

Zur Prophylaxe der Reisediarrhö

Nur wer zu Hause bleibt, riskiert keine Reisediarrhö. Die Prophylaxe – Expositionsvermeidung, Antibiotika, Impfung – kann immerhin die Häufigkeit von Reisedurchfällen mindern.

ROLAND HOOS

Einleitung

Die Schweizer reisen gern und viel. Das Bundesamt für Statistik (1) weist für das Jahr 2003 knapp 1,15 Millionen Privat- und Geschäftsreisen mit Übernachtung in das aussereuropäische Ausland aus. Rund 80 Prozent dieser Reisen führten in Gebiete mit mittlerem bis hohem Risiko (1, 2), an Reisediarrhö zu erkranken. Die Inzidenz der Reisediarrhö des klassischen Typs (Tabelle 1) beträgt zwischen 10 und 60 Prozent (3). Insgesamt ist jeder dritte Reisende (4) von einer Reisediarrhö betroffen. Damit stellt der Reisedurchfall für Reisende aus nichtendemischen Ländern die häufigste reisemedizinisch relevante Erkrankung dar (5).

Ätiologie

Meistens, in 50 bis 80 Prozent der Fälle, in denen Pathogene identifiziert werden konnten, sind es Bakterien, die hinter einer Reisediarrhö stecken. Besonders häufig, mit Anteilen von je über 15 Prozent (Tabelle 2 [6]), lassen sich im Stuhl enterotoxigene und enteroaggregative Escherichia coli (ETEC bzw. EAEC) sowie Campylobacter jejuni identifizieren. Seltener, aber aufgrund der sehr hohen Inzidenz ebenfalls von Bedeutung, werden Shigellen und Salmonellen gefunden. Unter den Viren (7) sind Caliciviren (Noroviren), Rotaviren, Astroviren und enterische Adenoviren (Gruppe F) als Verursacher einer Reisediarrhö bekannt. Parasiten (8) finden sich vergleichsweise selten, sind aber hin und wieder für chronischen Durchfall (1%) verantwortlich. Die bedeutendsten unter ihnen sind Giardia intestinalis, Cryptosporidium parvum und Entamoeba histolytica. Mit neuen Nachweismethoden lassen sich immer wieder neue «Pathogene» nachweisen. Da aber in jüngerer Zeit Expositionsstudien so gut wie nicht mehr durchgeführt werden, sind allein mit dem Nachweis der Beteiligung dieser Pathogene die Koch-

Merksätze

- Aus der Schweiz führen jährlich fast eine Million Reisen in Länder mit hohem Reisediarrhörisiko («Montezumas Rache»).
- «Montezuma» schlägt meist in der ersten Reisewoche zu.
- Je nach Destination werden 10 bis 60 Prozent der Reisenden von «Montezuma» etwa drei Tage an der Weiterreise gehindert.
- Beste Prophylaxe: «Cook it, peel it, boil it – or forget it» (Zürich-Mantra; Compliance: < 5%).
- Die Prophylaxe der Reisediarrhö mit Antibiotika ist möglich, aber nicht immer zu empfehlen.
- Ein neuer Schluckimpfstoff gegen Cholera und Reisediarrhö ermöglicht nun auch die Immunprophylaxe.

schen Postulate (19) nicht erfüllt, sodass von Pathogenen im strengen Sinne (noch) nicht die Rede sein kann.

Während sich vor einem Vierteljahrhundert in nur 20 Prozent (9) der Reisediarrhöfälle ein pathogenes Lebewesen bestimmen liess, sind es heute (10), nicht zuletzt dank PCR-Methoden (11), 60 bis 80 Prozent. Oft werden im gleichen Stuhl mehrere Pathogene (12) gefunden. Welcher davon im Einzelfall die eigentliche Ursache der Diarrhö darstellt, ist allerdings selten klar. Möglicherweise sind nur solche Spezies klinisch bedeutsam, welche die Bildung von sekretorischen IgA-Antikörpern (13) anregen.

Was an Pathogenen gefunden wird, hängt nicht zuletzt auch vom Reiseland ab (Tabelle 3 [14]).

