

Diarrhoestudie bei österreichischen Reiserückkehrern – Epidemiologie, Ätiologie und Kosten-Analysen

F. F. Reinthaler¹, G. Feierl¹, Gabriele Klem¹, G. Ruckebauer¹, Brigitte Santner¹,
Doris Stünzner¹, H. Friedl², Sabine Haselbacher¹, E. Marth¹

Einleitung Die Diarrhoe ist die häufigste Erkrankung bei Personen aus industrialisierten Ländern, die in tropische oder subtropische Regionen reisen. Durchschnittlich treten pro Jahr über 360.000 Steirer eine Urlaubsreise außerhalb Österreichs an (15), davon rund 120.000 in nordeuropäische Länder sowie Nordamerika. Von den restlichen 240.000 reisen über 86% ins südliche Europa, rund 9% nach Asien (inkl. Türkei), und nur 3% nach Lateinamerika sowie 2,4% nach Afrika (Tab. 1).

Die vorliegende Studie umfaßt mikrobiologische Stuhluntersuchungen von vorwiegend steirischen Reisenden, die mit einer Durchfallerkrankung aus dem südlichen Europa, Asien, Afrika oder Lateinamerika zurückkehrten. Ziele dieser Studie waren einerseits die Ermittlung von epidemiologischen Daten über die Durchfallerkrankungen bei Fernreisenden und andererseits Kosten-Analysen im Zusammenhang mit der Durchführung der koproscopisch-mikrobiologischen Untersuchungen sowie die daraus resultierenden Fragestellungen zur Therapie. Um ein möglichst hohes Ausmaß an Erregerisolierungen zu erhalten, wurden die Stuhlproben unabhängig vom Anforderungsprofil des Einsenders in vier verschiedenen Laboratorien (Bakteriologie, Virologie, Parasitologie und chemisches Labor) untersucht. Neben der Abklärung des infektiösen Agens sollte auch die Fragestellung nach Sinnhaftigkeit (Notwendigkeit der Untersuchung), Untersuchungsqualität und -kosten formuliert werden.

Material und Methodik Die Untersuchungen wurden vom Jänner 1995 bis Jänner 1997 am Hygieneinstitut der Universität Graz durchgeführt. Alle eingelangten Stuhlproben von Patienten mit Durchfallerkrankungen, die während oder bis zu zehn Tagen nach einer Fernreise auftraten, wurden, unabhängig von der Einweisungsdiagnose, bakteriologisch, virologisch, parasitologisch sowie auf das Vorhandensein von Leukozyten und Erythrozyten untersucht. Für die Studie wurden jene Patienten berücksichtigt, die akute gastrointestinale Beschwerden hatten und/oder bei denen sich eine Änderung in der Stuhlfrequenz oder -konsistenz zeigte.

Wichtigste Urlaubsziele steirischer Reisender im Jahr 1993 (nach 1).

Region/Kontinent	Anzahl	%	Land	Anzahl	%
Südl. Europa	207.400	86,2	Italien	81.300	39
			Kroatien/Slowenien	38.100	18
			Griechenland	34.200	16
			Spanien	22.600	10
			Andere	31.200	17
Asien	21.100	8,8	Türkei	12.600	60
			SO-Asien	6.700	32
			Thailand	800	4
			Andere	1.000	4
Süd/Mittelamerika	6.300	2,6	Mexiko	4.500	71
			Südamerika	1.800	29
Afrika	5.800	2,4	Tunesien	3.400	59
			Kenya	1.000	17
			Marokko	700	12
			Andere	700	12

Demographische, klinisch-anamnestische Erhebungen

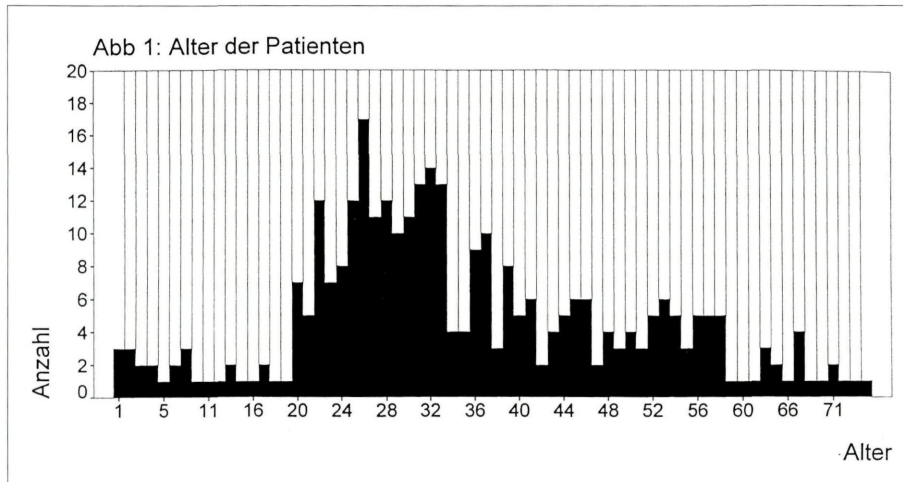
Die Erhebung der demographischen Daten und der Daten über klinisch anamnestische Fragestellungen erfolgte anhand des Überweisungsscheines, der von verschiedenen Einsendern (praktischer Arzt, Internist, Krankenhaus oder Hygieneinstitut) erstellt wurde. Bei unklarer oder fehlender Einweisungsdiagnose wurden nach Rücksprache mit dem jeweiligen Einsender die Daten vervollständigt. Weiters wurden Daten anhand eines Fragebogens erhoben, der gemeinsam mit dem Patienten am Hygieneinstitut oder telefonisch ausgefüllt wurde. Dabei wurden im wesentlichen folgende Punkte ermittelt:

Angaben zur Reise

Es wurden das Reiseland und der Reisetil ermittelt. Bei letzterem erfolgte die Unterscheidung in eine Reise „mit vorwiegendem Hotelaufenthalt in überwiegend einem Ort“ und in eine Reise „im Trekking-Stil mit mehrfachen Ortswechsel“. Bei der Fragestellung „Eßverhalten“ erfolgte die Unterscheidung in „weitgehend den Empfehlungen nachgekommen“ oder „wider den Empfehlungen“, wobei die Empfehlungen allgemeine Hygienemaßnahmen nach dem Motto „cook it, boil it, peel it or forget it“ beinhalteten.

Angaben zur Diarrhoe

Es wurden der Zeitpunkt und die Dauer der Durchfallerkrankung, die Frequenz sowie Begleitsymptome ermittelt.



