DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 40, S. 73; Ausgabe 10 / 2006

Durchfälle bei Reisenden und Reiserückkehrern: Prophylaxe und Therapie

Zusammenfassung: Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei infektiöser Diarrhö ist – unabhängig von der Ursache – die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Eine chronische infektiöse Diarrhö muss nach gründlicher Klärung der Ursache (manchmal unter Einbeziehen endoskopischer Verfahren) zielgerichtet behandelt werden. Die Ursachen hierfür sind bei Immungeschwächten vielfältig, bei Immunkompetenten ist die häufigste Ursache eine Infektion mit Giardia lamblia. Bei Patienten, die mit Fieber und Diarrhö aus den Tropen zurückkehren, muss auch eine Malaria-Diagnostik durchgeführt werden, da Diarrhö auch ein führendes Symptom der Malaria sein kann. Übermäßiger und nicht sachgerechter Einsatz von Antibiotika hat in den letzten Jahren die Resistenzbildung der Erreger gefördert. Bei vielen Infektionen des Intestinaltrakts nützen Antibiotika nichts, im Gegenteil, sie können den Verlauf verschlimmern (wie z.B. bei enterohämorrhagischen E. coli, EHEC) oder zu neuen Erkrankungen führen (z.B. Antibiotika-assoziierte Diarrhö in Form der Pseudomembranösen Kolitis). Die beste Prophylaxe der Reisediarrhö ist nach wie vor eine penible Nahrungsmittelhygiene. Neuere Impfstoffe gegen besondere Formen der Reisediarrhö erscheinen vielversprechend.

Einleitung: Durchfälle nach Reisen in Entwicklungsländer oder in die Tropen gehören zu den häufigsten Symptomen mit denen sich Patienten in einem Tropeninstitut in Deutschland vorstellen (1). Man rechnet bei ca. 20-50% aller Reisenden aus Industrieländern in Entwicklungsländer mit Diarrhö (2); 5-10% entwickeln sogar die typischen Symptome der Dysenterie, wie Fieber, Schüttelfrost und blutige Stühle (3, 4). Grundsätzlich ist zwischen chronischen (drei oder mehr wässrige Stühle pro Tag länger als vier Wochen) und akuten (drei oder mehr wässrige Stühle pro Tag kürzer als vier Wochen) Durchfallerkrankungen zu unterscheiden, weil als Ursache ganz andere Erreger in Frage kommen. In der Regel ist die Reisediarrhö selbstlimitierend und dauert drei bis fünf Tage (5). Ob im Gefolge einer Reisediarrhö häufiger Reizdarm-Syndrome („Colon irritabile") auftreten, ist nicht belegt. Dies ist aber eher unwahrscheinlich. Nur für infektiöse Durchfallerkrankungen durch Campylobacter und Salmonellen ist eine Assoziation mit dem Reizdarm-Syndrom nachgewiesen (6, 7), nicht aber für die durch E. coli induzierten. Die chronische infektiöse Durchfallerkrankung kommt meist bei immungeschwächten Patienten und nur manchmal auch bei Immunkompetenten nach Aufenthalt in subtropischen oder tropischen Ländern vor. Der häufigste Erreger ist Giardia lamblia (8).

Reisediarrhö: Akute Diarrhö ist eines der häufigsten Symptome, die bei Auslandsreisenden vorkommen. Zwischen dem 3.-9. Reisetag tritt sie bei ca. 40% aller Fernreisenden auf, die so genannte Reisediarrhö. Akute Diarrhöen können aber auch noch nach Auslandsaufenthalten auftreten oder wenige Tage fortbestehen. Bei diesen Infektionen reicht in der Regel eine orale

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Flüssigkeitssubstitution aus. Eine weitere Diagnostik oder spezielle Therapie ist meist nicht erforderlich.

Spektrum und Häufigkeit der Erreger:Das Erregerspektrum der akuten infektiösen Diarrhö auf und nach Reisen unterscheidet sich je nach Region (Industrieländer oder Entwicklungsländer). Es reicht von der Lebensmittelintoxikation durch bakterielle Toxine über enteropathogene Viren und Enterotoxin-produzierende E. coli (enterotoxische E. coli = ETEC; 26%), Shigellen (4%), Salmonellen (4%), Campylobacter (selten) bis hin zu Protozoen (sehr selten), wie Giardia lamblia (13). Allerdings ist die Ursache häufig (74%) nicht zu fassen. Der Import von Cholera ist eine Rarität und auch das Risiko, Typhus abdominalis mitzubringen, ist sehr gering (1:30000-1:50000). Letztere Erkrankung beginnt auch meist ohne Diarrhö (10). In Tab. 1 sind die Erreger nach Häufigkeit sortiert.

