* und andere (15, 16).

Für Reisende nach Asien ist jedoch **Azithromycin (Einmaldosis 1000 mg)** besser geeignet da Resistenzen gegen Fluorquinolone zunehmen v.a. bei *C. jejuni* Stämmen in Südostasien (17). Auch für Schwangere und Kinder wird Azithromycin bevorzugt. Das Medikament scheint v.a. bei zunehmenden Resistenzen gegen Fluorquinolone in Südostasien wirksam zu sein. Weiterhin wird es bei Schwangeren und Kindern empfohlen. Selten tritt Nausea als Nebenwirkung auf.

Rifaximin (200 mg dreimal/d über drei Tage) ist ein nicht-resorbierbares Rifamycin und wirkt bei Reisediarrhoe gegen nichtinvasive Stämme von *E. coli*. Es bestehen jedoch Resistenzen z. B. gegen *Campylobacter* spp. Der Einsatz bei invasiver Diarrhoe ist nicht etabliert. Rifaximin wird als Reserve empfohlen wenn Fluorquinolone oder Azithromycin nicht verfügbar oder nicht einsetzbar sind.

Bismuth – Bismuth Salicylate kann als symptomatische Therapie eingesetzt werden, ist jedoch aufgrund hoher benötigter Dosen, Nebenwirkungen wie z. B. Tinnitus und möglicher Salicylat-Toxizität nur selten empfohlen. Die empfohlene Dosis ist 4–5 x 200–300 mg/Tag über 2 Tage.

Probiotika werden oft bei Patienten mit infektiöser Diarrhoe eingesetzt, obgleich die Studienlage uneinheitlich ist. Die Versprechen der Produkthersteller (z. B. «Stärkung des Immunsystems» u.a.) sind hierbei teilweise unzulässig. Einige Probiotika zeigten jedoch in mehreren Studien eine leichte Verkürzung der Durchfalldauer. Wenn Probiotika eingesetzt werden sollten sie Stämme von *Lactobacillus GG* (z. B. in «LGG» oder in «Aktifit»-Joghurts von Emmi) oder *Saccharomyces boulardii* (z. B. Perenterol, Florosan) enthalten. Weiterhin zeigten auch *Enterococcus faecium* SF68 (Bioflorin), *Bacillus clausii*, *Streptococcus thermophilus*, *L. delbueckii* und *L. acidophilus* Wirkung in mehreren Studien. Der Einsatz von Probiotika bei schwer kranken Patienten (z. B. schwere Pankreatitis) oder unter immunsuppressiven Therapien kann potentiell die Mortalität jedoch erhöhen!

Persistierende Diarrhoe — Diarrhoe länger als 14 Tage dauernd und ohne Besserung auf eine antibiotische Therapie besteht meist aufgrund seltener Erreger oder einer Resistenz. Am häufigsten finden sich bei diesen Patienten Infektionen mit *Giardia* spp (28%), *Campylobacter* spp (13%), *Entamoeba histolytica* (13%), *Shigella* spp (6%), und *Strongyloides* (6%). *Cyclospora*, *Isospora*, *Cryptosporidium*, und *microsporidia* sind weitere mögliche Ursachen die wahrscheinlich wegen der schwierigen Nachweisbarkeit unterschätzt werden (18). Nach Antibiotikaeinnahme muss immer auch *C. difficile* als mögliche Ursache gesehen werden.

Für diese Patienten ist eine Identifikation des auslösenden Erregers und gezielte Therapie die wichtigste Massnahme. Neben Stuhlkulturen und Multiplex PCR sollten hier Stuhluntersuchungen auf Wurmeier und Parasiten durchgeführt werden. Spezielle Färbetechniken können weiterhin bestimmte Organismen wie z. B. *Cryptosporidium parvum*, *microsporidia*, *Cyclospora*, und *Isospora* nachweisen. Weiterhin müssen Differentialdiagnosen zur infektiösen Diarrhoe überprüft werden (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, tropische Sprue und viele andere), häufig erfolgt hier eine gastroenterologische Abklärung. In einigen Fällen kann ein **postinfektiöses Reizdarmsyndrom** die Ursache der persistierenden Diarrhoe sein. Dies kann einer bakteriellen, parasitären oder viralen Infektion folgen. Die Inzidenz beträgt hier bis zu 10% und das Risiko nach einer Infektion ein postinfektiöses Reizdarmsyndrom zu erleiden ist bis zu sechsfach erhöht. Risikofaktoren sind ein jüngeres Alter, verlängertes Fieber, längere Dauer der Infektion, Angststörungen und Depressionen (19).

