



Infektiologie Update  
23. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft  
Dresden 11.-13. Oktober 2012



Paul-Ehrlich-Gesellschaft  
für Chemotherapie e.V.  
[www.p-e-g.org](http://www.p-e-g.org)

# Fieber nach Auslandsaufenthalt

**Thomas Löscher**

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin (AITM)

Klinikum der Universität München (LMU)

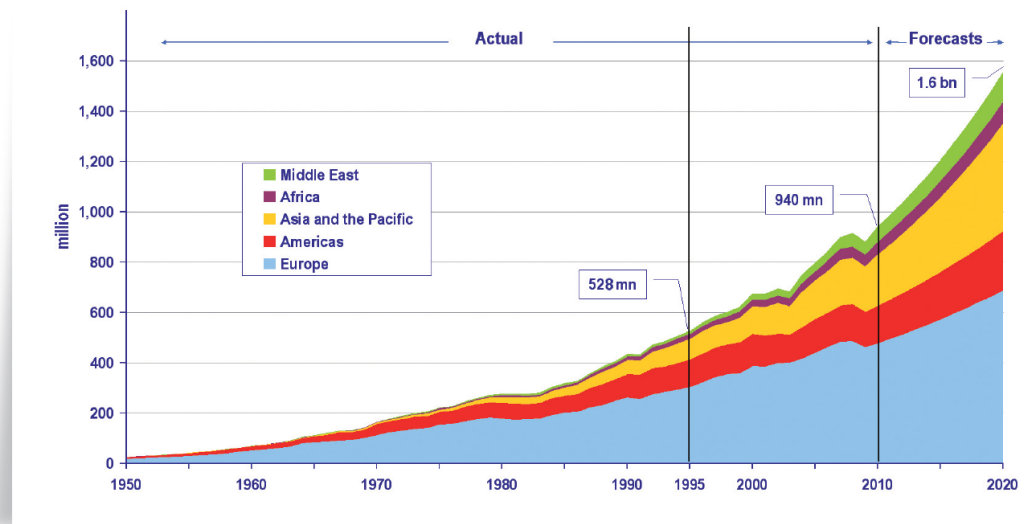
Leopoldstrasse 5, 80802 München

Homepage: [www.lmutropmed.de](http://www.lmutropmed.de)



# Reisen & Migration 2011

International Tourist Arrivals by region (million)



- Weltweit
  - 980 Mill. internationale Reisen (+ 4% zu 2010)
- Deutschland
  - 72 Millionen Auslandsreisen\* (Ausgaben: 61 Milliarden. €), davon
    - **30 Millionen in Länder mit reisemedizinischer Relevanz** (einschliesslich Mittelmeerländer)
    - 9 Millionen interkontinentale Reisen
    - **ca. 4 Millionen in tropische/subtropische Länder**
  - 16 Millionen Mitbürger mit Migrationshintergrund (2011), davon
    - 7,1 Millionen ausländische Mitbürger/Besucher
    - **ca. 1 Million aus Tropen/Subtropen stammend**



(UNWTO 2012, Statistisches Bundesamt 2012, \*DRV/FUR 2012)

# Fever in Returned Travelers: GeoSentinel Surveillance Network



- 24.920 erkrankte Reiserückkehrer
- Fieber als Leitsymptom bei 6.957 (**28%**)
  - davon 26% hospitalisiert (vs. 3% der Pat. ohne Fieber)
  - **in 35% systemische fieberhafte Erkrankungen** (hohe regionale Variabilität)
    - 21% Malaria (14% falciparum, Ursache bei 4 von insgesamt 12 Todesfällen)
    - 6% Denguefieber
    - 2% Typhus/Paratyphus
    - 2% Rickettsiosen
    - 4% andere Diagnosen (breites Spektrum)
  - 15% fieberhafte Durchfallserkrankungen
  - 14% fieberhafte Atemwegserkrankungen (davon 8% Influenza)
  - 4% urogenitale Erkrankungen
  - 4% nicht-diarrhoische GI-Erkrankungen (1% akute Hepatitis)
  - 4% dermatologische Erkrankungen (Pyodermien etc.)
  - 32% sonstige Erkrankungen (22% un spez. Virusinfektionen)



# Malariaerreger und -erkrankungen



Erkrankung (Erreger)	Inkubation	Dauer der Blut- schizogonie	Parasitämie	Fieber
<b>Malaria tropica</b> ( <i>Plasmodium falciparum</i> )	7-30 Tage, gel. länger	ca. 48 h (asynchron)	unbegrenzt	irregulär
<b>Malaria tertiana</b> ( <i>P. vivax</i> und <i>P. ovale</i> )	12 Tage bis >> 1 Jahr <sup>#</sup>	ca. 48 h (synchron)	maximal 1 - 2 %	jeden 2. Tag *
<b>Malaria quartana</b> ( <i>P. malariae</i> )	30-50 Tage	ca. 72 h (synchron)	maximal 1 - 2 %	jeden 3. Tag

<sup>#</sup> Rezidive möglich! (Hypnozoiten), \* bei *P. vivax* auch tgl. Fieber möglich (2 versch. Generationen)

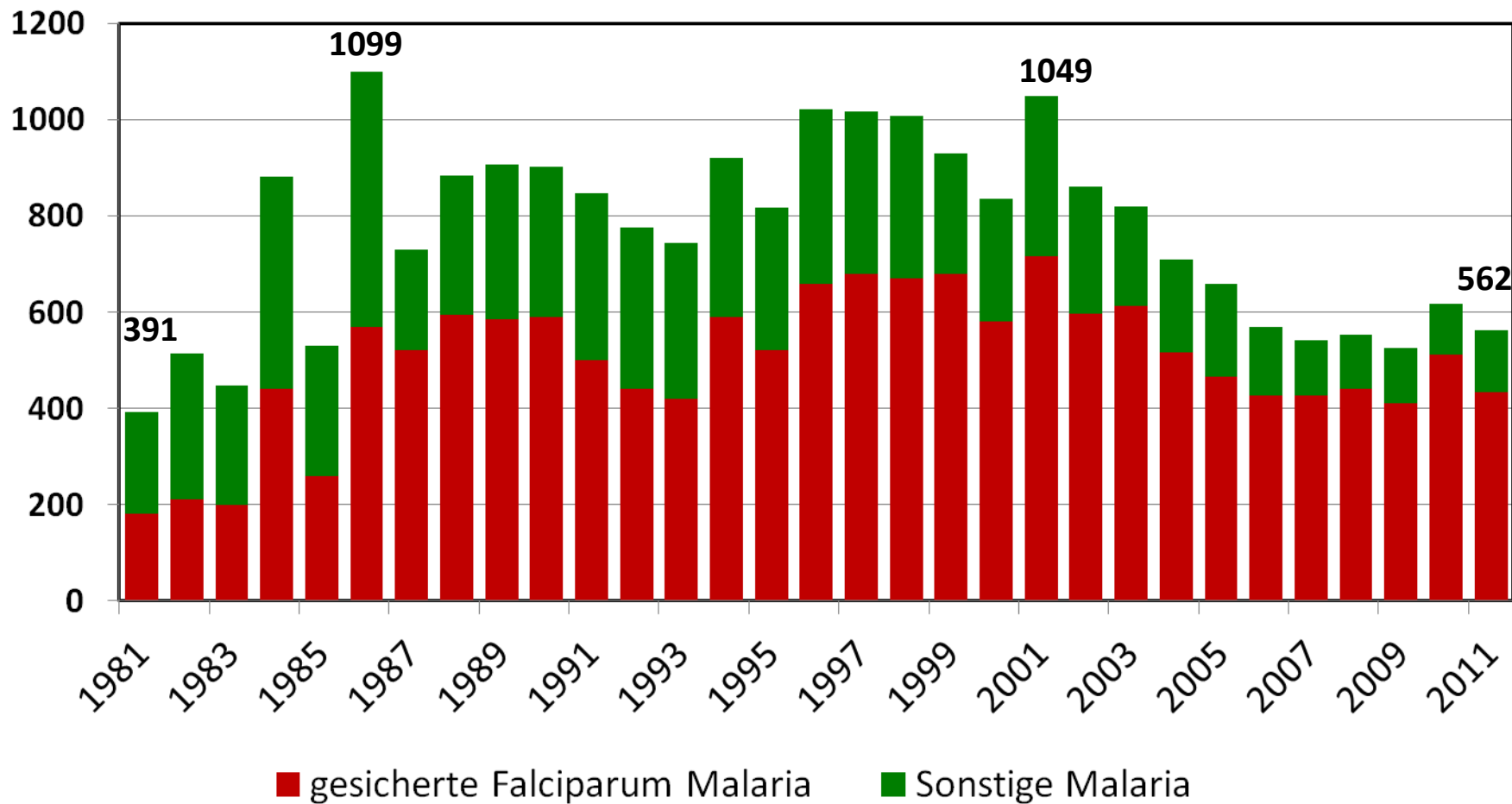
Singh et al., Lancet 2004:

58% of Cases diagnosed as *P. malariae* in Malaysian Borneo are *Plasmodium knowlesi*, by SS rRNA PCR (Makakken, Blutschizogonie-Zyklus ca. 24 h)

# Malaria-Einschleppungen nach Deutschland 1980-2011

(Meldezahlen RKI, bis 1991 nur alte Bundesländer)