Pathomechanismus

Damit es zur Reisediarrhö kommt, braucht es ein Inokulum von, je nach Pathogen, über 10 Millionen Keimen (Vibrio cholerae [15]) oder nur weniger als 200 Keimen (Shigellen [16]); im Extremfall (Giardia lamblia [17]) sind sogar nur 10 bis 100 erforderlich.

Tabelle 1: **Definition der Reisediarrhötypen (2)**

Typ Reisediarrhö	Anzahl Passagen ungeformten Stuhls während 24 h	+	Anzahl Begleitsymptome	Begleitsymptome
klassisch	3	+	≥ 1	Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe oder -schmerzen, Fieber, Blut im Stuhl
mässig	1–2	+	1	s. klassischer Typ
mässig	> 2	+	0	
mild	1–2	+	0	

Je nach Keim kommt mindestens einer der folgenden Mechanismen (18) zum Tragen: Ankoppelung an die Darmmukosa, Eindringen in die Darmmukosa und Toxinproduktion (Tabelle 4). Hauptverursacher der Reisediarrhö sind enterotoxigene Escherichia coli-Bakterien (ETEC). Sie bilden ein oder zwei Toxine (20), von denen eines hitzestabil (ST, stable toxin) und eines hitzelabil (LT, labile toxin) ist. Interessanterweise ist das hitzelabile Toxin der ETEC-Bakterien dem Cholera-toxin (CT) sehr ähnlich (Abbildung 1 [21]): Die Aminosäuresequenz (22) ist weitgehend gleich (80% Homologie), und sowohl das ETEC-LT als auch das Cholera-toxin binden an die GM1-Rezeptoren (23) der Epithelzellen. Die dreidimensionale Struktur des Cholera-toxins und des ETEC-LT ist so ähnlich (Abbildung 1), dass Anti-

körper, die gegen das jeweils eine Toxin gebildet werden, auch gegen das jeweils andere Toxin wirken (Kreuzimmunität). Sobald das hitzelabile Toxin der ETEC-Bakterien (LT) oder das Cholera-toxin (CT) an die Darmmukosa gebunden sind, werden die A-Untereinheiten von Darmepithelzellen aufgenommen (Endozytose) und durch das Zytoplasma zum Golgi-Apparat (24) transportiert (Abbildung 2a). Sowohl die A-Untereinheit des LT als auch jene des CT stimulieren die epitheliale Adenylatzyklase, was zu einer erhöhten cAMP-Konzentration, zur Stimulierung der Protein-A-Kinase und zur verstärkten Phosphorylierung der Chloridionenkanäle von Enterozytmembranen (Abbildung 2b), zum Nettoverlust von Chloridionen und folglich zum Wasserverlust (25) führt. Im Gegensatz zu LT ist ST ein kleines, monomeres Toxin, das nicht die Adenylatzyklase, sondern die Guanylatzyklase stimuliert, was jedoch die gleiche Reaktionskaskade (25) zur Folge hat.

Tabelle 2: **Häufige bakterielle Ursachen der Reisediarrhö (4)**

Bakterium	Prävalenz
Enterotoxigene Escherichia coli (ETEC)	> 15 Prozent
Enteroaggregative Escherichia coli (EAEC)	> 15 Prozent
Enteropathogene Escherichia coli (EPEC)	< 15 Prozent
Enteroinvasive Escherichia coli	5–15 Prozent
Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC)	< 15 Prozent
Shigellen	5–15 Prozent
Salmonellen	5–15 Prozent
Vibrionen	< 5 Prozent
Campylobacter jejuni	< 5–15 Prozent
Aeromonas hydrophila	5–15 Prozent
Clostridium difficile	< 5 Prozent
nicht identifizierter Keim	> 15 Prozent

Epidemiologie

Gemäss Steffen und Sack gibt es drei Zonen (2) mit für Reisende aus entwickelten Ländern unterschiedlich hohen Reisediarrhörisiken (Abbildung 3):