Stuhluntersuchungen

Die Untersuchungen der Stuhlproben erfolgten in vier verschiedenen Laboratorien des Hygieneinstitutes der Universität Graz. Makroskopisch wurden die Konsistenz, die Farbe und das Vorhandensein von Blut und Schleim erhoben. Der Transport der Stuhlproben erfolgte mittels üblicher Einsendeflässe ohne Verwendung von Transportmedien. Die Proben gelangten von praktischen Ärzten vorwiegend über den Postweg (ein bis drei Tage) und von der Klinik mittels Botendienst (innerhalb von einer Stunde bis zu einem Tag) an das Institut. Die Proben jener Patienten, die die Ambulanz am Hygiene-Institut aufsuchten, wurden unmittelbar nach Abgabe verarbeitet.

Bakteriologische Untersuchungen

Für die bakteriologischen Untersuchungen der Stuhlproben wurden verschiedene Anreicherungs- und Selektivmedien verwendet:

Nachweis und Identifizierung von *Salmonella* spp.

Hektoen-Agar (Oxoid), Anreicherung in Müller-Kauffmann Tetrahionat (Oxoid), Rambach-Agar (Merck), Brillantgrün-Phenolrot-Laktose-Saccharose-Agar (Merck). *Salmonella*-Objektträger-Agglutinationstest (Murex), Bunte Reihe bzw. GNI (Vitek); zur Resistenztestung: GNS-F3 und GNS-

F5 (Vitek). Zur Subtypisierung wurden die Stämme an das nationale Referenzzentrum (BBSUA-Graz) weitergeleitet.

Nachweis und Identifizierung von *Campylobacter* spp.

Anzucht auf modifiziertem Preston Agar (Oxoid) in mikroaerophiler Atmosphäre bei 42°C über 48 Stunden, Katalase, Zytochromoxidase- und Hippurathydrolyse-Test, Api-Campy (bioMerieux). Die Resistenztestung erfolgte auf Müller-Hinton-Agar (Oxoid) mit 5% Blutzusatz in mikroaerophiler Atmosphäre.

Nachweis und Identifizierung von *Shigella* spp.

Anzucht auf Hektoen-Agar, *Shigella*-Objektträger-Agglutinationstest (Denka Seiken, Tokyo, Japan), GNI (Vitek) und Resistenztestung mit Vitek (GNS-F3 und GNS-F5).

Nachweis und Identifizierung von ETEC, EPEC, EIEC und EHEC

Anzucht auf Blut- und Endo-Agar (Oxoid), *E. coli*-Objektträger-Agglutinationstest (Denka Seiken, Tokyo), GNI (Vitek) und Resistenztestung mit Vitek (GNS-F3 und GNS-F5). Es wurden keine Toxintests durchgeführt.

Nachweis und Identifizierung von *Aeromonas* spp.

Anzucht auf Blutagar (Oxoid), Zytochromoxidasereaktion, GNI (Vitek) und Resistenztestung mit Vitek (GNS-F3 und GNS-F5). Zusätzlich wurde jede Probe auf ein *Yersinia*-Selektivnährmedium (CIN-Agar nach Schiemann) angesetzt. Die Interpretation erfolgte nach NCCLS-Richtlinien.

Parasitologische Untersuchungen

Von sämtlichen Stuhlproben wurden Suspensionen mit und ohne Lugol'scher Lösung (Faezes mit Tropfen physiologischer Kochsalzlösung oder Lugol'sche Lösung auf einem Objektträger verrührt) mittels Lichtmikroskop bei 100-, 400- und 1000facher Vergrößerung nach Parasiten (Trophozoiten, Zysten von Protozoen und Eier von Helminthen) untersucht. Darüberhinaus wurde von jeder Probe eine Anreicherung mittels Merthiolate-Iodine-Formaldehyde-Konzentration (MIFC) durchgeführt (12). Aus den angereicherten Sedimenten wurden Suspensionen angefertigt und bei 100-, 400- und 1000facher Vergrößerung im Lichtmikroskop untersucht. Je eine Suspension wurde mit Phenolauramin nach NICHOLS und THOM (14) gefärbt und bei 400- bzw. 1000facher Vergrößerung im Fluoreszenzmikroskop nach Zysten von Kryptosporidien untersucht.

Virologische Untersuchungen

Der Nachweis von Adeno- und Rotaviren im Stuhl erfolgte mittels Enzymimmunoassay (IDEIATM Rotavirus und IDEIATM Adenovirus, DAKO Diagnostics Ltd, UK) nach Testvorschrift.

Chemische Untersuchungen

Alle Stuhlproben wurden nativ, mikroskopisch auf das Vorkommen von Leukozyten und mittels BM TEST Colon Albumin-Teststreifen (Boehringer Mannheim) auf das Vorkommen von Blut untersucht.

Ergebnisse

Demographische Daten/ Patienten

Im Zeitraum von 2 Jahren (1995-97) wurden 430 Stuhlproben von 322 Patienten (je 161 weibl. und männl.) mit einer Durchfallerkrankung, die während oder bis zu maximal 10 Tagen nach einer Auslandsreise auftrat, untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 35 Jahre. Am häufigsten wurden Patienten mit einem Alter zwischen 20 und 29 Jahren ermittelt (Abb. 1 und Tab. 2).

Reiseverhalten und Gesundheitsprophylaxe

52% aller Patienten führten ihre Reise in den Sommermonaten (Juni - September) durch, 23% im Winter und 25% in der Zwischensaison. 57% der untersuchten Patienten hatten einen Hotelaufenthalt ohne häufigen Ortswechsel, während 43% eine Treckingreise mit mehrfachem Ortswechsel durchführten. Der größte Anteil (44%) der Reisenden mit einer Durchfallerkrankung verbrachte den Urlaub in einem asiatischen Land. 27% waren in Afrika, 19% in Lateinamerika und 10% in Südeuropa (Tab. 3).

50% der Reisenden hatten eine Aufenthaltsdauer zwischen ein und zwei Wochen, 20% zwischen zwei bis vier Wochen und 27% mehr als vier Wochen. Lediglich 3% waren weniger als sieben Tage

Tabelle 2:

Anzahl der Patienten und Vergleich der Altersgruppen steirischer Reisender.

Alter der Patienten	n = 322	%	Anzahl Auslandsreisen n = 354*)	%
0-19 Jahre	36	11	62	17
20-29 Jahre	109	34	58	16
30-39 Jahre	80	25	70	20
40-49 Jahre	42	13	61	17
50-70 Jahre	51	16	84	24
>70 Jahre	4	1	19	5

*) z. T. mehrere Reisen (15).