## Gemeldete Fälle

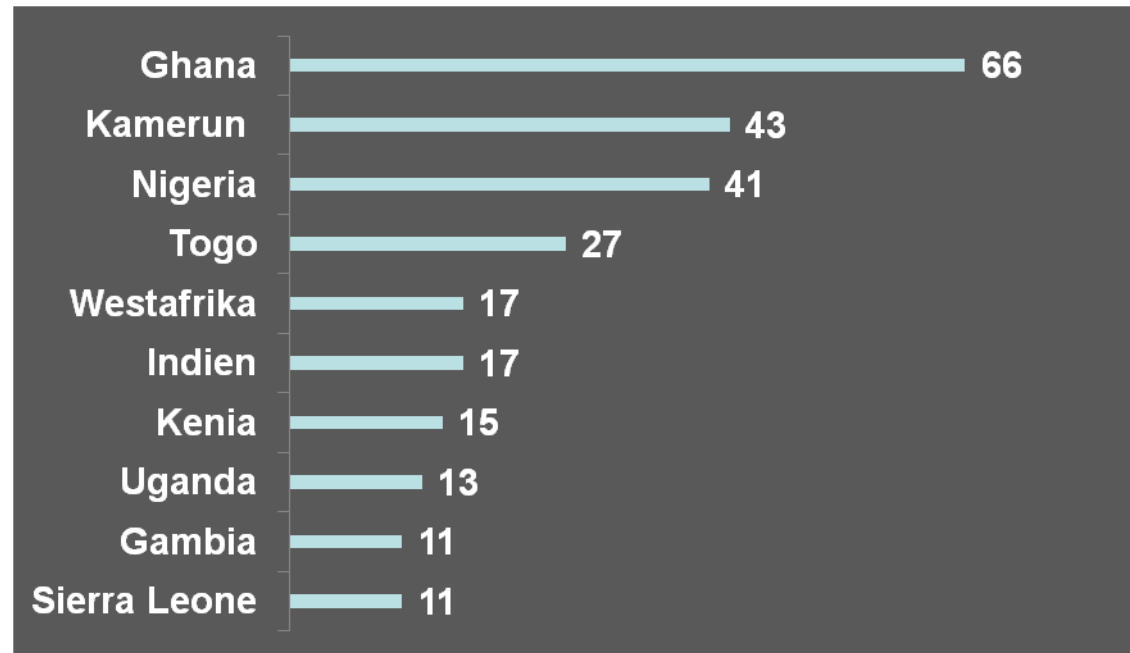
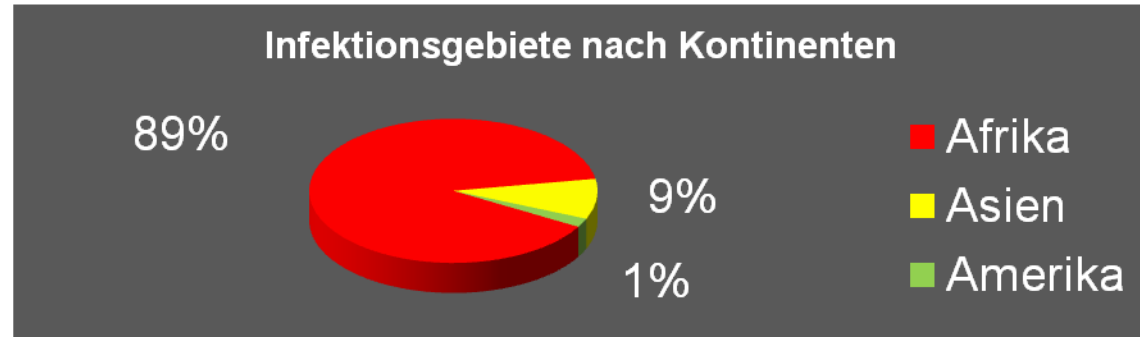


# Nach Deutschland importierte Malaria 2011

Insgesamt 562 Meldungen\*,  
Davon 77% *M. tropica*

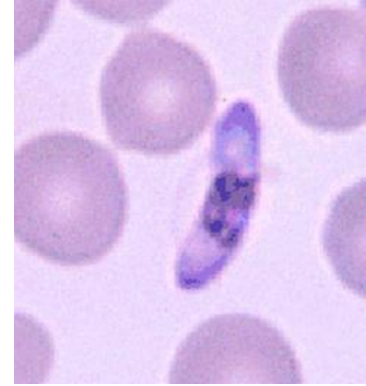
(\* entsprechend Falldefinition)

Wichtigste Importländer  
(Angaben in 377 Fällen)



# Malaria-Fälle in Deutschland

Meldungen 1989-2011 nach BSG/IfSG (seit 2001)



	1989-99 Mittel/Jahr	2001	2005	2009	2010	2011
<b>Gemeldet</b>	889 (743-1021)	1049	633	526	617	562
Krankenhaus -Fallstatistik	1810	1565	818	738	875	k.A.
Falciparum	65 %	73%	78%	80%	83%	77%
<b>Letalität</b>	2,3 %	0,8%	1,0%	0,8%	1,1%	k.A.
<b>Ausländer*</b>	38 %	45%	52%	63%	56%	k.A.

*\* in Deutschland lebend*

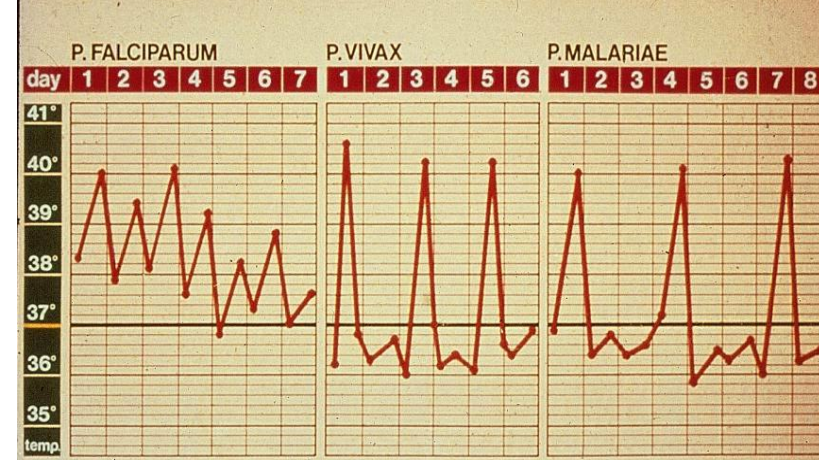
*2010: 80% VFR's (visiting friends & relatives)*



# Malaria - Klinik

## Hauptsymptom: Fieber

- oft (aber keineswegs immer) mit Schüttelfrost & Schweißausbruch
- **Verlauf variabel**, regelmäßige Fieberschübe am ehesten bei Malaria tertiana (jeden 2. Tag) und M. quartana (jeden 3. Tag), bei M. tropica meist unregelmäßiges Fieber (auch Continua möglich)
- Häufige weitere Symptome sind Kopf-, Glieder- und Rückenschmerzen
- bei **M. tropica** können zudem **zahlreiche weitere Symptome** wie trockener Husten, Durchfälle, Erbrechen, Ikterus, zerebrale und kardiopulmonale Symptome als Folge von Komplikationen auftreten
- **Labor:**
  - Thrombopenie, Blutleukozytenzahl meist normal oder erniedrigt
  - Hb-Abfall (oft verzögert), LDH erhöht, freies Haptoglobin erniedrigt

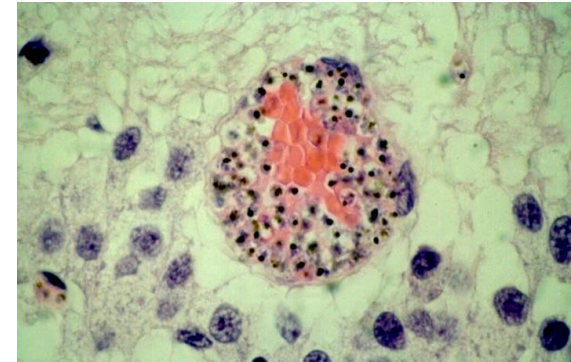
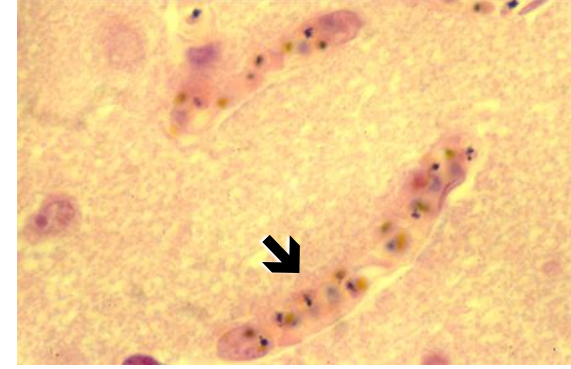




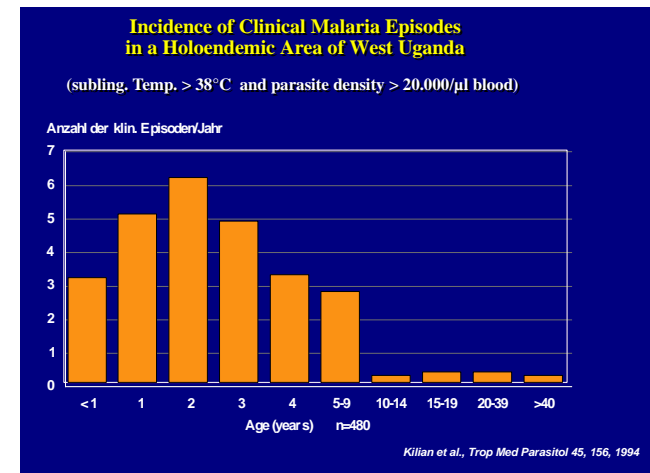
# Warum kann die Malaria tropica zu bedrohlichen Komplikationen führen?

## Die wichtigste Gründe:

- die Parasitämie ist nicht begrenzt  
(alle Erythrozyten können befallen werden)
- Zirkulationsstörung + Gewebeschädigung  
(können zum [Multi]-Organversagen führen)
- Fehlende Immunität  
Kleinkinder & Schwangere in Endemiegebieten,  
Reisende



Sequestration parasitierter Erythrozyten am Endothel von Kapillaren ↑ und postkapillären Venolen