Prophylaxe

Hygiene: «Boil it, peel it, cook it or forget it» ist die immer noch gültige Regel, um eine Infektion über kontaminierte Lebensmittel oder Trinkwasser zu vermeiden. Insbesondere gehört hierzu in Risikoländern kein Leitungswasser zu trinken und keine Eiswürfel im Getränk zu konsumieren. In sehr kritischen Fällen sollte auch die Zahnhygiene mit Wasser aus Flaschen durchgeführt werden. Neben dem Händewaschen vor und nach dem Essen sollte auch bei der Auswahl z.B. «street-food» gemieden werden, da hier eine hygienisch korrekte Aufbewahrung von Lebensmitteln oft nicht gewährleistet ist. Gemüse und Obst sollte geschält oder gekocht sein. Alle Lebensmittel sollten ausreichend erhitzt sein. Bei z. B. Trekkingtouren können Entkeimungstabletten sinnvoll sein.

Probiotika: Probiotika wie v.a. *Lactobacillus rhamnosus* (z. B. *Lactobacillus GG*, «LGG») können die Inzidenz des Auftretens der Reisediarrhoe verringern. Dies konnte in einer guten randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen werden (20). Für andere Laktobazillen-Stämme konnte dieser Effekt jedoch nicht nachgewiesen werden.

Impfungen: Neben allgemein empfohlenen Impfungen bestehen bzgl. Diarrhoe-Erkrankungen heute lediglich zwei Empfehlungen: Impfung gegen *Salmonella typhi* und gegen Cholera in bestimmten Fällen. Die Impfung gegen Abdominaltyphus wird nur empfohlen bei Reisen in Hochrisikogebiete (v.a. Westafrika, Nordafrika, Südamerika [v.a. Peru], Südasiens), Reisen in Entwicklungsländer mit schlechter Verpflegungshygiene abseits der Touristenrouten oder Aufenthalt von über einem Monat in Entwicklungsländern. In der Schweiz wird bei immunkompetenten Personen eine Impfung mit dem Schluckimpfstoff Vivotif® Berna empfohlen. Dieser Impfstoff verleiht nach 3–4 Einzeldosen im Abstand von 2 Tagen einen Schutz um 50%. Cholera trifft hauptsächlich arme Menschen in den sog. Entwicklungsländern, die keine ausreichenden Systeme zur Aufbe-

Internet-Websites mit weiteren Informationen

www.safetravel.ch

www.osir.ch

www.tropeninstitut.ch, kostenpflichtiges Telefon 0900 57 51 31

Impfzentrum Zürich 044 634 51 51 (Tonband)

Gelbfieberimpfstellen:

www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/01070/index.html?lang=de

EDA: Reisehinweisen/Warnungen und Auslandvertretungen:

www.eda.admin.ch/eda/de/home/vertretungen-und-reisehinweise.html

Centers for Disease Control (USA) www.cdc.gov/travel/index.htm

WHO www.who.int/ith

UK Department of Health <https://www.gov.uk/browse/abroad/travel-abroad>

www.fit-for-travel.de

International Society of Travel Medicine: www.istm.org

reinigung von Trinkwasser haben. Für Touristen ist die Cholera-gefahr sehr gering. Die Impfpflicht ist beschränkt auf Hochrisikosituationen, z. B. bei humanitären Einsätzen in einem Flüchtlingslager mit Cholera. Wenn gleichzeitig eine Typhusimpfung indiziert ist, soll deren erste Dosis zusammen mit der Choleraimpfung eingenommen werden. Die Choleraimpfung besteht aus 2 Dosen des oralen, inaktivierten Impfstoffs (Dukoral®), und soll mindestens 2 Wochen vor Reiseantritt beendet sein. Gegen Infektionen mit *Vibrio cholerae*, welche nicht dem Serovar 01 angehören – gehäuft auf dem indischen Subkontinent – bietet aktuell kein Impfstoff Schutz.