Tabelle 3:

Reiseverhalten und Gesundheitsprophylaxe der Reisenden mit Durchfallerkrankungen.

Reiseziel	n = 298	%	Aufenthaltsdauer	n = 250	%
Asien	130	44	< 1 Woche	7	2.8
Afrika	80	27	1-2 Wochen	125	50,0
Mittel-/Südamerika	58	19	2-4 Wochen	50	20,0
Südeuropa	30	10	1-2 Monate	24	9.6
			> 2 Monate	44	17.6
Reisezeit	n = 280*)	%	Reisestil	n = 252	%
Dezember - März	64	23	Hotel	144	57,0
April - Mai/Okt. - Nov.	71	25	Trecking	108	43,0
Juni - September	145	52			

*) Reisende mit mehr als 4 Wochen Aufenthalt wurden ausgenommen.

Tabelle 4:

Vergleich der Altersgruppen mit Reisestil und Hygieneverhalten.

Alter der Patienten	Reisestil		Hygiene- compliance	
	Hotel n = 144	Trecking n = 108	ja*) n = 197	nein n = 35
0 - 19 Jahre	21	5	24	1
20 - 29 Jahre	43	49	67	15
30 - 39 Jahre	34	32	47	13
40 - 49 Jahre	20	8	23	4
50 ->70 Jahre	26	14	36	2

*) Eß- und Hygieneempfehlungen eingehalten.

im Ausland. 85% aller Reisenden gaben an, sich bei der Nahrungsaufnahme an die generellen Hygiene-Empfehlungen gehalten zu haben (Tab. 4).

Diarrhoedauer und Stuhlbeschaffenheit

Die mittlere Dauer der Durchfälle lag bei 11,2 Tagen (von 1 bis 90 Tage; Median: 7 Tage, Modus 14 Tage, Stabw. 10,4). Bei 40% aller Patienten dauerte der Durchfall weniger als eine Woche, bei 38% ein bis zwei Wochen. 20% hatten eine persistierende Diarrhoe (15 bis 30 Tage; Mittel 26,2 Tage; Median 25 Tage, Modus 21 Tage) und 2.4% eine chronische Diarrhoe (>1 Monat). Bei 59% aller Patienten lag die Stuhlfrequenz zwischen 3 - 10 x pro Tag. Die überwiegende Mehrheit der untersuchten Stühle waren weich-flüssig (72%) und hellbraun (85%) (Tab. 5).

Angaben über weitere klinische Symptome

Die häufigsten klinischen Begleitsymptome waren Bauchschmerzen bei 30% der Patienten, gefolgt von Fieber (25%) und Übelkeit (11%) (Tab. 6). 21% der Patienten litten gleichzeitig an zwei, 6% an drei und 1% an vier Symptomen. Die häufigste Kombination bei drei Symptomen war Übelkeit, Bauchschmerzen und Fieber in 2,3% aller Fälle und bei zwei Symptomen, Bauchschmerzen und Fieber in 5,3% aller Fälle.

Ätiologie

Bei 97 von 322 untersuchten Patienten (30%) konnten ein oder mehrere Erreger im Stuhl nachgewiesen werden. Bei 38 Patienten (39%) wurden bakterielle Erreger, bei 33 Patienten (34%) parasitäre Erreger und bei 26 Patienten (27%) virale Erreger als Durchfallursache nachgewiesen. Bei sechs Patienten wurden Mischinfektionen mit Parasiten und Viren bzw. bei fünf Patienten mit Bakterien und Viren festgestellt. Bei den parasitären Infektionen hatten 22 Patienten eine Infektion mit *Giardia lamblia*, davon zwei eine Doppelinfektion mit *Entamoeba histolytica* und *Cryp-*

tosporidium sp. sowie drei eine Mischinfektion mit Rota-Viren und eine mit Adeno-Viren. Zwei Patienten hatten eine Infektion mit *Entamoeba histolytica*. Bei beiden wurde zusätzlich *Blastocystis hominis* nachgewiesen. Bei neun weiteren Patienten wurden in den untersuchten Stuhlproben *Blastocystis hominis* nachgewiesen, bei vier Patienten mit chronischen Durchfällen und einer hohen

Tabelle 5:
Diarrhoedauer und Stuhlbeschaffenheit.

Diarrhoedauer	n = 207	%	Frequenz	n = 220	%
< 3 Tage	23	11	3x/d	56	26
3 - 6 Tage	59	29	3 - 10x/d	130	59
7 - 14 Tage	79	38	>10x/d	34	16
15 - 21 Tage	20	10			
> 21 Tage	26	13			
Konsistenz	n = 322	%	Farbe	n = 322	%
Fest	45	14	Hellbraun	274	85
Weich-flüssig	232	72	Schwarz/braun	18	6
Dünnflüssig	45	14	Grün/braun	18	6
Blut/Schleim	50	16	Gelb	8	3
Leukozyten	64	20	Rot	4	1

Tabelle 6:
Klinische Symptome der Reiserückkehrer mit Durchfall (inklusive Mehrfachangaben) n=266.

	n	%		n	%
Bauchschmerzen	79	30,0	Erbrechen	14	5,3
Fieber	66	25,0	Gelenksbeschwerden	3	1,6
Übelkeit	29	11,0	Andere *)	15	5,6
Schwindel	19	7,1	Keine	77	29,0

*) zusätzliche Symptome, die nicht unmittelbar mit der Diarrhoe in Verbindung gebracht werden können (z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen u. a.).

Ausscheidungsrate wurde eine Therapie mit Metronidazole empfohlen. Bei einer Patientin wurde *Cyclospora cayetanensis* nachgewiesen. Unter den Helminthen wurde lediglich eine Infektion mit *Trichuris trichiura* ermittelt. Zusätzlich wurden bei diesem Patienten Adeno-Viren nachgewiesen. Bei den bakteriellen Infektionen stand der Nachweis von *Campylobacter jejuni* bei 14 Patienten im Vordergrund. Bei zwei von ihnen wurden zusätzlich Adeno-Viren und bei einem zusätzlich *Blastocystis hominis* ermittelt. Bei 12 Patienten wurden Salmonellen isoliert, bei einem zusätzlich Rota-Viren. Bei neun Patienten wurden enteropathogene *E. coli*-Stämme nachgewiesen, bei zwei Patienten zusätzlich Adeno-Viren. Zwei Patienten hatten eine *Shigella sonnei* Infektion, ein Patient eine Infektion mit *Aeromonas* spp. (Tab. 7). Bei den *Campylobacter jejuni*-Isolaten wurden chinolonresistente Stämmen vorwiegend von Patienten aus dem Mittelmeerraum (Griechenland, Portugal, Tunesien) ermittelt.