Tabelle 3: **«Pathogene Geografie»**

- Tropische und subtropische Gebiete**
Bakterielle Enteropathogene, insbesondere ETEC und EAEC
- Nepal, Peru und Haiti**
Parasiten wie Zyklosporen, Giardia und Cryptosporidium
- Russland, insbesondere St. Petersburg**
Cryptosporidium und Giardia
- Thailand**
Fluorchinolon-resistente Campylobacter jejuni

Tabelle 4: **Pathomechanismus verschiedener Mikroorganismen**

Pathogen	Invasivität	Toxinproduktion	Ursache des Wasserverlusts
ETEC	-	+ (LT, ST)	Enzymstimulation in Epithelzellen
EAEC	(+)	+	Ablösung der Epithelzellen
EPEC	-	-	Erhöhung der Kalziumionenkonzentration in Epithelzellen
EHEC	+	+ (Shigatoxin)	Hemmung der Proteinbiosynthese
Shigellen	+	+ (Shigatoxin)	Hemmung der Proteinbiosynthese

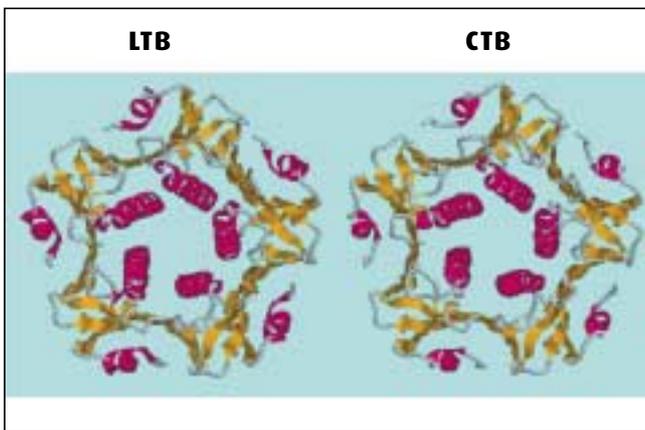


Abbildung 1: LT ist ein 86-kDa-Protein, das aus einer 28-kDa-A-Untereinheit (A: aktiv) und 5 11,5-kDa-B-Untereinheiten (B: bindend) besteht. Die B-Untereinheiten binden an die GM1-Rezeptoren in der Darmmukosa: Wird die rekombinant hergestellte B-Untereinheit des Cholera-toxins (rCTB) als Impfstoff geschluckt, induziert dies die Bildung von sekretorischen IgA-Antikörpern, die in der Lage sind, ETEC auszuschalten (Kreuzimmunität).

- Gebiete mit hohem Risiko, während einer zweiwöchigen Reise an Reisediarrhö zu erkranken: Inzidenz über 20 bis zu 90 Prozent
- Gebiete mit mittlerem Risiko: Inzidenz über 8 bis 20 Prozent
- Gebiete mit tiefem Risiko: Inzidenz maximal 8 Prozent.

Für Reisende aus weniger entwickelten Ländern ist das Reisediarrhörisiko bedeutend kleiner (26).

Reisediarrhö tritt am häufigsten in den ersten beiden Wochen (27) auf (Abbildung 4). Die Inzidenz pro Woche Aufenthalt nimmt mit der Aufenthaltsdauer deutlich ab, bleibt aber während des gesamten Aufenthalts bestehen. Ob hingegen der Reiestil (Strandhotel versus Rucksack) einen Risikofaktor (2) darstellt, ist umstritten. Entscheidend ist wohl die Nahrungsmittel- und Wasserhygiene des einzelnen Reisenden und in den Hotels. Die Nahrungsmittel- und Wasserhygiene kann auch bei benachbarten Hotels sehr unterschiedlich sein.