# Malaria tropica – Komplikationen \*

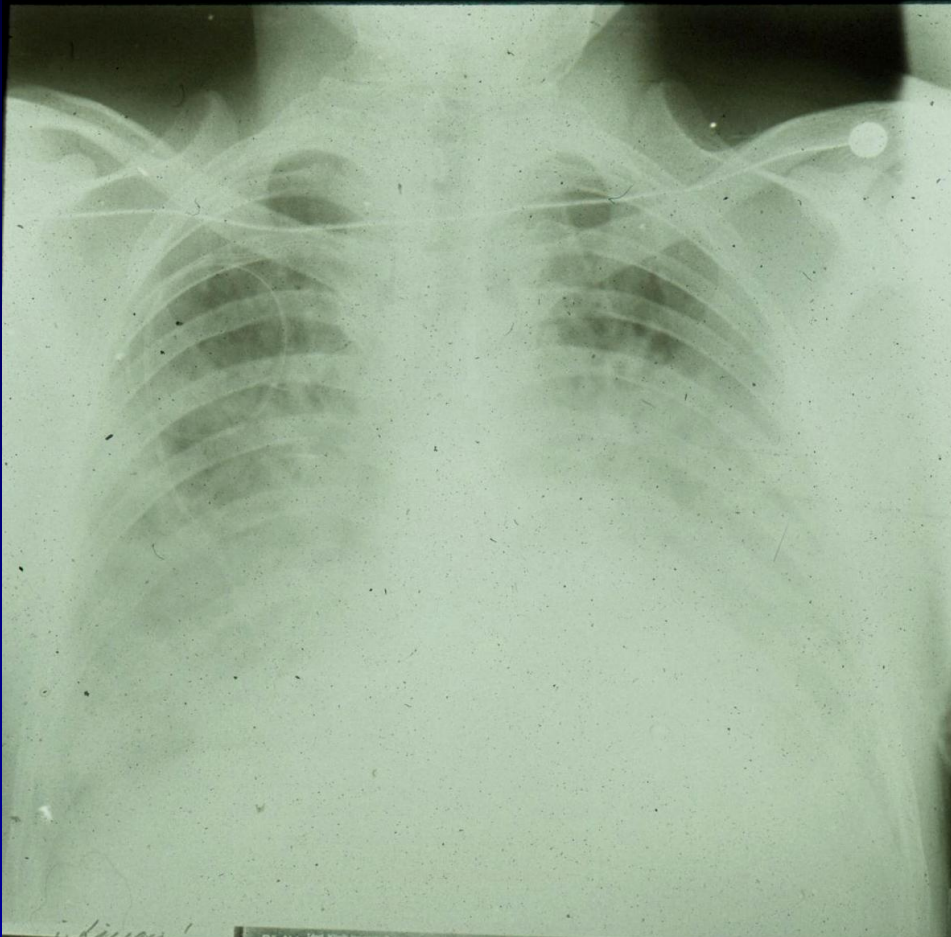
(DTG-Leitlinie Malaria: [www.dtg.org](http://www.dtg.org) oder [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de))

Eine komplizierte Malaria tropica liegt vor bei *mindestens einem* der folgenden klinischen Befunde:

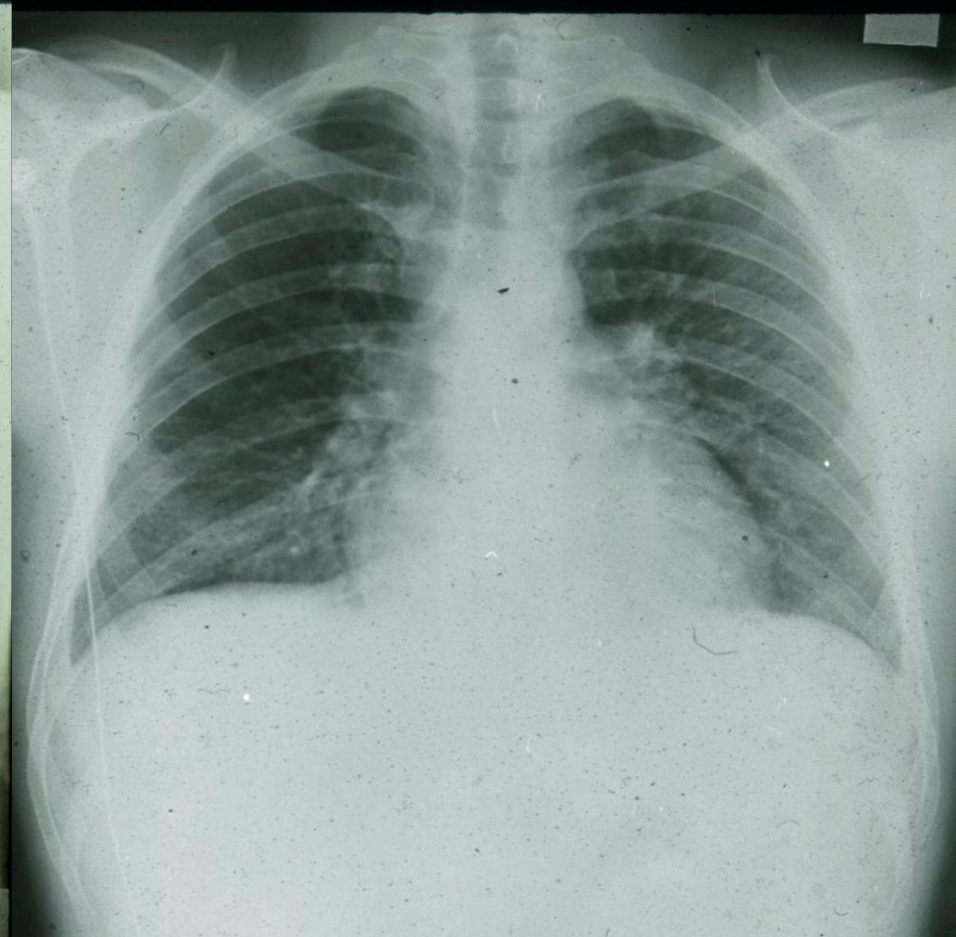
- Bewußtseinstörung, Koma („zerebrale Malaria“)
- wiederholte zerebrale Krampfanfälle (>3/24 h)
- respiratorische Insuffizienz
- Niereninsuffizienz (< 400 ml/24 h)
- schwere Anämie (Hb < 5 g/dl)
- Spontanblutungen, DIG +/- Verbrauchskoagulopathie
- Schock

\* WHO-Klassifikation

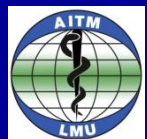
# Interstitielles Lungenödem (Malaria-Schocklungensyndrom) bei komplizierter Malaria tropica



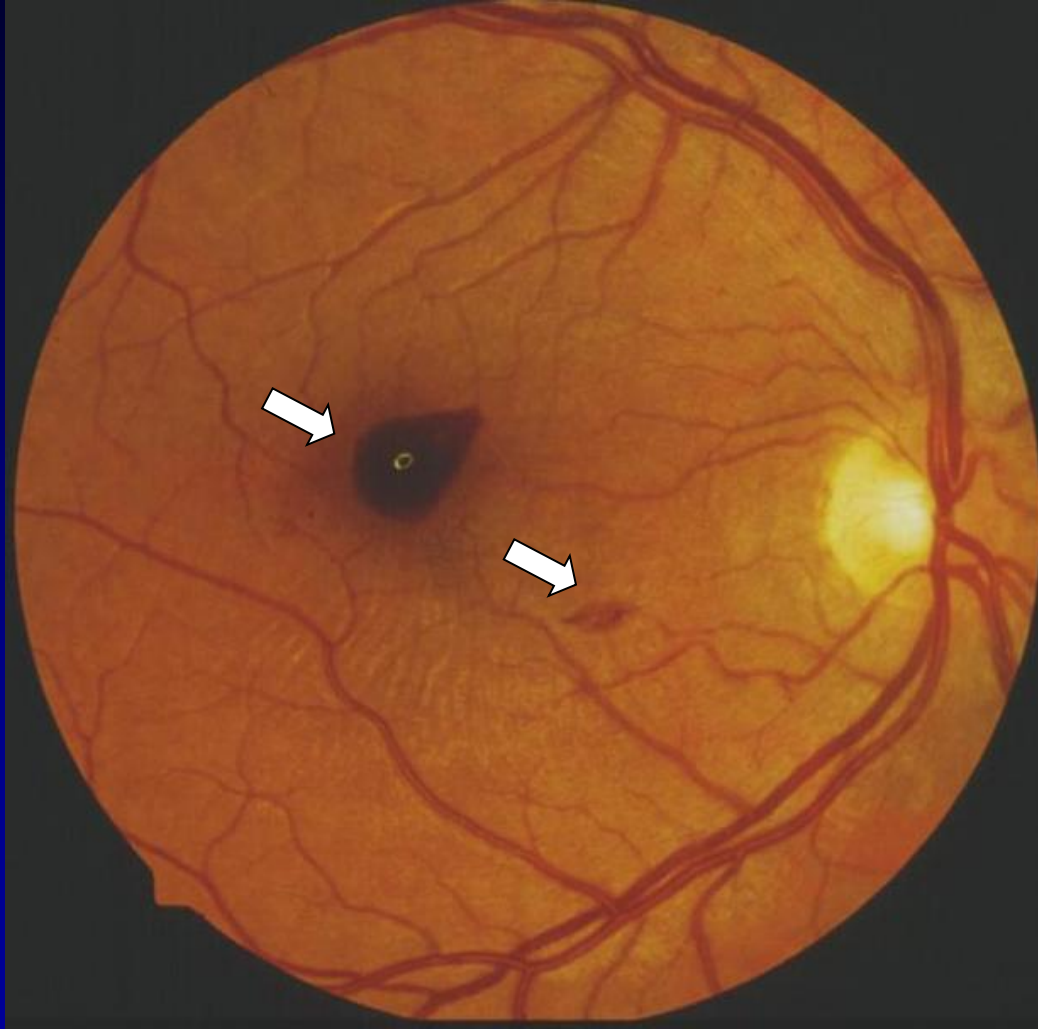
Vor Therapie



Nach Therapie



# Spontanblutungen & dissem. intravasale Gerinnung (DIG) bei Malaria tropica



Retinale Blutungen →



DIG mit akraler  
Gangrän

# Malaria tropica – Komplikationen \*

(DTG-Leitlinie Malaria: [www.dtg.org](http://www.dtg.org) oder [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de))

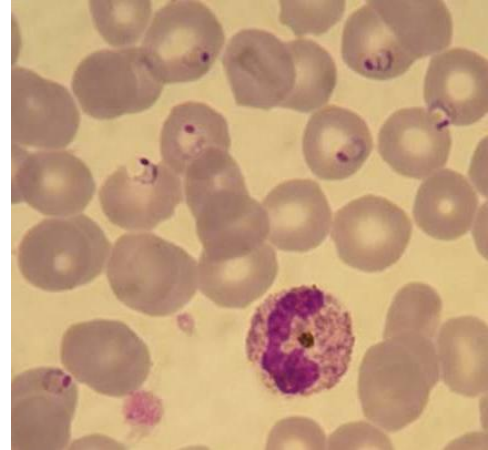
**Eine komplizierte Malaria tropica liegt vor bei *mindestens einem* der folgenden Laborbefunde:**

- Hypoglykämie (BZ < 40 mg/dl)
- Azidose (pH < 7,25, Plasmabikarbonat < 15 mmol/L)
- Transaminasen im Serum mehr als 3-fach erhöht
- Ikterus (Bilirubin > 2,5 mg/dl)
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 3 mg/dl)
- Hämoglobinurie („Schwarzwasserfieber“)
- Hyperparasitämie (> 5% der Erythrozyten befallen)