Abhängigkeiten

Patienten mit positivem bakteriellen Erregernachweis waren zu 5,8% in Süd- und Mittelamerika (Ø* aller Reisenden 18,1%) und zu 20% in Süd- und Mitteleuropa (Ø 10,2%).

Bezüglich Reisetil und Erreger konnte ermittelt werden, daß 74% der Patienten mit bakteriellem Erregernachweis einen Hotelurlaub hatten (Ø 57,9%) während 64% der Patienten mit einer parasitären Infektion eine Trekkingreise (Ø 42%) machten. 36% aller Patienten mit einer parasitären Infektion verbrachten den Urlaub in Indien (Ø 13%).

Bezugnehmend auf die Aufenthaltsdauer konnte bei den Patienten mit bakteriellen Infektionen festgestellt werden, daß die Aufenthaltsdauer kürzer war als im Durchschnitt: 72% waren zwischen ein bis zwei Wochen im Ausland (Ø 49,8%) und niemand war länger als 2 Monate weg (Ø 17,7%). Hingegen waren die Patienten mit parasitären Infektionen deutlich länger im Ausland als der Durchschnitt: 15% waren zwischen ein und zwei Wochen unterwegs (Ø 49,8%), 24,2% zwischen zwei und vier Wochen (Ø 19,8%) und 15% zwischen ein und zwei Monaten (Ø 9,9%) und sogar 42% über zwei Monate (Ø 17,7%).

Bezugnehmend auf die Dauer der Durchfälle konnte nur bei Patienten mit parasitären Infektionen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden: bei 25% war die Dauer kleiner als 3 Tage (Ø 11%), bei 21% zwischen zwei und drei Wochen (Ø 42%) und bei 25% über 3 Wochen (Ø 17,2%).

Bezogen auf die Stuhlfrequenz ergaben sich folgende Abhängigkeiten: Bei Patienten mit bakteriellen Infektionen war die Stuhlfrequenz höher als beim Durchschnitt: 66,7% hatten eine Frequenz von 3 - 10 x/Tag (Ø 59,1%), 25,9% eine Frequenz von >10/Tag (Ø 15%). Bei Patienten mit parasitären Infektionen war die Frequenz bei 3,9% >10 x/Tag (Ø 15,5%) und bei 7,4% 3 x/Tag (Ø 25,5%).

Bezogen auf die Konsistenz und das Vorkommen von Blut und Schleim im Stuhl konnte bei den bakteriellen Infektionen die erwartete Abhängigkeit bestätigt werden: bei 27% dieser Patienten war

*) Ø = Durchschnitt

Tabelle 7:

Anzahl der isolierten Erreger.

Parasiten	n = 39	%		%
<i>Giardia lamblia</i>	22	56	<i>Cryptosporidium</i> spp.	1 2,5
<i>Blastocystis hominis</i>	11	28	<i>Cyclospora cayatanensis</i>	1 2,5
<i>Entamoeba histolytica</i>	3	8	<i>Trichuris trichiura</i>	1 2,5
Apathogen				
<i>Iodamoeba buetschlii</i>	1		<i>Entamoeba coli</i>	9
<i>Chilomastix mesnili</i>	2			
Bakterien	n = 38			
<i>Campylobacter jejuni</i>	14	37	<i>Salmonella</i> Gruppe C	2 5,0
EPEC/ETEC/EIEC/EHEC	9	24	<i>Salmonella</i> spp.	1 2,6
<i>Salmonella</i> Gruppe D	4	11	<i>Shigella sonnei</i>	2 5,0
<i>Salmonella</i> Gruppe B	3	8	<i>Aeromonas</i> spp.	1 2,6
<i>Salmonella</i> Gruppe E	2	5		
Viren	n = 26			
Adeno	4	16	Rota	22 84,0

der Stuhl dünnflüssig (Ø 11,5%) und bei 27% wurden Blut und Schleim nachgewiesen (Ø 16%).

Probenanzahl, Einsendemodus

Von 53 Patienten gelangten mehr als eine Stuhlprobe zur Untersuchung: (zwei Proben von 17 Patienten, von 18 Patienten drei, von 17 Patienten vier und von einem Patient fünf Stuhlproben). Insgesamt wurden somit 108 Proben zusätzlich untersucht, wobei in fünf Fällen eine Befunderweiterung erfolgte (1 x enteropathogener *E. coli*, 1 x Adeno-Viren, 3 x *Blastocystis hominis*, in einem Fall lag eine Mischinfektion mit Adeno- und Rota-Viren vor). Diese positiven Nachweise gelangen in allen fünf Fällen bei der zweiten Stuhlprobe, während weitere Untersuchungen keine zusätzlichen Ergebnisse brachten.

Die Übersendung der Stuhlproben erfolgte in 189 Fällen über praktische Ärzte (59%) in 90

über Krankenanstalten (28%), in 31 über Internisten (10%) und in 12 Fällen vom Hygieneinstitut (4%). Dabei wurden in 253 (79%) Fällen ausführliche klinisch-anamnestische Angaben durchgeführt. Bezogen auf die gewünschte Untersuchung (Anforderungsprofil) wurden bei 202 Patienten (63%) eine Bakterienkultur und bei 39 von 322 (12%) eine bakteriologisch-, virologisch- und parasitologische Abklärung angefordert. Bei 56 Überweisungen (17%) fehlte ein Anforderungsprofil.

Wären die Untersuchungen lediglich nach den Anforderungen der Einsender durchgeführt worden, so wären zwar alle Bakterien nachgewiesen worden, doch lediglich zwei von 26 Viren (7,7%) und 21 von 33 Parasiten (63,6%). Demnach wären nur 61 Patienten mit Erregernachweis identifiziert worden, die Nachweisrate wäre von 30% auf 18,9% gesunken.