Prophylaxe: Zur Prophylaxe der Reisediarrhö gibt es prinzipiell fünf Ansätze: 1. Nahrungsmittelhygiene, 2. nicht-antibiotische Optionen 3. Antibiotika 4. Probiotika und 5. Impfungen.

1. Am besten schützt eine penible Nahrungsmittelhygiene (Cook it, boil it, peel it or forget it), die aber meist nicht eingehalten wird (14). Besonders problematisch sind Getränke. Es sollte darauf geachtet werden, dass nur gekochtes oder in Flaschen abgefülltes oder mit Kohlensäure versetztes Wasser getrunken wird. Das Wasser sollte mindestens eine Minute lang gekocht werden (in Höhen > 2000 m mindestens drei Minuten), damit die häufigsten Durchfallerreger abgetötet werden. Da auch in Flaschen abgefülltes Wasser als Quelle für Ausbrüche von Durchfallerkrankungen in Portugal und Mexiko nachgewiesen wurde (15, 16), sollte darauf geachtet werden, dass zumindest die Flaschen korrekt versiegelt sind.

2. Von den nicht-antibiotischen Optionen wird in USA am häufigsten Bismutsubsalicylat (Pepto-Bismol®, viermal 2 Tabl. à 262 mg oder viermal 30 ml jeweils mit der Mahlzeit) eingesetzt. Diese Substanz hat eine milde antimikrobielle, antisekretorische und antiinflammatorische Wirkung (20-22). Bismutsubsalicylat reduziert die ”Attack rate” der Reisediarrhö bei dieser Anwendung von 40% auf 14% verglichen mit Plazebo (23, 24). Diese Substanz ist in den USA, nicht aber in Deutschland erhältlich und muss gegebenenfalls von der Apotheke importiert werden. Ob das bei uns erhältliche basische Bismutnitrat (Angass®) bei dieser Indikation eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Pepto-Bismol® hat, ist nicht vergleichend geprüft. Für die Reisediarrhö ist es in Deutschland nicht zugelassen. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) dieser Bismutverbindungen kommt es zur Schwarzfärbung der Zunge und des Stuhls. Darüber hinaus kann milder Tinnitus auftreten.

3. Eine antibiotische Prophylaxe ist nur für bestimmte Hochrisikopatienten empfehlenswert. Bei Patienten mit AIDS, aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung, insulinpflichtigem Diabetes mellitus, schwerer Herzerkrankung oder Patienten, die Protonenpumpenhemmer einnehmen müssen (Patienten, die mit Protonenpumpenhemmern behandelt werden, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Salmonellose zu erkranken, da die Magensäure eine natürliche Barriere für Salmonellen und andere enteropathogene Bakterien darstellt) und die nicht vermeiden können, in die Tropen zu reisen (bei Aufenthalten 3 Wochen), kann eine antibiotische Prophylaxe sinnvoll sein. Als wirksam erwies sich zweimal 500 mg/d Ciprofloxacin oder zweimal 200 mg/d Rifaximin (ein neues, gering resorbierbares Antibiotikum, das nur in Italien und den USA zugelassen ist; 17, 18). Als UAW von

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Ciprofloxacin ist mit neurologischen und psychiatrischen Störungen, Hauterscheinungen und intestinalen Beschwerden bis hin zur Antibiotika-assoziierten Diarrhö zu rechnen. Unter Rifaximin können Kopfschmerzen und intestinale Beschwerden auftreten. Andere, früher häufig eingesetzte antibiotische Substanzen, wie z.B. Doxycyclin oder Sulfonamide, verlieren bei dieser Indikation wegen zunehmender Resistenz an Bedeutung (19).

4. Bisherige Studien mit Probiotika zur Prophylaxe der Reisediarrhö brachten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Es wurde eine Reduktion mit einer Streubreite von 0% bis 47% mitgeteilt (25-27). Daher ist ihr Einsatz für die Prophylaxe der Reisediarrhö äußerst fragwürdig.