\* WHO-Klassifikation

# DTG-Leitlinie

## Diagnostik & Therapie der Malaria



### Notwendige Basisdiagnostik:

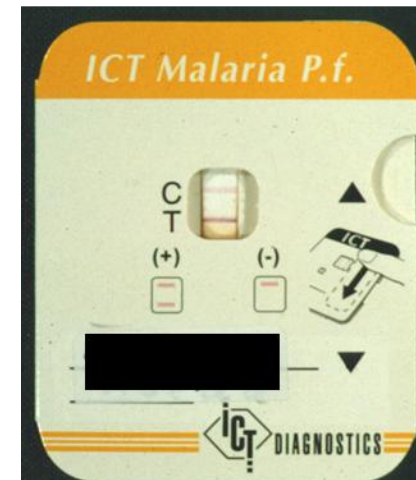
- Mikroskopischer Nachweis der Plasmodien
  - **Blutausstrich und Dicker Tropfen**
  - Erfordert speziell Erfahrung (Diagnostikkurse: [www.dtg.org](http://www.dtg.org))
  - Resultat muss innerhalb weniger Stunden vorliegen!!
  - EDTA-Blut sofort ans Labor, ggf. kurzfristige Wiederholung

### In Einzelfällen sinnvolle Zusatzdiagnostik:

- **Malaria-Schnelltests** (Antigen-Nachweis), PCR
- Bei negativem Schnelltest darf die mikroskopische Diagnostik nicht verzögert oder gar ersetzt werden !

### Überflüssige Diagnostik:

- Antikörpernachweis (Serologie),
  - Ggf. gutachtlich, evtl. im Intervall bei V.a. rezid. Tertiana



# Wann stationäre, wann ambulante Therapie?

- Ambulant:
  - Malaria tertiana, Malaria quartana (wenn keine Komplikationen bzw. Hinweise auf Milzruptur vorliegen)
- Stationär:
  - Malaria tropica
- Intensivmedizinische Überwachung:
  - jede komplizierte Malaria tropica

# Therapie der Malaria tertiana und quartana

(DTG-Leitlinie Malaria: [www.dtg.org](http://www.dtg.org) oder [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de))

WHO-Standardschema:

- **Chloroquin** oral (Resochin<sup>®</sup> u.a. Präparate)
  - Erste Dosis: 10 mg Base pro kg
  - 2. Dosis (nach 6-8 h): 5 mg Base pro kg, 2. und 3. Tag: 5 mg/kg
  - selten Resistenzen bei *P. vivax* (Alternativen: Mefloquin u.a.)

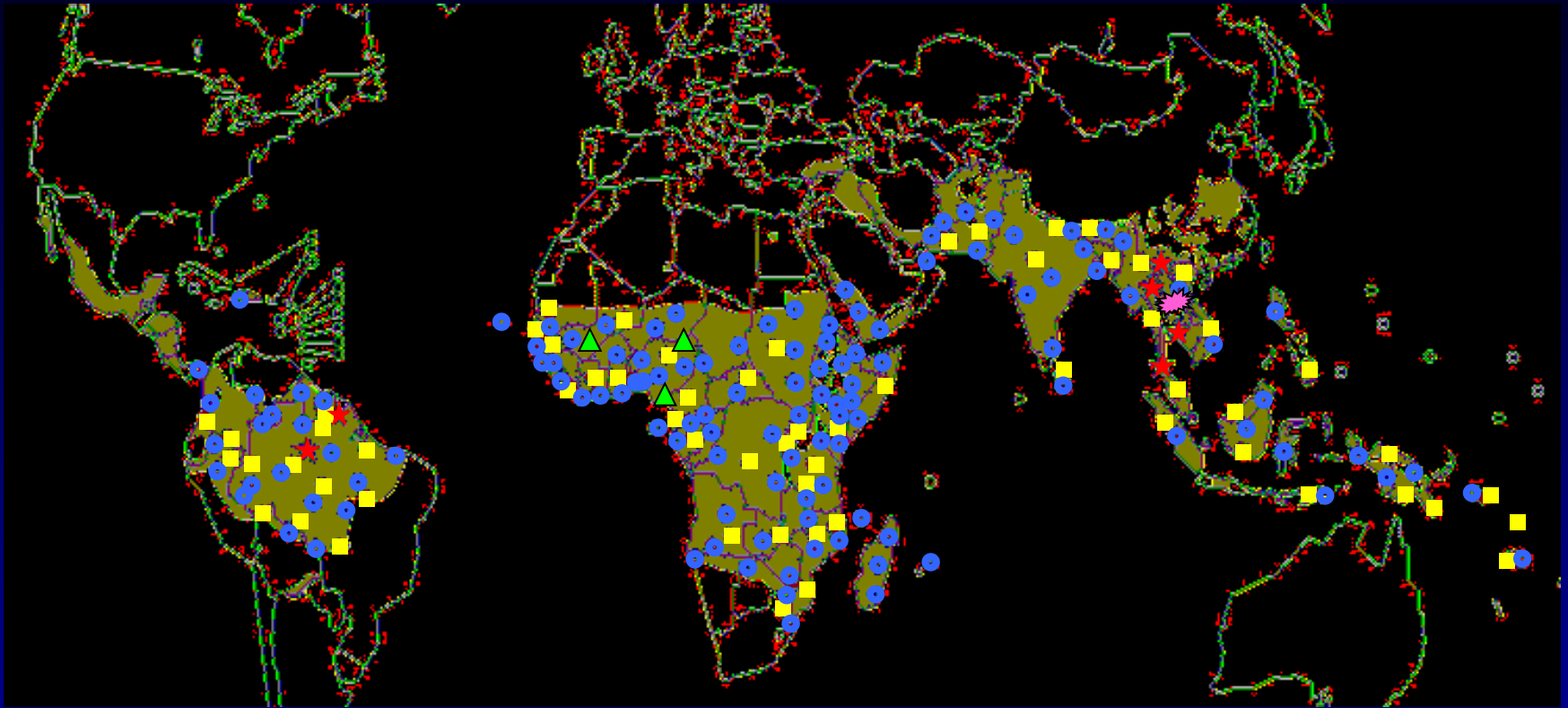
zur Prävention von Rezidiven bei Malaria tertiana:

- **Primaquin** oral (anschließend an die Chloroquin-Therapie)
  - Erwachsene: 15 mg einmal täglich über 14 Tage
  - Kinder (ab dem vollendeten 1. Lebensjahr): 0,25 mg pro kg tgl.
  - Cave: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel\*

\* *G-6-PD-Bestimmung vor Therapie empfehlenswert*



# Nachgewiesene Resistenz von Plasmodium falciparum



- Chloroquin Resistenz
- Sulfadoxin/Pyrimethamin (Fansidar) Resistenz
- ★ Multiresistenz auch gegen Mefloquin (vor allem in Grenzgebieten von Thailand zu Kambodscha und Myanmar), z.T. auch verminderte Sensitivität gegen Chinin
- ▲ Sporadische Fälle von Resistenz gegen Atovaquon/Proguanil
- ★ Erste Fälle von Resistenz gegen Artemisinin

# Therapie der unkomplizierten Malaria tropica

(DTG-Leitlinie: [www.dtg.org](http://www.dtg.org) oder [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de))

- In Gebieten ohne Chloroquin-Resistenz
  - Chloroquin oral entsprechend WHO-Standardschema
- **In Gebieten mit Chloroquin-Resistenz**
  - WHO-Empfehlung: **ACT\***
    - **Artemether/Lumefantrin\*** (Riamet<sup>R</sup>, Coartem) oral
    - Neu: Dihydroartemisinin/Piperaquin (Eurartesim<sup>R</sup>)
  - **Atovaquon/Proguanil (Malarone<sup>R</sup>) oral**
  - Mefloquin (Lariam<sup>R</sup>) oral (cave: Resistenzen in SOA)
- Weitere Alternativen
  - weitere Artemisinin-Derivate (in Deutschland nicht zugelassen)
  - Chinin oral (+ Doxycyclin o. Clindamycin)
  - Halofantrin oral (Kardiotoxizität, unsichere Resorption)

**\*ACT: Artemisinin-basierte Kombinationstherapie**

# Therapie der komplizierten Malaria tropica

(DTG-Leitlinie: [www.dtg.org](http://www.dtg.org) oder [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de))

- **Parenterale Therapie mit Chinin**

- als langsame i.v. Infusion
- loading dose (ausser Mefloquin-Vorbehandlung)

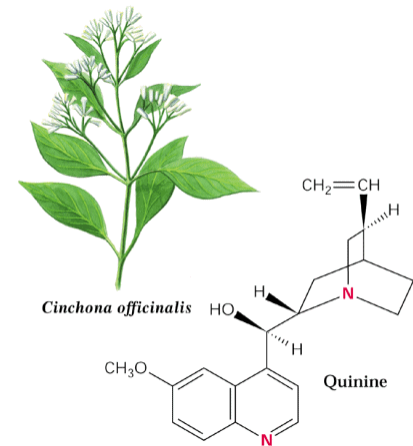
- **Parenterale Artemisinin-Präparate**

- bevorzugt **Artesunat i.v.**
- geringere Letalität vs. Chinin (in Afrika, Asien)
- in D nicht zugelassen (nicht GMP)
- über Tropeninstitute erhältlich

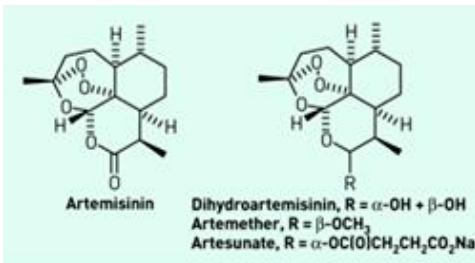
- jeweils in Kombination mit Doxycyclin

- oder Clindamycin (Kinder < 9 J., Schwangere)