Untersuchungskosten

Die Kosten für eine gesamte Stuhluntersuchung in den obengenannten Laboratorien betragen am Hygiene-Institut derzeit öS 907,-. Einschließlich der Kosten für die Erstellung von Antibiogrammen ergibt sich ein Betrag von etwa öS 300.000,- für 322 Patienten mit einer einmaligen Stuhluntersuchung. In unserer Studie wurden bei dieser Untersuchungsreihe 92 Patienten mit einem Erreger identifiziert. Pro Patient mit positiven Ergebnis betragen somit die Laborkosten öS 3.240,-. Die 108 Folgeuntersuchungen verteuerten die Kosten der Studie jedoch um etwa ein Drittel; zusätzlich wurden ca. öS 100.000,- aufgewendet, um Erreger bei weiteren fünf Patienten nachzuweisen.

Diskussion

Es ist bekannt, daß das Auftreten der Reisediarrhoe von zahlreichen Faktoren, wie Reiseziel, Alter, Körpergewicht und anderes mehr beeinflusst werden kann. Der wichtigste dieser Faktoren ist das Reiseziel, wobei als Hochrisikogebiete Asien, der mittlere Osten und Lateinamerika genannt werden. Dies konnte auch in unseren Untersuchungen bestätigt werden, wonach 44% aller Patienten nach Asien (inklusive Türkei) und lediglich 10% nach Südeuropa reisten.

KOLLARITSCH et al. fanden signifikante saisonale Unterschiede und weisen auf ein höheres Diarrhoerisiko in den Sommermonaten hin (9). Auch bei unseren Untersuchungen wurde ermittelt, daß die Hälfte aller Patienten von Juni bis September ihre Reise durchführte. Ein höheres saisonales Risiko kann daraus allerdings nicht abgeleitet werden, da dies die Zeit mit der höchsten Reiseaktivität ist: 87% aller österreichischen Touristen verbringen ihren Auslandsaufenthalt vom Juni bis September, entsprechend der Haupturlaubszeit der Österreicher.

Als weiterer Risikofaktor wird von verschiedenen Autoren das Alter genannt, wobei einerseits auf eine höhere Inzidenz bei jüngeren Erwachsenen und auch bei Kindern hingewiesen wird. Die Gründe dafür sind nicht ausreichend geklärt, es werden eine schwächere Immunlage, eine erhöhte Frequenz an „Abenteuerreisen“ und ein unterschiedliches Eßverhalten für diese Altersgruppen diskutiert (2). Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte ein signifikanter Zusammenhang zum Alter der Patienten hergestellt werden. Im Vergleich zur Gesamtzahl der steirischen Ferntouristen war die Altersgruppe zwischen 20 und 29 Jahren am häufigsten betroffen, am geringsten allerdings die Altersgruppe zwischen 0 und 19 Jahren. In der Altersgruppe zwischen 20 und 39 Jahren waren die meisten Treckingreisenden. Im Hinblick auf das Hygieneverhalten konnte bezüglich Reisetil oder Altersgruppe kein Unterschied festgestellt werden. Der überwiegende Teil der Reisenden (85%) gab an, sich an die Empfehlungen gemäß dem Slogan „cook it, boil it, peel it or forget it“ gehalten zu haben. Diese Aussagen haben allerdings keinen großen Wert, da es sich hierbei um Angaben der Patienten handelte, die nicht überprüfbar sind. Eine schlechte Compliance für Prophylaxemaßnahmen bei österreichischen Reisenden konnten KOLLARITSCH et al. (1992) bereits in früheren Untersuchungen nachweisen (11).

Bezogen auf den Reisetil konnte auch gezeigt werden, daß bakterielle Infektionen häufiger bei Patienten mit kürzeren Hotelaufenthalten auftreten im Vergleich zu Treckingreisenden, die öfter an parasitären Infektionen leiden.

Nach DUPONT (5) liegt die mittlere Dauer der Reisediarrhoe zwischen 3 und 4 Tagen. Der Anteil der Reisenden mit Diarrhoen, die länger als 14 Tage andauern, liegt bei 3% (bzw. >30 Tage bei 1 - 2%) (5). In unseren Untersuchungen hatten 20% aller untersuchten Patienten eine persistierende (>14 Tage) und 2,4% eine chronische Diarrhoe (>1 Monat). Die vergleichsweise hohe Anzahl persistierender Diarrhoen ist damit zu begründen, als es sich bei unseren Untersuchungen um ein ausgewähltes Patientenkollektiv handelt. Das heißt, es wurden vorwiegend Stuhlproben von Reisenden untersucht, die aufgrund der Schwere und Dauer der Durchfälle einen Arzt oder Internisten aufsuchten. Im wesentlichen fehlen daher in diesem Kollektiv jene Touristen, die innerhalb der ersten Woche nach Ankunft im Reiseland an Diarrhoen erkrankten (vorwiegend ETEC-bedingt) und bei denen die durchschnittliche Diarrhoedauer 5 Tage beträgt. Darüberhinaus wurden nahezu ein Drittel der Proben von Krankenanstalten überwiesen, das heißt ein Teil dieser Patienten wurde stationär behandelt. Dies kann auch eine Erklärung für den hohen Anteil an Patienten mit Fieber (25%) sein, im Vergleich zu 13% bei Patienten mit einer Reisediarrhoe, die KOLLARITSCH bei seinen Untersuchungen feststellte (10).

Bezogen auf die Konsistenz der Stühle konnte gezeigt werden, daß 72% der im Labor untersuchten Proben weich bis flüssig waren und 14% dünnflüssig. Bei 16% der Proben waren Blut und Schleim vorhanden. Dabei wurden bei den wässrigen, mit Blut und Schleim behafteten Stuhlproben signifikant öfter bakterielle Erreger nachgewiesen. Der Anteil wässriger/schleimiger Stühle kann bei der akuten Reisediarrhoe bis zu 99% betragen (10) und wird zu 80% von bakteriellen Erregern hervorgerufen, wobei ETEC die häufigste Ursache dafür ist. Da es sich in unserem Patientenkollektiv überwiegend um Reisende mit einer längeren Diarrhoedauer (Durchschnitt 11 Tage) handelt, stehen auch andere Erreger, wie zum Beispiel Parasiten im Vordergrund. Bei den Parasiten ist der häufigste Reisedurchfallerreger *Giardia lamblia*. Seine Inzidenz wird je nach Region mit bis zu 6% bei Reisenden mit Durchfall angegeben (7).