5. Impfstoffe wären eine elegante Methode, Reisediarrhöen zu vermeiden. Ein auf der B-Untereinheit des Choleratoxins beruhender Impfstoff schützt offensichtlich auch vor Diarrhöen, die durch andere Erreger verursacht werden. Dies scheint auf Homologien zwischen der B-Untereinheit des Choleratoxins und anderen Enterotoxinen zu beruhen. Die Weiterentwicklung eines solchen Impfstoffs führte zu einer erfolgreichen Anwendung bei finnischen Touristen, die nach Marokko reisten (28). Die Ergebnisse dieser Studie konnten bei Mexiko-Reisenden bestätigt werden. Der Impfstoff zeigte eine Protektion von 50% (29). Kürzlich wurde von einem Expertengremium empfohlen (30), dass bei den oben genannten Risikogruppen vor Reisen in die Tropen durch spezialisierte Zentren geprüft werden sollte, ob eine Impfung mit dem Cholera-/ETEC-Schluckimpfstoff (Dukoral®) zum Schutze vor Reisediarrhö sinnvoll ist (für diese Indikation hat der Impfstoff zwar in der Schweiz eine Zulassung, nicht aber in Deutschland und Österreich).

Therapie:Die Reisediarrhö ist eine selbstlimitierende Erkrankung. Wie bei anderen akuten infektiösen Diarrhöen ist auch hier die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution die wichtigste therapeutische Maßnahme. Besonders anfällig für Dehydratation sind Kinder, Schwangere und ältere Menschen. Bei milder Diarrhö können die Flüssigkeits- und Mineralverluste durch kohlensäurehaltige Getränke, Salzstangen und Suppen etc. ausgeglichen werden. Eine spezielle Diät hat keinen Stellenwert in der Behandlung der infektiösen Diarrhö (31). Bei schweren Verlaufsformen kann zur oralen Flüssigkeitssubstitution die von der WHO empfohlene orale Rehydratationslösung verwendet werden (z.B. Elotrans®: 3,5 g Natriumchlorid, 2,5 g Natriumzitrat, 1,5 g Kaliumchlorid, 20 g Glukose ad 1 Liter abgekochtes Wasser). Sie kann als Trockenpulver in der Reiseapotheke mitgenommen werden. Motilitätshemmer, z.B. Loperamid, sollten nicht generell und vor allem nicht bei Fieber und blutigen Stühlen (Dysenterie) eingesetzt werden (32). Die Anwendung sollte auch auf 48 Stunden begrenzt werden. Als weiteres Medikament zur Verkürzung der Reisediarrhö kommt noch Bismutsubsalicylat in Frage. Aktivkohle wird zwar häufig eingesetzt, ihre Wirksamkeit ist jedoch nicht belegt.

Die meisten bakteriellen Durchfallerkrankungen bei Immunkompetenten bedürfen keiner antibiotischen Therapie (11; s. Tab. 2), wenn sie nicht mit Fieber und/oder blutigen Durchfällen verlaufen. Zurzeit wird diskutiert, ob ältere Menschen (> 65 Jahre) mit Samonelleninfektion und Arteriosklerose doch antibiotisch behandelt werden sollten, da es im Rahmen einer Bakteriämie zur Absiedlung in den geschädigten Gefäßwänden mit Ausbildung mykotischer Aneurysmen kommen kann (in USA so empfohlen). Bei Infektionen mit Campylobacter ist besonders auf die Resistenzlage zu achten. In Berlin sind ca. 40% der isolierten Stämme Ciprofloxacin-resistent (12).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Eine antibiotische Therapie kann die Dauer der Symptome (Diarrhö, abdominelle Krämpfe) bei Reisediarrhö in einigen Fällen von 50-95 Stunden (unbehandelt) auf 16-30 Stunden (behandelt) verkürzen, wenn der Erreger auf das Antibiotikum sensibel ist (33-35). Wegen der potenziell gefährlichen UAW sollten Antibiotika allerdings nur bei besonders schwerer Erkrankung, Fieber und/oder blutigem Durchfall, möglichst nach bakteriologischer Diagnostik genommen werden. Die Wirksamkeit der Antibiotika hat sich in den letzten Jahren wegen Resistenzentwicklungen verändert. Früher waren Sulfonamide Mittel der ersten Wahl, heute sind es Fluorochinolone, wie Ciprofloxacin. Nur in Nepal, wo Infektionen mit Cyclospora während der Sommermonate eine Rolle spielen, können Sulfonamide noch erfolgreich eingesetzt werden (s. Tab. 5). Ein weiteres Antibiotikum für die Therapie der Reisediarrhö ist das oben erwähnte und in Deutschland nicht zugelassene Rifaximin. Es wird nicht aus dem Darm resorbiert und ist daher relativ nebenwirkungsarm.