Reisediarrhö stellt die häufigste reisemedizinisch relevante Erkrankung (28) dar. Sie ist in den meisten Fällen selbstlimitie-

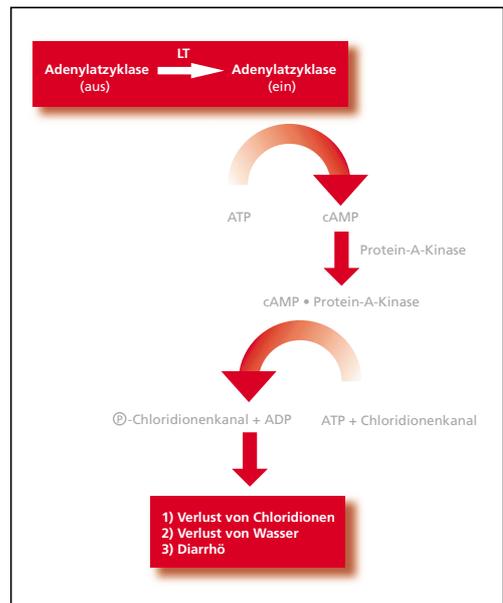
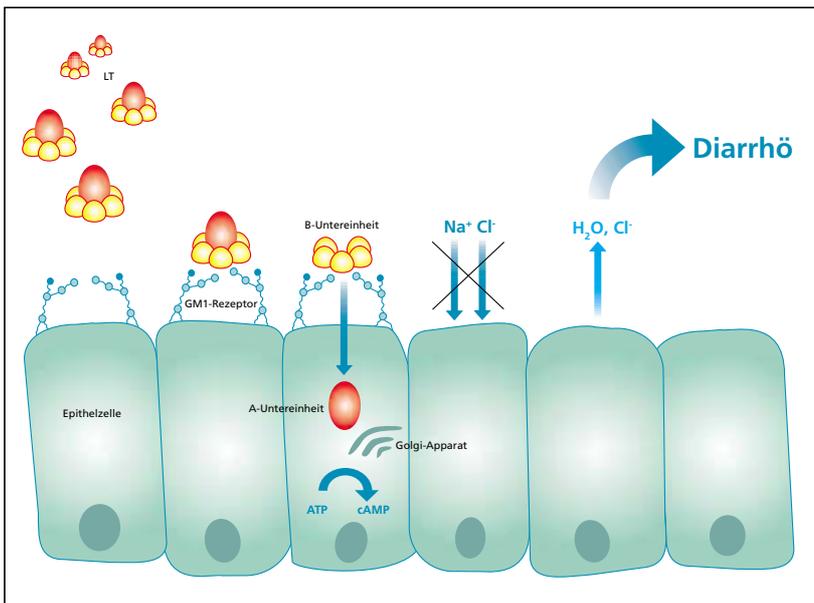


Abbildung 2a und 2b: Ankopplung von LT an die epithelialen GM1-Rezeptoren, Endozytose von LT und diarrhogene Reaktionskaskade



Abbildung 3: Risikogebiete der Reisediarrhö

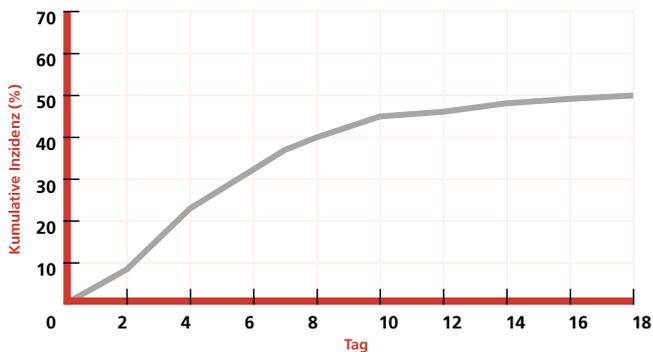


Abbildung 4: Das Reisediarrhörisiko ist in den ersten beiden Wochen am grössten.

rend, kann jedoch bei privaten oder geschäftlichen Auslandsaufenthalten zu einer enormen Beeinträchtigung führen. In Indien sehen sich Reisediarrhöpatienten (29, 30) in 45 Prozent der Fälle an der Weiterreise gehindert; in Brasilien sind es immerhin noch 12 Prozent. Oft kann die Reise bereits nach wenigen Stunden wiederaufgenommen werden, in vielen Fällen jedoch erst nach mehreren Tagen. Vielleicht noch schwerer wiegt der Umstand, dass ganze 7 bis 18 Prozent der betroffenen Reisenden im Reiseland medizinische Hilfe in Anspruch nehmen und dass immerhin bis zu 0,2 Prozent (31) – also schätzungsweise jährlich 600 Reisende mit Schweizer Wohnsitz – während der Reise ins Spital eingewiesen werden.