Erstaunlich ist die Tatsache, daß bei unseren Untersuchungen Patienten mit Lamblienbefall signifikant häufiger in Indien waren als in anderen (auch asiatischen) Ländern. Wesentlich weniger häufig treten andere Protozoen, wie *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* sp., *Cyclospora* sp. und *Microsporidium* sp. als Reisediarrhoe-Erreger auf. Die Rolle von *Blastocystis hominis* als Diarrhoeerreger ist noch umstritten. SHLIM (18) konnte bei asymptomatischen Personen und bei Patienten mit Durchfall eine gleich hohe Anzahl von *Blastocystis hominis* im Stuhl nachweisen, hingegen fand JELINEK (7) eine signifikant höhere Durchseuchung bei symptomatischen Patienten im Vergleich zu asymptomatischen. In einigen Arbeiten wurde gezeigt, daß bei einem alleinigen Nachweis einer

hohen Anzahl dieser Erreger im Stuhl und bei zusätzlicher klinischer Symptomatik (Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) eine Therapie mit Metronidazol erfolgreich war (4, 16, 21). Diese Empfehlung wurde auch in unserer Studie bei vier Patienten erfolgreich durchgeführt.

In mehreren Studien werden Rota-Virus-assoziierte Reisediarrhoen zwischen 0 - 36% (median 22%) gefunden. Allerdings wurden Rota-Viren auch bei asymptomatischen Reisenden isoliert und darüberhinaus wurden in bis zu 50% zusätzlich andere pathogene Durchfallerreger nachgewiesen (1, 2). Bezogen auf alle positiven Befunde konnten wir bei 21% der Patienten Rota- und bei 4% Adeno-Viren nachweisen. In 10% der Fälle wurden auch andere pathogene (bakterielle und parasitäre) Durchfallerreger isoliert.

Trotz des massiven diagnostischen und finanziellen Untersuchungsaufwands blieben knapp 70% der Patienten ohne Erregerdiagnose. Ein Grund dafür liegt ohne Zweifel auch in der mangelnden Qualität des Untersuchungsmaterials. In vielen Fällen wurde die Stuhlprobe zwangsläufig über den Postweg verschickt, wobei eine längere Transportdauer wesentlich zur Qualitätsminderung beiträgt. Außerdem ist das Nichtverwenden von Transportmedien ein limitierender Faktor in dieser Studie. So wurden in unserer Studie lediglich 2 x *Shigella sonnei* isoliert, ein Erreger, der besonders hohe Ansprüche an die Qualität stellt (3). Auch negative Auswirkungen auf den Nachweis von Leukozyten und Blut im Stuhl sind dementsprechend zu erwarten (8). Weiters wurde in keinem einzigen Fall ein Transportmedium verwendet, welches ein Überleben von empfindlichen Keimen ermöglichen würde (17). Ein weiteres Qualitätskriterium, nämlich die Angabe wichtiger Daten am Einsendezettel, wie Aufenthaltsland und klinische Daten, finden sich ausreichend nur in wenigen Fällen, in 17% fehlte sogar ein Anforderungsprofil. Auffällig in diesem Zusammenhang war auch die Tatsache, daß Pilze im Anforderungsprofil relativ oft genannt wurden.

Auch die Anforderungen an das mikrobiologische Labor kostengünstig, aber effizient zu arbeiten, sollten diskutiert werden. Die Forderung nach Einführung von Immunoassay-Techniken zum Nachweis von z. B. *Giardia lamblia* sollte genau abgewogen werden, vor allem wenn das Probenaufkommen gering und das Personal gut ausgebildet ist. Im Hinblick auf die fehlende therapeutische Konsequenz stellt sich die Frage, ob eine Isolierung von enteropathogenen *E. coli* (ausgenommen EHEC O:157) bei Reiserückkehrern sinnvoll ist. In diesem Sinne ist auch der Virusnachweis zu hinterfragen, wobei natürlich epidemiologische Überlegungen dafür sprechen. Weiters sind klare Richtlinien seitens des Labors zu definieren, in welchen Fällen eine Stuhlprobe nicht angenommen wird („Rejection-Kriterien“).

Worauf in der Bakteriologie jedoch nicht verzichtet werden sollte, ist die Resistenztestung bei allen isolierten Erregern, bei denen eine Antibiotikatherapie erwogen werden kann. Vorwiegend bei *Shigella* sp. ist das Resistenzverhalten praktisch nicht vorhersagbar und auch bei *Salmonella* sp. gibt es zunehmend Resistenzprobleme. Während in unserer Studie keine Ciprofloxacin-Resistenz bei diesen erwähnten Erreger gefunden werden konnte, nimmt die Problematik bei *Campylobacter* zu. In unserer Studie wurden chinolonresistente Stämme bei drei Patienten aus dem Mittelmeerraum isoliert, es wird aber auch aus anderen Ländern über eine Zunahme von Ciprofloxacin-resistenten *Campylobacter jejuni/coli* berichtet (13, 19, 20).

Bei knapp über 30% der Patienten konnte zwar ein Erregernachweis geführt werden, doch für eine gezielte antimikrobielle Therapie hat sich die Notwendigkeit nur bei maximal 58 (60%) der 97 Patienten ergeben. In 29 Fällen wurde eine Therapie bei Parasitennachweis empfohlen, in 29 Fällen bei Nachweis von Bakterien, wobei für die letztere Gruppe in 26 Fällen ein Einsatz erst durch die entsprechende Klinik zu rechtfertigen wäre. Während die therapeutischen Empfehlungen für Parasitosen relativ eindeutig zu definieren sind, kommt für die Therapie einer bakteriellen Infektion eine Reihe verschiedener Substanzen in Frage. Im allgemeinen werden in unserer Region vornehmlich Gyrasehemmer eingesetzt, für die Behandlung einer Kamylobacteriose stellt jedoch ein Antibiotikum aus der Makrolidgruppe das Mittel der Wahl dar. Danach würden in 21 Fällen Tinidazol, in sieben Fällen Metronidazol, in einem Fall Mebendazol bzw. in 15 Fällen Ciprofloxacin und in 14 Fällen Clarithromycin zum Einsatz kommen. Rechnet man die Kosten dieser Therapien zusammen,

ergibt sich eine Gesamtsumme von öS 7.300,- für die Behandlung der Parasitosen und öS 14.000,- für die Behandlung der bakteriellen Infektionen. Die durchschnittlichen Kosten einer gezielten antimikrobiellen Therapie für einen Patienten mit Erregernachweis würden demnach bei öS 370,- liegen, während der durchschnittliche Kostenaufwand für die Identifizierung eines Patienten mit einem behandlungsbedürftigen Infektionserreger in unserer Studie bei öS 7.000,- pro Patient lagen.