Verläuft die Erkrankung mit Fieber und/oder blutigen Durchfällen, sollte eine bakteriologische Untersuchung des Stuhls, gegebenenfalls eine Endoskopie und eine gezielte Therapie erfolgen. Es kann sich um schwere Shigellen-, Campylobacter- oder Amöbeninfektionen handeln (s. Tab. 1). In diesen Fällen ist eine die Darmmotilität hemmende Therapie, wie z.B. mit Loperamid, kontraindiziert. Wichtig ist außerdem, dass bei Patienten, die mit Fieber und Diarrhö aus den Tropen zurückkehren, unbedingt eine Malaria-Untersuchung durchgeführt wird, denn in einer Studie aus dem Tropeninstitut in München gaben immerhin 13% der Patienten, bei denen schließlich Malaria diagnostiziert wurde, Diarrhö als führendes Symptom an (9).

Einige Gesichtspunkte zur Selbsttherapie für Reisende, die in entlegenen tropischen Ländern nicht sofort einen Arzt konsultieren können, sind in Tab. 3 zusammengefasst. Eine Selbsttherapie bei Reisediarrhö sollte nur kurze Zeit durchgeführt werden. Als Medikamente für die Reiseapotheke kommen in Betracht: Elotrans®, Loperamid, Bismutsubsalicylat, und als Antibiotikum Ciprofloxacin, Azithromycin oder (wenn verfügbar) Rifaximin.

Chronische infektiöse Diarrhöen: Als Ursache chronischer Durchfallerkrankungen kommt eine Reihe auch nicht-infektiver Ursachen in Frage. In jedem Fall ist eine ausführliche Diagnostik, die auch endoskopische Verfahren einschließen kann, indiziert. Das Spektrum chronischer infektiöser Diarrhöen unterscheidet sich von dem der akuten Diarrhöen (s. Tab. 4). Die häufigste Ursache chronischer Diarrhöen nach Fernreisen ist eine Infektion mit Giardia lamblia (8). Zur Diagnostik dieser Infektion sind Stuhluntersuchungen nötig (mikroskopischer Nachweis bzw. hochsensitiver Fluoreszenztest); eine obere Endoskopie bringt keinen zusätzlichen Gewinn (8). Bei Patienten mit chronischer Diarrhö nach Tropenaufenthalt, bei denen kein Erregernachweis gelingt und bei denen endoskopisch gewonnene Duodenumbiopsien eine Zottenatrophie ergeben, sollte man an eine tropische Sprue denken. Diese Krankheit wird zwar selten von Touristen importiert, kann aber sehr schwer verlaufen. Ist die Diagnose gestellt, führt eine adäquate Behandlung fast immer zum Erfolg (Tab. 5).

Therapie: Im Gegensatz zur akuten Diarrhö ist bei der chronischen infektiösen Diarrhö fast immer eine spezielle Therapie notwendig, die jedoch erst nach entsprechender Diagnostik beginnen kann. Die Therapie der chronischen infektiösen Diarrhöen ist in Tab. 5 zusammengefasst.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Literatur