- So bald wie möglich oral, Therapiedauer 7 Tage

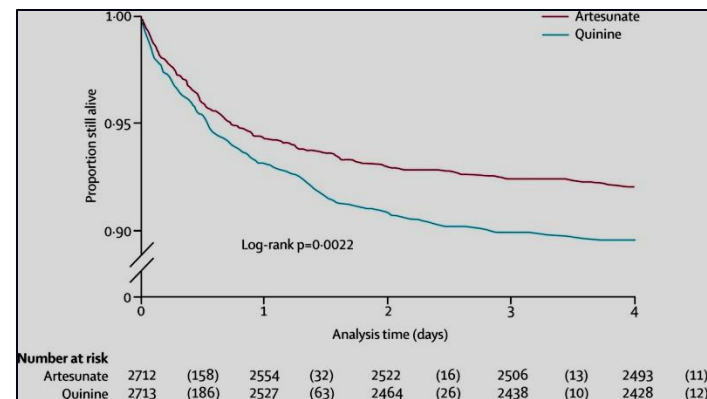
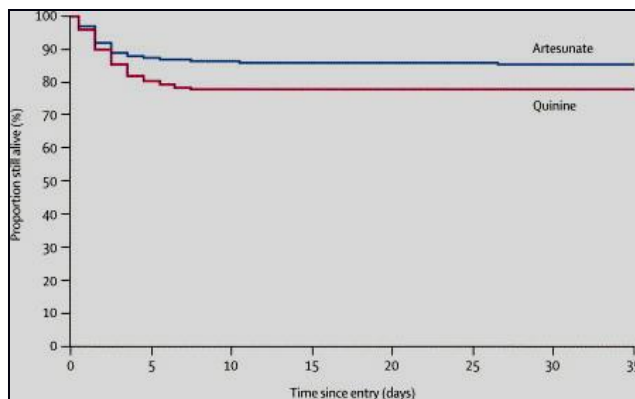


*Artemisia annua*  
(einjähriger Beifuss)



# RCT Trials of Artesunate vs. Quinine for Parenteral Treatment of Severe Malaria

Trial	SEQUAMAT (Asia)	AQUAMAT (Africa)
Study sites	Bangladesh, India, Indonesia, Myanmar (Burma)	11 Subsaharan African countries
Study population	n = 730 / 731; children (>2 yrs.) & adults; mean age 27.9 yrs	n = 2,712 / 2,713; children (<15 yrs.) mean age 2,9 yrs.
Mortality	Overall 19 % artesunate 15 % vs. quinine 22 %	Overall: 9.7% artesunate 8.5 % vs. quinine 10.9 %
Reduction of mortality	<b>31 %</b> ; OR 0.69 (95% CI 0.45- 0.79) p = 0.0002	<b>22.5%</b> ; OR 0.75 (95% CI: 0.63-0.90) p = 0.0022
Ref.	<i>Dondorp et al. Lancet 2005</i>	<i>Dondorp et al. Lancet 2010</i>



# FIEBER NACH TROPENAUFENTHALT

## Praktisches Vorgehen:

- Merke: **Jedes Fieber nach Tropenaufenthalt ist Malariaverdächtig (bis zum Beweis des Gegenteils) !**
- Nach Ausschluß einer Malaria richtet sich das weitere Vorgehen nach:
  - **Anamnese**
  - Schwere des Krankheitsbildes
  - zusätzlichen Symptomen
  - klinischen Befunden
  - weiteren Untersuchungsbefunden (Laborbefunde, apparative Diagnostik u.a.)

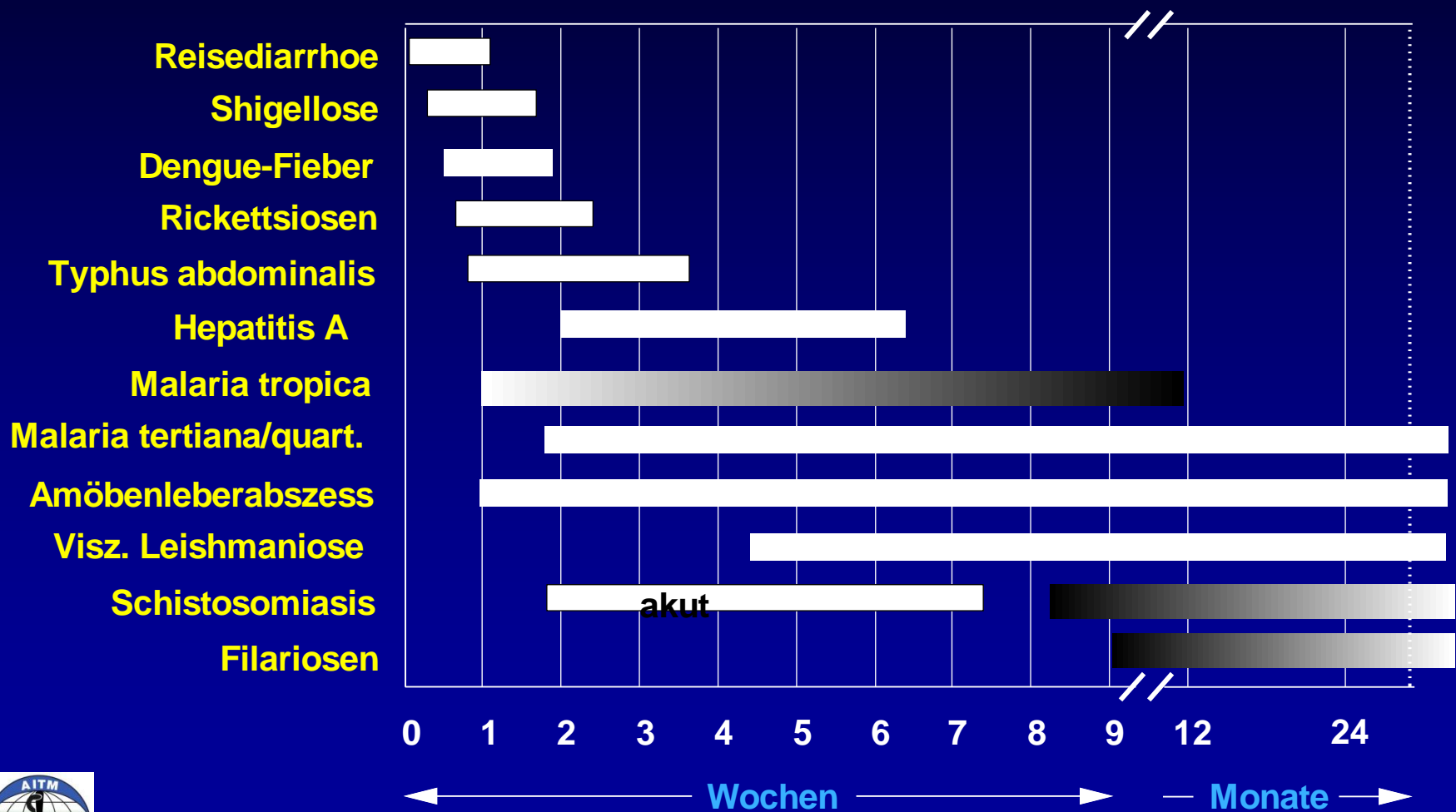


# Die wichtigsten anamnestischen Fragen zu importierten Erkrankungen:

- Routinemässige Frage nach Auslandsaufenthalten (Reiseanamnese)
  - **Wo** kommst Du her ? (“Unde venis ?“)
    - Geoepidemiologie der Krankheiten
  - **Wann** warst Du dort ?
    - Mögliche Inkubationszeiten, Latenz
  - **Was** hast Du dort gemacht ?
    - Expositionsrisiken



# Inkubationszeiten wichtiger importierter Erkrankungen (Auswahl)



# FIEBER NACH TROPENREISE

## Wichtige Punkte zur Anamnese:

- Detaillierte Reiseanamnese
  - Reiseland, Reisedauer, Reisestil ?
- Symptome: Art & zeitliches Auftreten ?
- Impfstatus, Malariaprophylaxe ?
- Ähnliche Symptomatik bei Mitreisenden ?
- **Besondere Exposition ?**
  - z.B. Ernährung, Insektenstiche, Sexualkontakte, Süßwasserexposition, Barfußlaufen, Tierbisse, bes. Aktivitäten (Tauchen, Trekking etc.)





# 24 jährige Medizinstudentin



*Rö.-Thorax: re. parakardiales Lungeninfiltrat  
OB-Sono: Hepatosplenomegalie*

- vor 3 Wochen Rückkehr von 3-monatiger Famulatur in Malawi
- jetzt intermitt. Fieber bis 39°C mit Schüttelfrösten
- Schmerzen im re. Oberbauch, dünnbreiige Durchfälle
- Trockener Husten, Urtikaria
- Malariadiagnostik: negativ
- Leukozytose (24.000/ $\mu$ l) + Eosinophile (18%)

# Welche anamnestische Frage halten Sie für besonders wichtig ?

**1**

**hatten Sie Sexualkontakte ?**

**2**

**haben Sie in einem See oder Fluss gebadet ?**

**3**

**kam es zu nosokomialen Stich- oder Schnittverletzungen (Kanülen, Op ?)**



am Ende des Aufenthaltes  
1 Woche Tauchkurs am  
Malawi-See



- Parasitolog. + bakteriolog. Stuhl/Urinuntersuchung: negativ
- **Schistosomiasis (Bilharziose) - Serologie**
  - IFT (Zerkarien-AG) 1: 512
  - ELISA (Adult-Ag) + Immunoblot (Sm31/32): positiv
- Diagnose: akute Schistosomiasis (Katayama-Syndrom)
- Therapie: Prednisolon, Praziquantel (1x WH)

# Akute Schistosomiasis

## Zerkariendermatitis

- häufig fehlend oder unbemerkt

## Katayama Syndrom

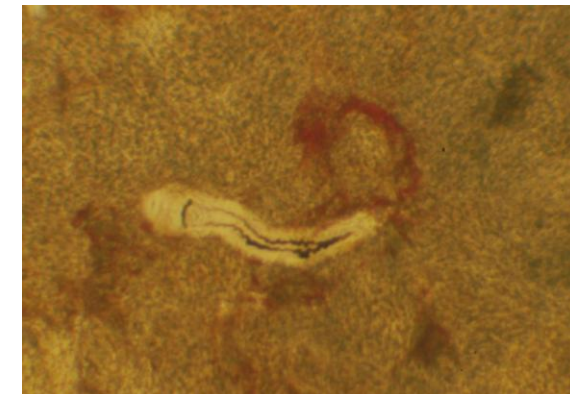
- bes. bei *S.mansoni* & *S.japonicum*
- Inkubationszeit: 4-6 (2-12) Wochen
- Symptome: Fieber, trockener Husten, Durchfälle, abdom. Schmerzen, Ödeme, Urtikaria
- Befunde: Lungeninfiltrate (flüchtige), Hepatosplenomegalie, eosinophile Leukozytose
- Komplikationen: hämorrhagische Enterokolitis, Enzephalopathie, toxische Myokarditis