Um eine Optimierung der Nachweisrate und eine Kostensenkung bei der diagnostischen Abklärung zu erreichen, wäre ein Bündel an Empfehlungen zu formulieren:

1. Genaue Anamnese Durch Erhebung der wichtigsten Parameter, wie z. B. Aufenthaltsland und Begleitsymptome läßt sich eine gewisse Abschätzung der Ätiologie treffen.
2. Qualität des Untersuchungsmaterials Je früher im zeitlichen Ablauf der Durchfallerkrankung die Stuhlprobe gewonnen wird, desto größer ist die Aussicht auf positiven Erregernachweis. Der Patient sollte genau über die Gewinnung der Stuhlprobe aufgeklärt werden. Schleimig-eitrige Stuhlanteile sollten bevorzugt zur Untersuchung gesendet werden. Um die Ausbeute der bakteriologischen Untersuchung zu erhöhen, sollten spezielle Transportmedien eingesetzt werden.
3. Kontaktaufnahme mit dem Labor; Folgeuntersuchungen Im allgemeinen ist nach 48 Stunden sowohl von seiten der parasitologischen als auch von der bakteriologischen Untersuchung ein Befundergebnis zu erwarten, das telefonisch abgefragt werden kann. Dabei können auch wichtige Daten ausgetauscht, bzw. Fragen zum klinischen Bild abgeklärt werden. Auch über die Sinnhaftigkeit einer neuerlichen Untersuchung kann diskutiert werden: Die Notwendigkeit einer Folgeuntersuchung sollte nach 48 Stunden anhand der Klinik, der Laborergebnisse und dem Leidensdruck des Patienten abgewogen werden. Mehr als zwei Stuhlproben sind zur bakteriologischen Abklärung nicht sinnvoll. Auf Kontrolluntersuchungen bei erfolgtem Erregernachweis kann verzichtet werden (Ausnahme: Untersuchungen nach dem Bazillenausscheidergesetz BAG).
4. Die Untersuchung der Stuhlprobe auf Viren Kann zwar zur Abklärung der Ätiologie beitragen, hat aber keine therapeutische Konsequenz. In unserer Studie wurden bei 11 Patienten Mischinfektionen mit anderen Erregern nachgewiesen, was bei unzureichenden Anforderungsprofil zu Mißinterpretation der Ätiologie führen könnte. Deshalb empfehlen wir eine virologische Abklärung nur bei Kindern.

In den meisten Fällen bleibt die Ätiologie unbekannt. Die Therapie muß empirisch durchgeführt werden.

„Empirical therapy for traveler's diarrhea is an example of a situation in which specific identification of a pathogen will have little impact on outcome“ (6).

Zusammenfassung

Im Zeitraum 1995 bis 1997 wurden Diarrhoestühle von 322 steirischen Reiserückkehrern auf das Vorkommen von Bakterien, Parasiten und Viren untersucht. Die epidemiologischen Daten wurden anhand von Einsendezetteln (Überweisungsscheine von Ärzten und Krankenanstalten) und Fragebögen ermittelt. Zusätzlich wurden die Untersuchungskosten und die Kosten für eine eventuell durchgeführte Therapie evaluiert.

Bei 97 von 322 untersuchten Patienten (30%) konnten ein oder mehrere Erreger im Stuhl nachgewiesen werden. Bei 38 Patienten (39%) wurden bakterielle Erreger, bei 33 Patienten (34%) parasitäre Erreger und bei 26 Patienten (27%) virale Erreger nachgewiesen. Bei sechs Patienten wurden Mischinfektionen mit Parasiten und Viren bzw. bei fünf Patienten mit Bakterien und Viren festgestellt.

Bei den bakteriellen Infektionen stand der Nachweis von *Campylobacter jejuni* und bei den parasitären Infektionen der Nachweis von *Giardia lamblia* im Vordergrund. Signifikante Zusammenhänge wurden im Bezug auf das Reiseland, das Alter, den Reisetil und der Aufenthaltsdauer ermittelt. 44% aller Patienten verbrachten ihren Auslandsurlaub in Asien (inkl. Türkei), 27% in Afrika, 18% in Lateinamerika und lediglich 10 % in Südeuropa. Am häufigsten war die Altersgruppe

zwischen 20 und 29 Jahren betroffen, am geringsten die Gruppe zwischen 0 und 19 Jahren. 57% verbrachten einen „Hotelurlaub“ ohne häufigen Ortswechsel und 43% machten eine Trekkingreise, wobei letztere zu 75% der Altersgruppe der 20 - 39jährigen angehörte und sich zu 80% nicht an die empfohlenen Hygienemaßnahmen hielt.

Bezüglich Reisestil und Erreger konnte ermittelt werden, daß 74% der Patienten mit bakteriellem Erregernachweis einen Hotelurlaub hatten (\bar{x} 57,9%) während 64% jener Patienten mit einer parasitären Infektion eine Trekkingreise machten (\bar{x} 42%). 36% aller Patienten mit einer parasitären Infektion verbrachten den Urlaub in Indien (\bar{x} 13%).

Die Aufenthaltsdauer war bei Patienten mit bakteriellen Infektionen kürzer im Vergleich zum Durchschnitt (72% waren zwischen ein bis zwei Wochen im Ausland; \bar{x} 49,8%). Hingegen waren die Patienten mit parasitären Infektionen deutlich länger im Ausland als der Durchschnitt (42% über zwei Monaten; \bar{x} 17,7%). Die durchschnittlichen Kosten einer gezielten antimikrobiellen Chemotherapie lagen pro Patient bei öS 370,-. Der durchschnittliche Kostenaufwand für die Identifizierung eines Patienten mit einem behandlungsdürftigen Infektionserreger betragen knapp öS 7.000,-. Für eine Optimierung der Nachweisrate und eine Kostensenkung bei der diagnostischen Abklärung sind eine präzise Anamnese, gezielte Probenentnahme unter Verwendung von Transportmedien und der rasche Transport ins Labor erforderlich.

Schlüsselwörter Reisediarrhoe, Österr. Reiserückkehrer, Stuhluntersuchungen.

Summary *Diarrhea in returning Austrian tourists: Epidemiology, Etiology, Cost-Analysis*

Between 1995 and 1997, stool samples of 322 Austrian tourists returning from abroad with diarrhea were examined for bacteria, parasites and viruses. Epidemiological data were collected from information furnished by physicians and hospitals and from questionnaires. Moreover, testing expenses and additional costs for treatment of cases were evaluated. In 97 of 322 patients examined (30%) one or more pathogens were detected in the stool. Bacteria were found in 38 patients (39%), parasites in 33 patients (34%) and viruses in 26 patients (27%). In 6 patients mixed infections with parasites and viruses and in 5 patients with bacteria and viruses were detected.