1. Harms, G., et al.: Dtsch. Med. Wochenschr. 2002, 127, 1748. Link zur Quelle
2. Gorbach, S.L., et al.: JAMA 1985, **253** , 2700.Link zur Quelle
3. Cobelens, F.G., et al.: Trop. Med. Int. Health 1988, **3**, 896.Link zur Quelle
4. Sanchez, J.L., et al.: Am. J. Trop. Med. Hyg. 1988, **58**, 299. Link zur Quelle
5. Steffen, R., et al.: JAMA 1983, **249**, 1176. Link zur Quelle
6. Spiller, R.C.: Gastroenterology 2003, **124**, 1662. Link zur Quelle
7. Spiller, R.C., et al.: Gut 2000, **47**, 804.Link zur Quelle
8. Wahnschaffe, U., et al.: Scand. J. Gastroenterol. 2006 im Druck.
9. Jelinek, T., et al.: J. Travel Med. 1994, **1**, 199. Link zur Quelle
10. Kunkel, J., et al.: Internist 2006, **47 Suppl. 1**, S49. Link zur Quelle
11. Schneider, T., und Zeitz, M: Internist 2000, **41**, 1302. Link zur Quelle
12. Luber, P., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2003, **47**, 3825. Link zur Quelle
13. Paredes, P., et al.: J. Travel Med. 2000, **7**, 15. Link zur Quelle
14. Kozicki, M. et al.: Int. J. Epidemiol. 1985, **14**, 169. Link zur Quelle
15. Blake, P.A., et al.: Am. J. Epidemiol. 1977, **105**, 344. Link zur Quelle
16. Gonzalez-Cortes, A., et al.: Am. J. Public Health 1982, **72**, 844. Link zur Quelle
17. Robins, G. W., und Wellington, K.: Drugs 2005, **65**, 1697. Link zur Quelle
18. AMB 2005, **39**, 75. Link zur Quelle
19. Hoge, C.W., et al.: Clin. Infect. Dis. 1998, **26**, 341. Link zur Quelle
20. Cornick, N.A., et al.: Rev. Infect. Dis. 1990, **12 Suppl. 1**, S9. Link zur Quelle
21. Ericsson, C.D., et al.: Rev. Infect. Dis.1990, **12 Suppl. 1**, S16. Link zur Quelle
22. Gorbach, S.L.: Gastroenterology 1990, **99**, 863. Link zur Quelle
23. DuPont, H.L., et al.: JAMA 1987, **257**, 1347. Link zur Quelle
24. Steffen, R., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1986, **29**, 625. Link zur Quelle
25. Hilton, E., et al.: J. Travel. Med. 1997, **4**, 41. Link zur Quelle
26. Oksanen, P.J., et al.: Ann. Med. 1990, **22**, 53. Link zur Quelle
27. Scarpignato, C., und Rampal, P.: Chemotherapy 1995, **41 Suppl. 1**, 48. Link zur Quelle
28. Peltola, H., et al.: Lancet 1991, **338**, 1285. Link zur Quelle
29. Agents and Chemotherapy 2002, San Diego, California.
30. Weinke, T., et al.: Dtsch. Med. Wochenschr. 2006, **131**, 1660. Link zur Quelle
31. Huang, D.B., et al.: Clin. Infect. Dis. 2004, **39**, 468. Link zur Quelle
32. DuPont H.L., und Hornick, R.B.: JAMA 1973, **226**, 1525. Link zur Quelle
33. de Bruyn, G., et al.: Cochrane Database Syt. Rev. 2000, **3**, CD002242.
34. DuPont, H.L., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1992, **36**, 87. Link zur Quelle
35. DuPont, H.L., et al.: N. Engl. J. Med. 1982, **307**, 841. Link zur Quelle
36. Blessmann, J., und Tannich, E.: N. Engl. J. Med. 2002, **347**, 1384. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 5
Diagnostik und Therapie der chronischen infektiösen Diarrhöen

Erkrankung	Diagnose	Therapie
Morbus Whipple (Tropheryma whipplei)	PAS-Färbung in der Histologie der tiefen Duodenalbiopsie	Ceftriaxon 1x 2 g i.v. o. Meropenem 3 x 1 g i.v. für 2 Wochen, danach Co-trimoxazol (160/800 mg) 2 x/d oral für 1 Jahr
Giardia lamblia	3 x Stuhluntersuchung (direkter mikroskopischer Nachweis oder Immunfluoreszenztest)	Metronidazol 2 g/d für 3 Tage oder 3 x 400 g/d für 5-7 Tage; Tinidazol 2 g/d für 2 Tage oder 1 g/d für 5 Tage
Entamoeba histolytica	3 x Stuhluntersuchung (direkter mikroskopischer Nachweis oder PCR)	Metronidazol 3 x 800 mg/d für 10 Tage, im Anschluss: Diloxanid furoat 3 x 500 mg/d für 10 Tage oder Paromomycin 2 x 1 g/d für 10 Tage (36)
Cyclospora cayetanensis, Isospora belli	3 x Stuhluntersuchung (direkter mikroskopischer Nachweis oder Immunfluoreszenztest)	Co-trimoxazol (160/800 mg) 2 x/d für 7 Tage (Cyclospora) bzw. 4 x/d für 10 Tage, gefolgt von 2 x/d für 21 Tage (Isospora belli)
HIV	HIV-Test = Antikörpernachweis) im Serum (ELISA, Immunoblot) oder im Heparinblut PCR (Genom-Nachweis)	Hochaktive antiretrovirale (Kombinations-) Therapie (HAART)
Tropische Sprue	Ausschlussdiagnose; Zottenatrophie in der Histologie der tiefen Duodenalbiopsie	Doxycyclin 200 mg/d für 6 Monate und Folsäure 5 mg/d für 6 Monate

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.