Dr. med. Mathias Dolder

Dr. med. Martin Wilhelmi

Fachärzte FMH Gastroenterologie, Hepatologie und Innere Medizin
Central-Praxis Gastroenterologie
Weinbergstrasse 26, 8001 Zürich
central-praxis@hin.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ **Literatur**

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Greenwood Z, Black J, Weld L, et al. Gastrointestinal infection among international travelers globally. *J Travel Med* 2008; 15:221.
2. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA* 2015; 313:71.
3. von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P, et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 2000; 356:133.
4. Soonawala D, Vlot JA, Visser LG. Inconvenience due to travelers' diarrhea: a prospective follow-up study. *BMC Infect Dis* 2011; 11:322.
5. Steffen R, Collard F, Tornieporth N, et al. Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. *JAMA* 1999; 281:811.
6. Carpenter CC, Greenough WB, Pierce NF. Oral-rehydration therapy--the role of polymeric substrates. *N Engl J Med* 1988; 319:1346.
7. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis* 1995; 21:536.
8. Murray BE. Resistance of *Shigella*, *Salmonella*, and other selected enteric pathogens to antimicrobial agents. *Rev Infect Dis* 1986; 8 Suppl 2:S172.
9. Murray BE, Mathewson JJ, DuPont HL, et al. Emergence of resistant fecal *Escherichia coli* in travelers not taking prophylactic antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:515.
10. DuPont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 328:1821.
11. Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. The underused simple solution. *N Engl J Med* 1990; 323:891.

Take-Home Message

- ◆ 20 bis 60% der international Reisenden erkranken an einer Diarrhoe. Die klassische Reisediarrhoe ist selbstlimitierend mit einer Symptombdauer von einem bis zu fünf Tagen. Die häufigsten Erreger sind Bakterien (v.a. enterotoxische *Escherichia coli* (ETEC) mit geographischer Variation, z. B. Dominanz von *Campylobacter* in Südostasien)
- ◆ Die Diagnose wird meistens durch den Reisenden selbst gestellt. Eine mikrobiologische Diagnostik ist meist nicht nötig und sollte Patienten mit schwerer Erkrankung, Fieber, Colitis, protrahiertem Verlauf, vorheriger Antibiotikaeinnahme oder v.a. Beschwerden des oberen GI Traktes (DD Giardiasis) vorenthalten bleiben
- ◆ Die Therapie besteht v.a. in einer ausreichenden Rehydrierung. Bei leichten Durchfällen kann z. B. Loperamid die Symptome lindern. Schwerere Durchfälle können kurzfristig mit Antibiotika behandelt werden, hier v.a. Fluorquinolone (z. B. Ciproxin) oder Azithromycin. Hierdurch wird bei sensiblen Erregern die Dauer der Beschwerden verkürzt
- ◆ Bei protrahierten Symptomen (über 14 Tage) ist häufig eine erweiterte Diagnostik bzw. gastroenterologische Vorstellung empfohlen
- ◆ Die wichtigste Prophylaxe ist die Nahrungsmittelhygiene (Cook it, boil it, peel it or forget it). Probiotisch können Lactobacillen (z. B. LGG) eingesetzt werden. Impfungen sind nur für Hochrisikopatienten oder in bestimmten Situationen eine Cholera- und Typhus-Impfung empfohlen

12. Huang DB, Awasthi M, Le BM, et al. The role of diet in the treatment of travelers' diarrhea: a pilot study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:468.
13. Mengelle C, Mansuy JM, Prere MF et al. Simultaneous detection of gastrointestinal pathogens with a multiplex Luminex-based molecular assay in stool samples from diarrhoeic patients. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 458-465.
14. 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. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1007.
15. Steffen R. Epidemiologic studies of travelers' diarrhea, severe gastrointestinal infections, and cholera. *Rev Infect Dis* 1986; 8 Suppl 2:S122.
16. From the Centers for Disease Control. Cholera--international travel, 1992. *JAMA* 1992; 268:1648.
17. Taylor DN, Sanchez JL, Candler W, et al. Treatment of travelers' diarrhea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1991; 114:731.
18. Ross AG, Olds GR, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. *N Engl J Med* 2013; 368:1817.
19. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. AU Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK, SO Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(4):535.
20. Efficacy of Lactobacillus GG as a Diarrheal Preventive in Travelers. AU Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M SO J Travel Med. 1997;4(1):41.