Among bacteria, *Campylobacter jejuni* was most frequent, among parasitic infections *Giardia lamblia*. Significant correlations were established between the country of destination, age, travel style and length of stay. 44% of all patients visited Asia (incl. Turkey), 27% Africa, 18% Latin America and only 10% Southern Europe. The group between 20 and 29 years of age was most frequently affected, the group between 0 and 19 years of age least. 57% stayed in a hotel without frequent changes of location. 43% undertook a trekking trip; of those, 75% belonged to the group aged between 20 and 39.

In terms of the correlation between travel style and pathogen it was found that 74% of patients with bacterial infections stayed in a hotel (\bar{x} 57.9%) whereas 64% of all patients with parasitic infections undertook a trekking trip (\bar{x} 42%). 36% of all patients with parasitic infections spent their vacation in India (\bar{x} 13%).

The length of stay of patients with bacterial infections was shorter than average (72% spent between 1 and 2 weeks abroad, \bar{x} 49.8%). Patients with parasitic infections spent significantly more time abroad than average (42% more than 2 months; \bar{x} 17.7%). Average cost of specific antimicrobial therapy was ATS 370.- whereas the average cost to identify a patient needing such treatment was almost ATS 7.000.-. Optimal detection rate and cost reduction for the diagnosis require precise history, adequate collection of samples using adequate transport media and rapid transfer to the laboratory.

Key words Traveller`s diarrhea, Austrian tourists, Stool examinations.

Literatur

1. BLACKLOW, N. R., GREENBERG, H. B. (1991):
Viral gastroenteritis.
N. Engl. J. Med. 325, 252-264.
2. CDC (1996):
Health Information for International Travel 1996-97.
U.S Department of Health and Human Services, Atlanta.
3. DÖLLER, P. C. (1997):
Isolation of Enteropathogenic Bacteria from Travellers to Tropical Countries.
Abstract in: Fifth International Conference on Travel Medicine. March 24-27, Geneva.
4. DOYLE, P. W., HELGASON, M. M., MATHIAS, R. G., PROCTOR, E. M. (1990):
Epidemiology and pathogenicity of Blastocystis hominis.
J. Clin. Microbiol. 28, 116-121.
5. DUPONT, H. L., CAPSUTO, E. G. (1996):
Persistent Diarrhea in Travelers.
Clinical Infectious Diseases 22, 124-128.
6. HINES, J., NACHAMKIN, I. (1996):
Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases.
Clinical Infectious Diseases 23, 1292-1301.
7. JELINEK, T., NOTHDURFT, H. D., SONNENBURG, F., LÖSCHER, T. H. (1997):
The role of Blastocystis hominis as a pathogen in travelers.
Abstract in: Fifth International Conference on Travel Medicine. March 24-27, Geneva.
8. JIANG, Z. D., SMITH, M., KELSEY, K. E., CORTEZ, C. P., DUPONT, H. L. et al. (1993):
Effect of Storage Time and Temperature on Fecal Leukocytes and Occult Blood in the
Evaluation of Travelers' Diarrhea.
Journal of Travel Medicine 1, 184-186.
9. KOLLARITSCH, H. (1989):
Traveller's diarrhea among Austrian tourists in warm climate countries. I. Epidemiology.
European Journal of Epidemiology 5, 74-81.
10. KOLLARITSCH, H. (1989):
Traveller's diarrhea among Austrian tourists in warm climate countries. II. Clinical features.
European Journal of Epidemiology 5, 355-362.
11. KOLLARITSCH, H., WIEDERMANN, G. (1992):
Compliance of Austrian Tourists with prophylactic measures.
European Journal of Epidemiology 8, 243-251.
12. MEHLHORN, H., PETERS, W. (1983):
Diagnose der Parasiten des Menschen.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York.
13. MURPHY, G. S., ECHEVERRIA, P., JACKSON, L. R., ARNESS, M. K., LEBRON, C., PITARANGSI, C. (1994):
Ciprofloxacin and azithromycin-resistant Campylobacter causing travelers's diarrhea in U.S.
troops deployed to Thailand in 1994.
Clinical Infectious Diseases 22, 868-869.
14. NICHOLS, G., THOM, B. (1984):
Screening for Cryptosporidium in stools.
Lancet i 735.
15. ÖSTERREICHISCHES STATISTISCHES ZENTRALAMT (1995):
Reisegewohnheiten der Österreicher im Jahre 1993.
In: Beiträge zur Österreichischen Statistik, Wien.
16. QADRI, S. M. H., AL-OKALI, G. A., AL-DAYEL, F. (1989):
Clinical significance of Blastocystis hominis.
J. Clin. Microbiol. 27, 2407-2409.
17. SCHAAL, K. P. (1992):
Stuhlproben und Rektalabstriche.
In: Mikrobiologische Diagnostik. Hrsg. Friedrich Burkhardt, 47-48.
18. SHLIM, D. R., HOGE, C. W., RAJAH, R., RABOLD, J. G., ECHEVERRIA, P. (1995):
Is Blastocystis hominis a cause of diarrhea in travelers. A prospective controlled study in Nepal.
Clinical Infectious Diseases 21, 97-101.
19. SLAVIN, M. A., JENNERS, I., TEE, W. (1996):
Infection with ciprofloxacin-resistant Campylobacter jejuni in travellers returning from Asia.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15, 348-350.

20. TADANO, K. (1996):
Evolution of susceptibilities of *Campylobacter jejuni* isolated from diarrhoeal cases to flouroquinolones in Tokyo.
Kansenshogaku-Zasshi 70, 1227-1233.
21. ZIERDT, C. H. (1991):
Blastocystis hominis – past and future.
Clin. Microbiol. Rev. 4, 61-79.

Korrespondenzadresse Univ. Prof. Mag. Dr. F. F. Reinthaler
Hygieneinstitut der Universität Graz
Universitätsplatz 4
A-8010 Graz · Austria

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1998

Band/Volume: [20](#)

Autor(en)/Author(s): Reinthaler Franz, Feierl Gebhard, Klem Gabriele, Ruckenbauer G., Santner Brigitte, Stünzner D., Friedl H., Haselbacher Sabine, Marth E.

Artikel/Article: [Diarrhoestudie bei österreichischen Reiserückkehrern Epidemiologie, Ätiologie und Kosten-Analysen. 43-54](#)