Zerkarie von *S.mansoni*

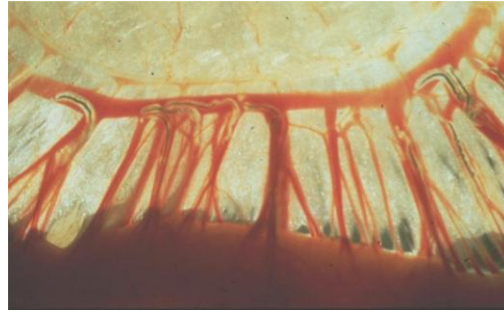


Zerkariendermatitis



Schistosomulum i.d. Leber

# Schistosomiasis: Diagnose & Therapie\*



Adulte *S.mansoni*



Ei von *S.mansoni*

## Diagnose

- **Akutes Stadium** (Katayama Syndrom):
  - Anamnese, klinisches Bild, Bluteosinophilie, **Serologie**, (Einachweis)
  - Neu: PCR aus Blut (Wichmann et al. PLoS NTD 2009)
- **Chronische Stadien (intestinale, urogenitale S.)**
  - Exposition, Klinik sehr variabel, meist keine Eosinophilie
  - Serologie, **Einachweis** & PCR aus Urin, Stuhl oder Biopsien
  - Ggf. Zystoskopie (Blasen-Ca)

## Therapie

- **Praziquantel (Biltricide)** = Mittel der Wahl im chron. Stadium
- bei Katayama-Syndrom: ggf. Kortikosteroide, Wiederholung der Praziquantel-Therapie nach ca. 3 Monaten



\*DTG-Leitlinie ([www.dtg.org](http://www.dtg.org) oder [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de))

# FIEBER NACH TROPENREISE

## Wichtige Punkte bei der klinischen Untersuchung

- Allgemeinzustand ? Fieberhöhe ?
- Herz-Kreislauf ? Lunge ?
- Bewußseinslage, neurologischer Befund ?
- GI-Trakt, Nieren/Harnwege ?
- Hepatomegalie ? Splenomegalie ?
- Lymphadenopathie ?
- **Hautbefunde** (Exantheme, Ulcera u.a.) ?





- 56 jähriger Pat. mit Fieber bis 39,2°C
- vor 5 Tagen Rückkehr von Südafrikareise (incl. Krüger-Park)
- ausgeprägter retro-orbitaler Kopfschmerz
- neue ventrikuläre Herzrythmusstörungen (Lown 5a) bei vorbekannter KHE
- 2 kleine schwärzliche Schorfe mit geröteter Umgebung li. Fuss

Keine Insekten-oder Zeckenstiche erinnerlich

# Ihre Verdachtsdiagnose ?

**1**

**Erythema migrans (Lyme Borreliose)**

**2**

**Zeckenstichfieber (Rickettsiose)**

**3**

**Trpanosomenschanter  
(Schlafkrankheit 1. Stadium)**



*Rickettsia conorii* IFT IgM 1:128, IgG 1: 512

PCR (Eschar): positiv (*R. africae*)

**Diagnose: afrikanisches Zeckenstichfieber**

Therapie: Doxycyclin 200mg/d, 7d



*Amblyomma hebraeum*

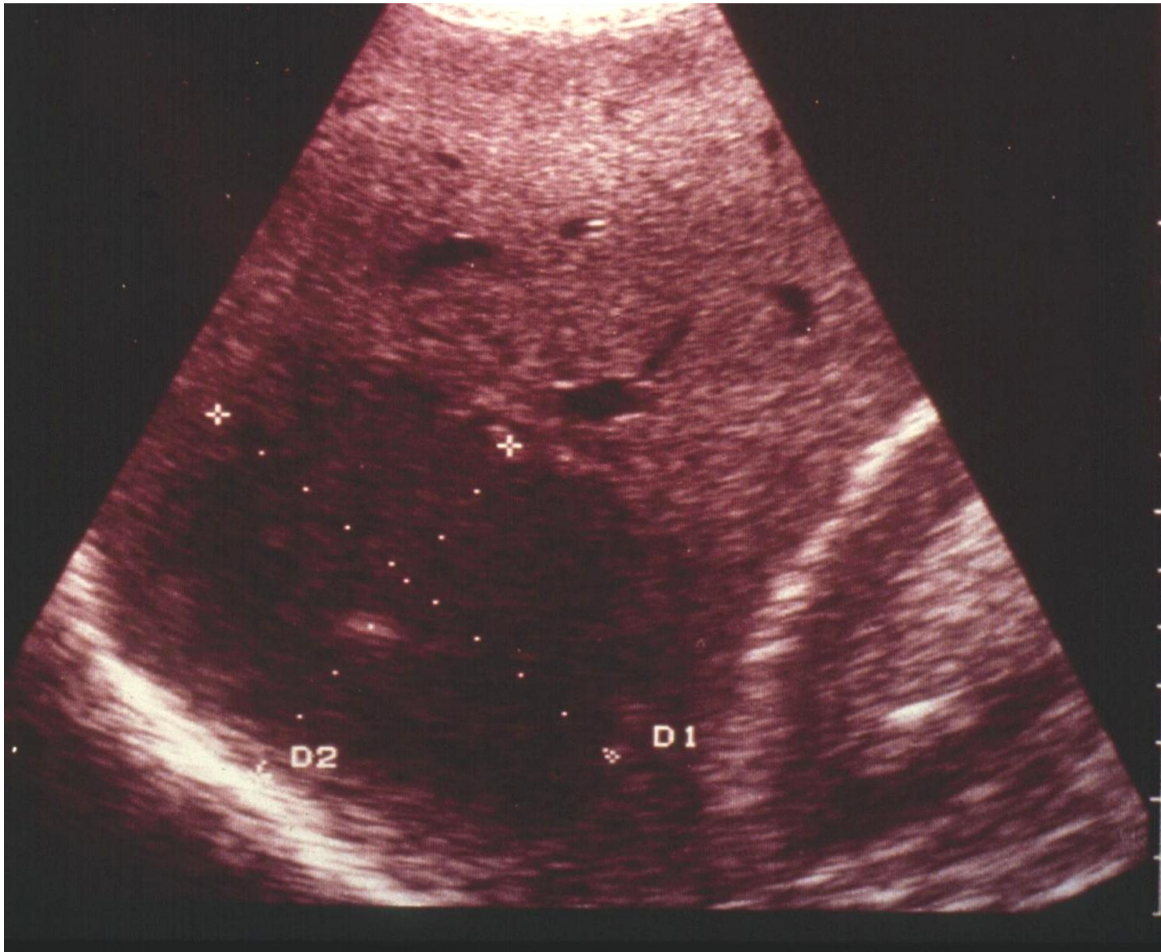
- Erreger: *Rickettsia africae*, *R. conorii*
- Überträger: *Amblyomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*
- Inkubationszeit: 5-7 (-14) Tage
- Symptome: Fieber, Kopfschmerzen, Exanthem (20-90%)  
Primäraffekt: Eschar, Tâche noir (70-90%, oft multipel)
- Komplikationen: Myokarditis, Enzephalitis
- Diagnose: Anamnese, klin. Bild (Eschar), Serologie, PCR (Eschar >> Blut)
- Therapie: Doxycyclin (Mittel der Wahl), Ciprofloxacin

# Basisuntersuchungs-Programm bei fieberhaften Erkrankungen nach Auslandsaufenthalt

- **Anamnese + vollständige klinische Untersuchung**
- Dicker Tropfen und Blutausstrich
- Vollständiges Blutbild incl. Differenzierung
- Routinelabor incl. CRP + Urinstatus
- Bakteriologische + parasitologische Stuhluntersuch.
- **ggf. einfache Zusatzuntersuchungen**
  - Blutkultur, Urinkultur
  - abdominelle Sonographie
  - EKG
  - Röntgenaufnahme des Thorax (in 2 Ebenen)
- Weitere Diagnostik nach Indikation (Stufendiagnostik)



## Weitere Untersuchungen ?

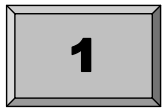


- 40 jähr. Vietnamese (seit 17 J. in D)
- Vor 4 Monaten 2 Wo Vietnam-Besuch
- seit 1 Wo remittier. Fieber bis 39,5°C mit Schüttelfrost
- Schmerzen im re. Oberbauch
- Routinelabor: Leuko 17.000/ $\mu$ l, CRP ++, Malaria neg.

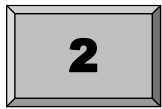
OB-Sono: 7x9 cm großes echoarmes Areal im re. LL: **Verdachtsdiagnose ??**

# V.a. Amöbenleberabszess

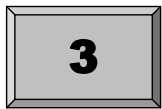
Wie würden Sie die Diagnose sichern ?



Untersuchung des Abszesspunktates



Serologie



Stuhluntersuchung

# DTG-Leitlinie\*: Diagnostik & Therapie des **Amöbenleberabszesses**



Symptomatik (Inkubation 1 Woche bis > 1 Jahr !)

- Fieber  $\pm$  Schüttelfrost, abdom. Schmerzen, Leukozytose, meist keine Durchfälle oder Amöben im Stuhl; Ruhr-Anamnese fehlt häufig !