Prävention

Wegen ihrer enorm hohen Inzidenz in Hochrisikogebieten kommt der Prävention der Reisediarrhö in der reisemedizinischen

Beratung eine herausragende Rolle zu. Die Prävention ruht auf drei Säulen:

- Nahrungsmittel- und Wasserhygiene (Expositionsprophylaxe)
- Chemoprophylaxe
- Immunprophylaxe.

Wie erwähnt, dürfte weniger der Reisediarrhörisiko als vielmehr die Wasser- und Nahrungsmittelhygiene (Tabelle 5 und 6) für die Reisediarrhöinzidenz entscheidend sein. Übertragungswege sind die «Famous four F: Feces, Fingers, Flies, and Food». Je besser das Zürich-Mantra «Boil it, cook it, peel it – or forget it!» eingehalten wird, um so geringer sollte das Reisediarrhörisiko (29, 32, 33, 34) sein. Leider halten sich auch in Hochrisikogebieten nur 2 bis 5 Prozent der Reisenden an diese Regel (3, 32, 35). Die Folgen sind bekannt. Auf Nahrungsmittel, deren Genuss selten einen Reisedurchfall nach sich zieht (Tabelle 5), und wirksame Methoden der Wasseraufbereitung (Tabelle 6) sollte trotzdem hingewiesen werden.

Die Prophylaxe der Reisediarrhö durch Antibiotika ist eine wirksame Methode, die insbesondere bei Risikopatienten und kurzen Reisen von Nutzen ist. Für Ciprofloxacin wird eine Wirksamkeit von 84 Prozent (38), für Rifaximin von 72 Prozent (39) angegeben. (In Italien und Österreich ist das nur im Darm wirksame Antibiotikum Rifaximin zur Behandlung einer Reisediarrhö zugelassen.) Zu bedenken sind dabei selbstverständlich Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen sowie die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Antibiotika. Zur Frage, unter welchen Umständen Antibiotika zur Reisediarrhöprophylaxe eingesetzt werden sollen, empfiehlt sich das in Abbildung 5 (40) angeführte Schema.

Mit der Zulassung von Dukoral® (41) als Schluckimpfstoff gegen Cholera und Reisediarrhö wird das Arsenal prophylaktischer

Tabelle 5: «Sichere» Nahrungsmittel (36)

- Gekochtes Essen, frisch zubereitet und dampfend serviert
- Trockenes Essen wie Brot
- Früchte, wenn vom Reisenden abgewaschen, abgetrocknet und geschält
- Kohlensäurehaltige, in Flaschen abgefüllte Getränke (Wasser, Bier)
- Kaffee und Tee, wenn mit heissem (> 70 °C) oder kochendem Wasser zubereitet
- Wein
- Abgekochtes und sauber aufbewahrtes Wasser
- Halogeniertes und gefiltertes Wasser

Tabelle 6: Wasserdeseinfektion (37)

Technik	Bakterien	Viren	Giardia	Cryptosporidium
Erhitzen*	+	+	+	+
Filtern**	+	-	+	+
Halogenierung***	+	+	-	-

- * Wasser sollte zum Kochen gebracht werden. Wasser, das mehrere Minuten lang ≥ 70 °C warm ist, sollte ebenfalls trinkbar sein.
- ** Die Filtergrösse sollte ≥ 0,1 mm betragen, um Bakterien und Parasiten herauszufiltern.
- *** Die Halogenkonzentration sollte während 30 bis 60 min 1-10 mg/l betragen. Am zuverlässigsten ist die Jodierung mit Tetraglycinhydroperiodid (s. Angaben des Herstellers).