## Diagnostik:

- Lokalisation: bildgebende Verfahren (Sono, CT, MRT),
- Ätiologie: Serologie (ELISA, IFT; Schnelltest !), ggf. PCR oder Antigen-nachweis im Abszesspunktat (Amöben mikroskop. schwer nachweisbar)

## Therapie:

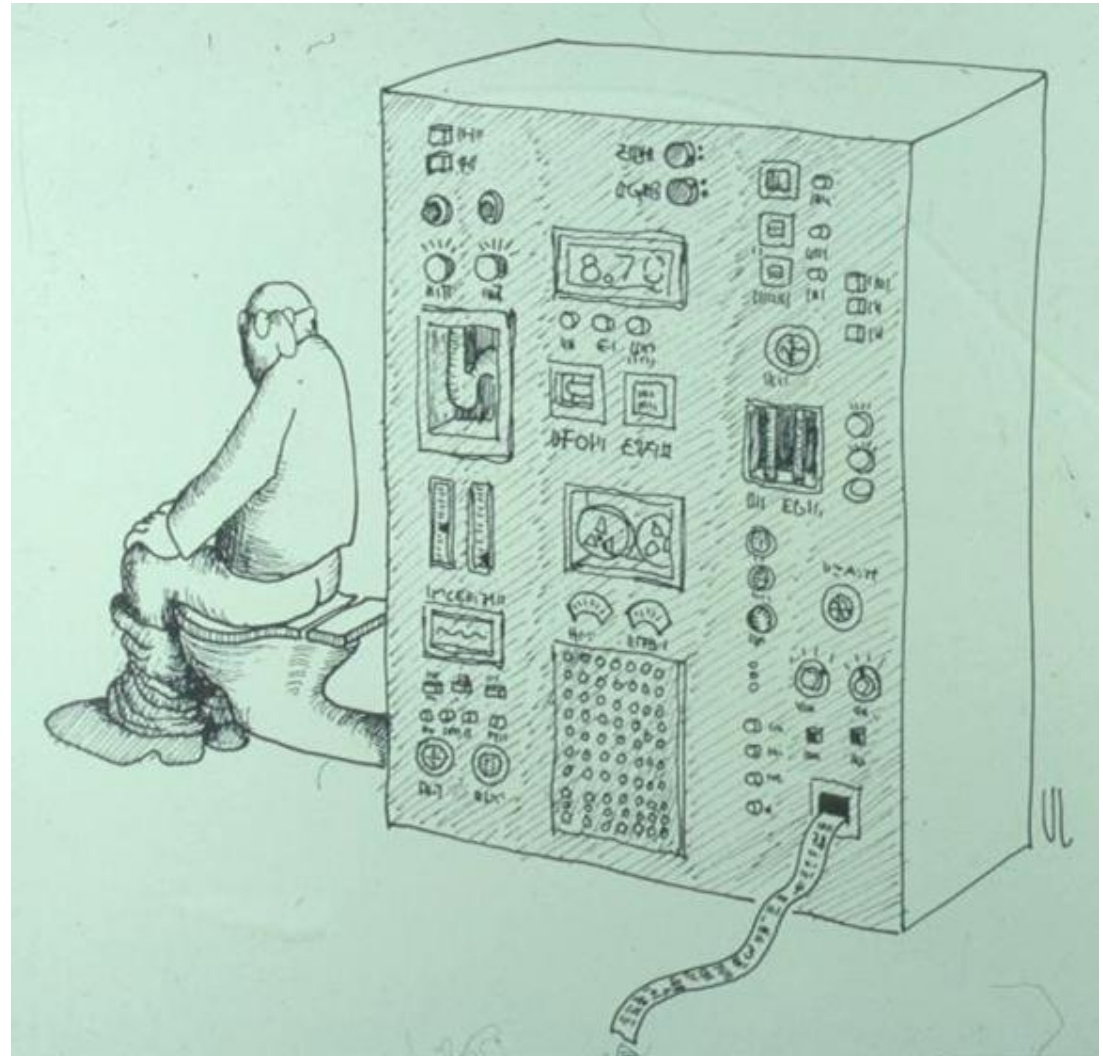
- **Metronidazol**; zusätzlich Paromomycin oder Diloxanidfuroat (zur Darmsanierung, Kontrolle !)
- diagnost./therapeut. Abszesspunktion meist nicht erforderlich !

\* [www.dtg.org](http://www.dtg.org) oder [www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net)

# Importerkrankungen

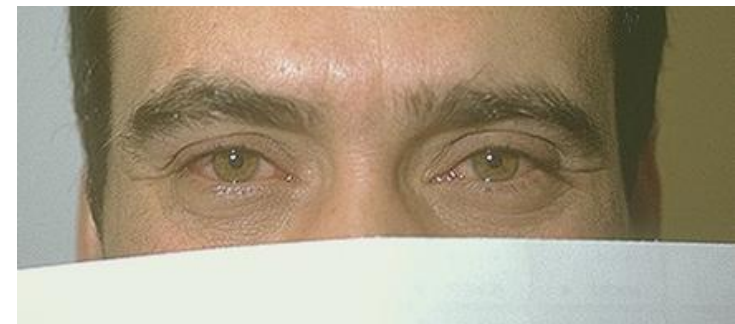
## Mikrobiologische Diagnostik = Stufendiagnostik

Die Untersuchung  
des gesamten  
möglichen  
Erregerspektrums  
ist weder  
medizinisch noch  
ökonomisch  
sinnvoll



März 2006

- 46-jähriger Pat. erkrankt auf Reunion (1 d vor Rückreise) mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Cephalgie, Myalgien
- nach 3 Tagen (in D) starke Schmerzen + Schwellung bd. Hand-, Knöchel- und Grosszehgrundgelenke (gehunfähig)
- Temp 39,8°C, sichtbare Gelenkschwellungen, gerötete Konjunktiven, diffuses Hauterythem, general. Pruritus
- Leuko 3200/ $\mu$ l, TZ 88.000/ $\mu$ l, GOT/GPT 145/110 U/L, Proteinurie und Mikrohämaturie, Crea 1,4 mg/dl



Welche Untersuchung wird am ehesten  
Ihre Verdachtsdiagnose bestätigen ?

**1**

Dengue-Fieber-Serologie

**2**

Leptospirose-Serologie

**3**

Chikungunya-Fieber-Serologie

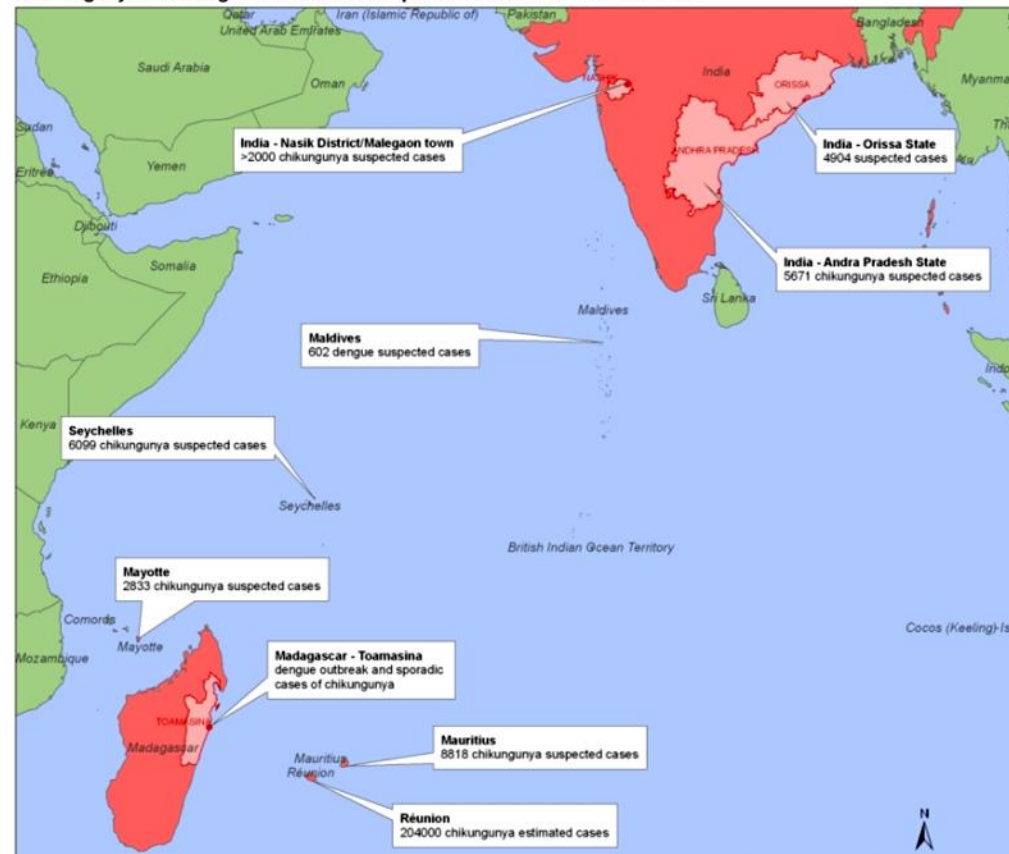


# Ergebnisse der Serologie (3.KH-Tag)

- Chikungunya-Fieber (IFT): IgM + IgG negativ
- Denguefieber (ELISA): IgM 1: 64, IgG 1: 128
- Leptospirose (MAR): negativ

- Diagnose:  
Dengue-Fieber ?

Chikungunya and Dengue - Indian Ocean update. Status as of 17 March 2006



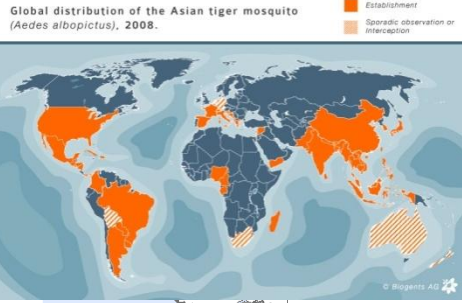
	3. KH-Tag	10. KH-Tag
<b>CHIK (IFT)</b>	IgM negativ	IgM 1:256
	IgG negativ	IgG 1:1024
RT-PCR	<b><u>positiv</u></b>	negativ
<b>Dengue (ELISA)</b>	IgM 1:64	IgM 1:64
	IgG 1:128	IgG 1:128
RT-PCR/NS-1 Ag	negativ	negativ
<b>Leptospirose (MAR)</b>	negativ	negativ
PCR	negativ	negativ

- CHIK-Isolierung in Zellkultur (3. KH-Tag)
- **Diagnose: Chikungunya-Fieber**
  - Pat. in den letzten 15 Jahren mehrfach in Südostasien
  - Früher Impfungen gegen FSME, Gelbfieber und Japan. Enzephalitis