Massnahmen durch eine dritte Säule, die Immunprophylaxe, erweitert. Die Immunisierung mit Dukoral bewirkt die Bildung sekretorischer IgA-Antikörper, die Choleraerkrankungen neutralisieren und die Toxine CT und ETEC-LT so komplexieren, dass sie nicht mehr an die Epithelzellen ankoppeln können. Damit wird die Endozytose der Toxine und die diarrhögene enzymatische Kaskade unterbunden; die Diarrhö bleibt aus. In der Schweiz, Kanada, Norwegen und vielen anderen Ländern, nicht aber in der EU, ist Dukoral zur aktiven Immunisierung gegen Erkrankungen nicht nur durch die Vibrio-cholerae-Serogruppe O1, sondern auch durch LT-produzierende enterotoxische Escherichia coli (LT-ETEC) zugelassen und indiziert. Die Grundimmunisierung besteht aus zwei Dosen, die im Abstand von einer bis fünf Wochen eingenommen werden. Dabei ist genau nach den Anweisungen der Packungsbeilage (Mischung von Brausegranulat und Impfstoff aus der Flasche) vorzugehen. Die Auffrischimpfung geschieht mit einer Einzeldosis, die drei Monate bis fünf Jahre nach der Grundimmunisierung eingenommen wird. Die Verträglichkeit ist sehr gut. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Symptome, die im Rahmen von plazebokontrollierten Studien in den Impfstoffgruppen nicht häufiger waren als in den Plazebogruppen (Plazebo: Natriumhydrogenkarbonat). Der Schutz gegen Cholera beträgt für Reisende aus nichtendemischen Gebieten kurzfristig 85 Prozent. Der Schutz gegen LT-ETEC-Reisediarrhö beträgt gemäss Zulassung 60 Prozent. Der Schutz gegen jede Form der Reisediarrhö hängt stark von der ETEC-Prävalenz ab. Je nach Jahreszeit und geografischer Region kann der Schutz auch weniger als 60 Prozent betragen. Es ist daher sinnvoll, im Rahmen der Beratung von Reisenden in Hochrisikogebiete Karten mit Daten zur Prävalenz der Reisediarrhö und des ETEC-Anteils bei den Erkrankungsfällen einzusetzen, auch wenn die auf der Karte angegebenen ETEC-Anteile Momentaufnahmen darstellen. In anderen Jahren, Jahreszeiten und Unterkünften kann die Prävalenz der ETEC-Reisediarrhö davon stark abweichen.

Führende Reisemediziner (28) aus der Schweiz, Österreich und Deutschland empfehlen, Dukoral in folgenden Fällen einzusetzen:

Führende Reisemediziner (28) aus der Schweiz, Österreich und Deutschland empfehlen, Dukoral in folgenden Fällen einzusetzen:

Indikationsgebiet Cholera:

- Eine Choleraimpfung ist indiziert für:
 - Helfer in Katastrophengebieten oder Flüchtlingslagern bei bekannter oder erwarteter Choleraabedrohung (Tropimed)
 - die Erfüllung von Einreisebestimmungen speziell auf Frachtschiffen: Seeleute und Passagiere.
- Eine Choleraimpfung ist zu erwägen und mit den Reisenden zu besprechen für:

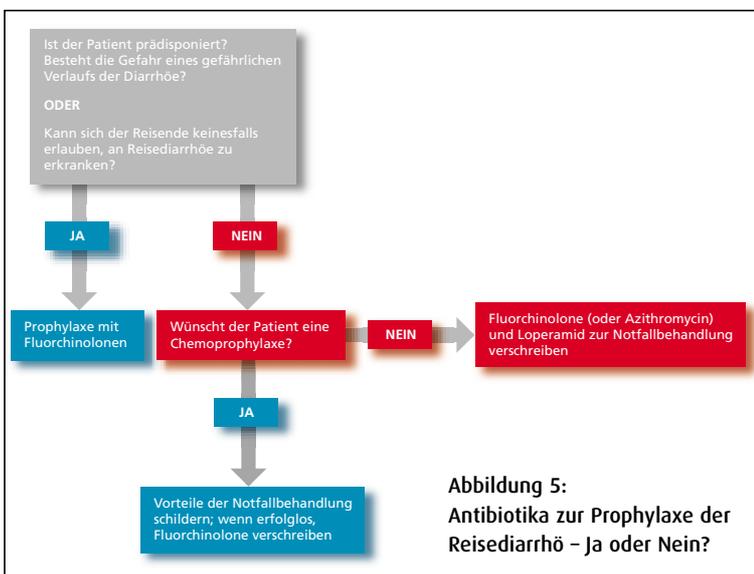


Abbildung 5: Antibiotika zur Prophylaxe der Reisediarrhö – Ja oder Nein?

- Gesundheitsberufe und Entwicklungshelfer, die in endemischen Gebieten arbeiten
- Personen, die in endemische Gebiete reisen und sich unter sehr schlechten hygienischen Bedingungen aufhalten (z.B. einzelne Rucksackreisende; Reisende, die Verwandte oder Freunde besuchen; Militärpersonal in Krisengebieten).

Indikationsgebiet Reisediarrhö:

- Reisende mit entsprechender Prädisposition:
 - fehlende Magensäurebarriere (langfristige Einnahme von PPI, Magenresektion)
 - Immunsupprimierte
 - Neigung zu rezidivierenden Episoden eines Reisedurchfalls.
 - Reisende mit der Gefahr schwerer Verläufe wegen:
 - chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)
 - chronischer Erkrankungen mit erhöhtem Komplikationsrisiko durch Flüssigkeits- und Elektrolytbalancen (z.B. chronische Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Diuretikatherapie, Diabetes mellitus).
- Kleinkinder (Zulassung ≥ 2 Jahre). ■

Dr. Roland Hoos
Medical Manager, Berna Biotech AG
Auberg 6
4051 Basel
Tel. 061-270 80 26, Fax 061-270 80 21
E-Mail: roland.hoos@bernabiotech.ch

Interessenlage: Die Firma Berna Biotech AG bietet den Impfstoff Dukoral® gegen Cholera und Reisediarrhö an.

Referenzen:

- www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/tourismus/uebersicht/blank/publikationen.Document.66862.pdf.
- Steffen R, Sack RB. Epidemiology. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 113.
- von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. Lancet 2000; 356: 133-134.
- Jiang ZD, Butzler JP, Lowe BS. The bacterial pathogens. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 10.
- National Institutes of Health. Consensus conference: travelers' diarrhea: current perspectives. JAMA 1985; 253: 2700-2703.
- Layton M, Bia FJ. Emerging issues in travel medicine. Curr Opin Infect Dis 1992; 5: 338-344.
- Atmar R, Conner ME. The viral pathogens. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 30.
- Okhuysen PC, White AC. The parasitic pathogens. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 47.
- Kean BH. Travelers' diarrhea: an overview. Rev Infect Dis 1986; 8 Suppl 2: 111-125.
- Jiang ZD, Lowe B, Verenkar MP et al. Prevalence of enteric pathogens among international travelers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa) and Jamaica (Montego Bay). J Infect Dis 2002; 185: 497-502.
- Caeiro JP, Estrada-Garcia MT, Jiang ZD et al. Improved detection of enterotoxigenic Escherichia coli among patients with travelers' diarrhea, by use of the polymerase chain reaction technique. J Infect Dis 1999; 180: 2053-2055.
- Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD et al. Natural history of enteroaggregative and enterotoxigenic Escherichia coli infection among US travelers to Guadalajara, Mexico. J Infect Dis 2002; 185: 1681-1683.
- Sutjita M, Bouckennooghe AR, Adachi JA et al. Intestinal secretory immunoglobulin: a response to enteroaggregative Escherichia coli in travelers with diarrhea. Clin Diag Lab Immunol 2000; 7: 501-503.
- Adachi JA, Ericsson CD, Dupont HL. Relative importance of pathogens and noninfectious causes. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 102.
- Sujita M, Marcano MG, Nataro JP. Pathogenesis. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 47.
- Dupont HL, Levine MM, Hornick RB et al. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. J Infect Dis 1989; 159: 1126.
- Guerrant RL, Steiner TS. Gastrointestinal infections and food poisoning. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Vol 1. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Inc.; 2000. p. 1076-1088.
- Sujita M, Marcano MG, Nataro JP. Pathogenesis. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 78.
- Koch R, Gaffky G, Löffler F. Experimentelle Studien über die künstliche Abschwächung der Milzbrandbazillen und Milzbrandinfektion durch Fütterung. Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1884; 2: 147-181.
- Sears CL, Kaper JB. Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. Microbiol Rev 1996; 60: 176-215.
- Sixma TK, Kalk KH, van Zanten BA et al. Refined structure of Escherichia coli heat-labile enterotoxin, a close relative of cholera toxin. J Mol Biol 1993; 230: 890-918.
- Dickinson BL, Clements JD. Dissociation of Escherichia coli heat-labile enterotoxin adjuvanticity from ADP-ribosyltransferase activity. Infect Immun 1995; 63: 1617-1623.
- Teneberg S, Hirst TR, Ångström J, Karlsson KA. Comparison of the glycolipid-binding specificities of cholera toxin and porcine Escherichia coli heat-labile enterotoxin: identification of a receptor-active non-ganglioside glycolipid for the heat-labile toxin in infant rabbit small intestine. Glycoconjugate J 1994; 11: 533-540.
- Lencer WL, Constable C, Moe S et al. Targeting of cholera toxin and Escherichia coli heat labile toxin in polarized epithelia: role of COOH-terminal KDEI. J Cell Biology 1995; 131: 951-962.
- Sears CL, Kaper JB. Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. Microbiol Rev 1996; 60: 176-215.
- Kean BH. Turista in Teheran. Travellers' diarrhoea at the Eighth International Congresses of Tropical Medicine and Malaria. Lancet 1969; 13: 583-584.
- Angst F, Steffen R. Update on the epidemiology of travelers' diarrhea in East Africa. J Trav Med 1997; 4: 118-120.
- Weinke T, Liebold I, Burchard GD et al. Impfprophylaxe gegen ETEC-Reisediarrhoe und Cholera: Ist sie sinnvoll und für wen? Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 1660-1664.
- Steffen R, Collard F, Tornieporth N et al. Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. JAMA 1999; 281: 811-817.
- Bruni M, Steffen R. Impact of travel-related health impairments. J Trav Med 1995; 2: 11-15.
- von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. Lancet 2000; 356: 133-134.
- Kozicki M, Steffen R, Schär M. «Boil it, cook it, peel it or forget it»: does this rule prevent travellers' diarrhoea? Int J Epidemiol 1985; 14: 169-172.
- Herwaldt BL, de Arroyave KR, Roberts JM, Juranek DD. A multiyear prospective study of the risk factors for and incidence of diarrheal illness in a cohort of Peace Corps volunteers in Guatemala. Ann Intern Med 2000; 132: 982-988.
- Ericsson CD, Dupont HL, Mathewson JJ. Epidemiologic observations on diarrhea developing in U.S. and Mexican students living in Guadalajara, Mexico. J Trav Med 1994; 2: 6-10.
- Mattila L, Siitonen A, Kyrönseppä H et al. Risk behavior for travelers' diarrhea among Finnish travelers. J Travel Med 1995; 2: 77-84.
- Hill DR, von Sonnenburg F. Diet and education about risk. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 113.
- Backer H. Water disinfection for international and wilderness travelers. Clin Infect Dis 2002; 34: 355-364.
- Heck JE, Staneck JL, Cohen MB et al. Prevention of travelers' diarrhea: ciprofloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole in adult volunteers working in Latin America and the Caribbean. J Trav Med 1994; 1: 136-142.
- Dupont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC et al. Ann Intern Med 2005; 142: 805-812.
- Ericsson CD, Kollaritsch H. Prophylactic use of drugs. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen R (ed.). Travelers' diarrhea. Hamilton, Kanada: BC Decker; 2003. p. 170.
- www.kompendum.ch.