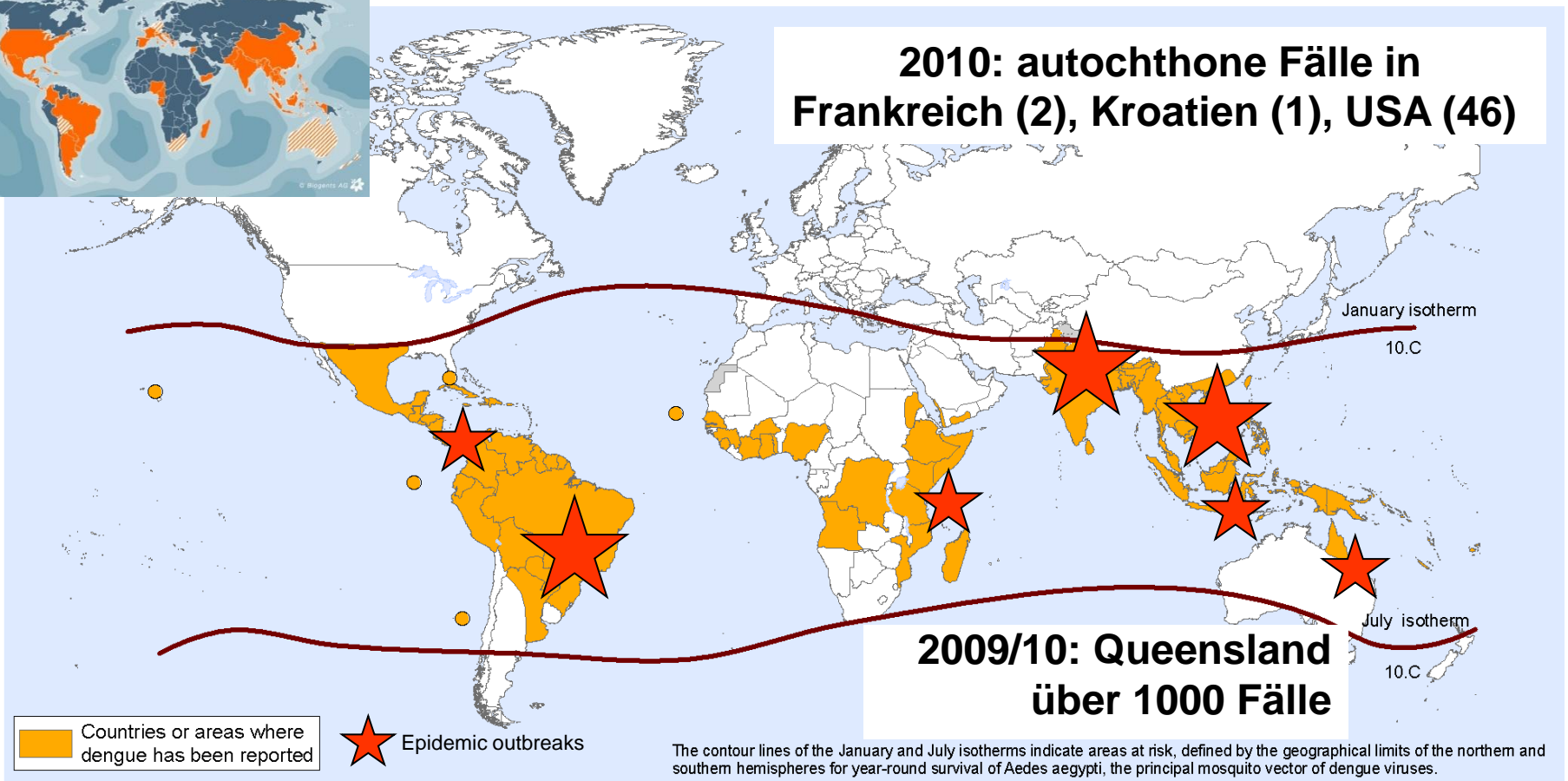


*Aedes (Stegomyia) albopictus*



# Denguefieber 2010/2011

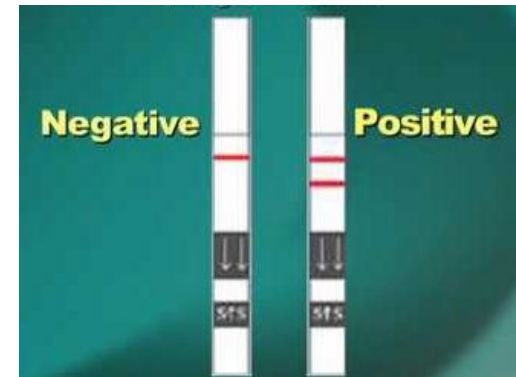
## Endemiegebiete und epidemische Ausbrüche



**WHO-Schätzung (2011): >50 Mio. Fälle/Jahr mit >25.000 Todesfällen**

# Dengue-Fieber

- **Erreger:** Dengue-Viren Typ 1-4
- **Überträger:** Aedes-Moskitos
- **Klinik** (Inkubationszeit 2-10 (-14) Tage):
  - Fieber, Cephalgien, **Myalgien (break bone fever)**, Exantheme, Petechien
  - Komplikationen: **Dengue hämorrhagisches Fieber**, Dengue Schock Syndrom (gehäuft bei Kindern + bei Zweitinfektion mit anderem Serotyp), Enzephalitis
  - Labor: Leukopenie, Thrombopenie
- **Diagnose:** 1. KH-Woche: **NS-1-Antigen**, PCR; Serologie (IgM/IgG ↑)
- **Therapie:** symptomatisch, kein ASS (o.a. TAHs)  
ggf. Transfusionen (Ery, TZ), Schockbekämpfung
- **Prophylaxe:** Mückenschutz, Impfung in Entwicklung



NS-1 Antigen Rapid Test

# 58-jährige griechische Patientin

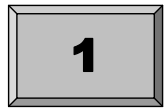
- lebt seit 12 J. in D, 1x / Jahr Heimaturlaub
- seit ca. 8 Jahren rheumatoide Arthritis
  - Methotrexat 15mg/Woche (seit 2 J.), darunter keine Progression & weitgehend beschwerdefrei
- seit 4 Wochen wechselndes Fieber
  - bis 39,5°C gemessen, fieberfreie Tage
- trockener Husten, abdominelle Schmerzen
- Gewichtsabnahme 6 kg, Leistungsknick



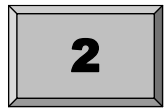
# Befunde

- Klin. Untersuchung
  - **Temp. 38,2°C**, P 92 reg., RR 100/60, Cor + Pulmo o.B.
  - **Leber vergrößert (16 cm in MCL), Milz tastbar**
- Labor
  - **CRP 25 mg/dL, Hb 8,6 g/dL, Leuko 3200, TZ 88.000**
  - **OT 89, PT 110, GGT 62, LDH 295**
  - Hepatitisserolog. (A-E) neg., Tb-IGRA neg.
- abdom. Sonographie
  - **Leber 17x21cm, Milz 11x15 cm**, sonst o.B.
- Rö-Thorax o.B., UKG + EKG unauffällig

# Welche Untersuchung führte schliesslich zur Diagnose ?



Leberpunktion

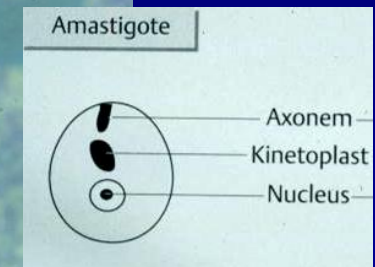
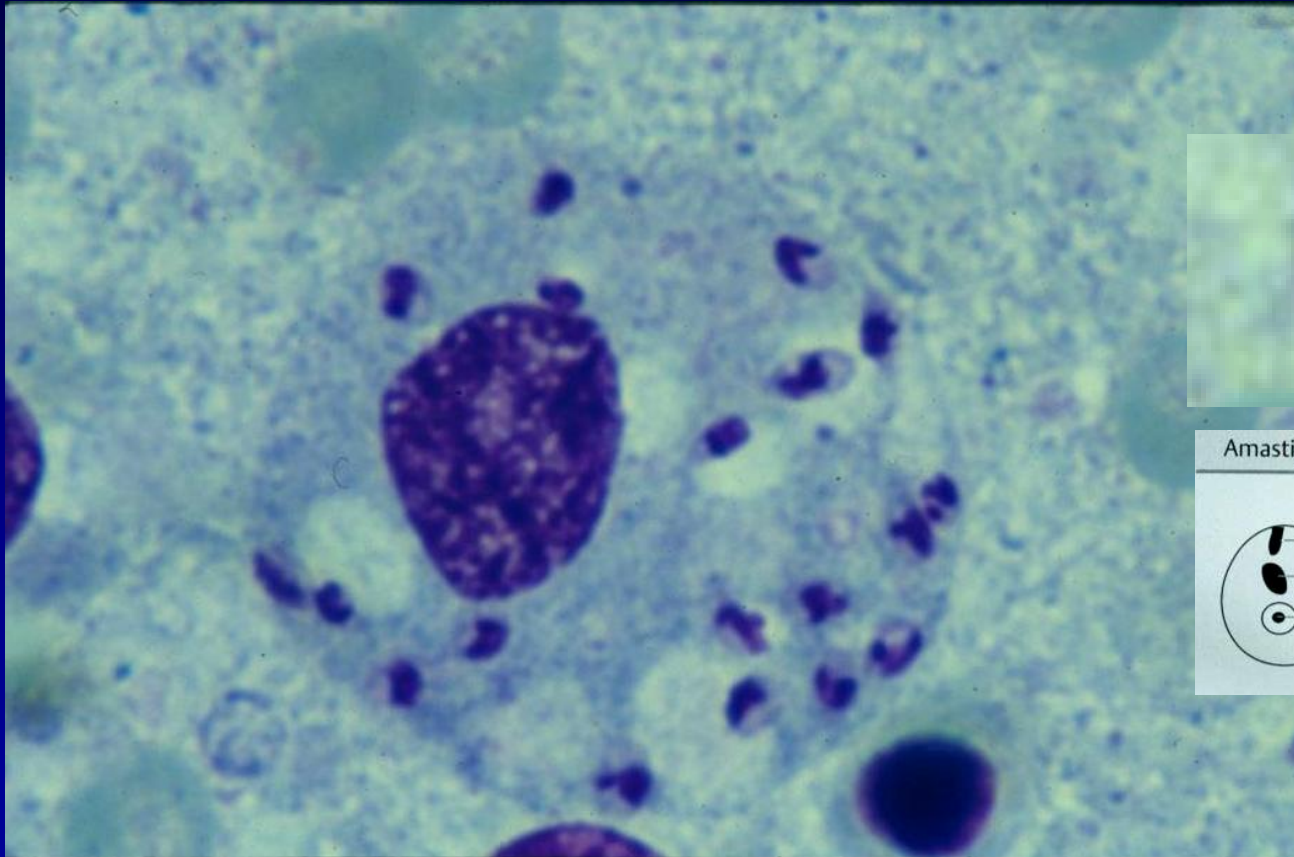


Knochenmarkbiopsie



Tb-Diagnostik (Sputum-Kultur + PCR)

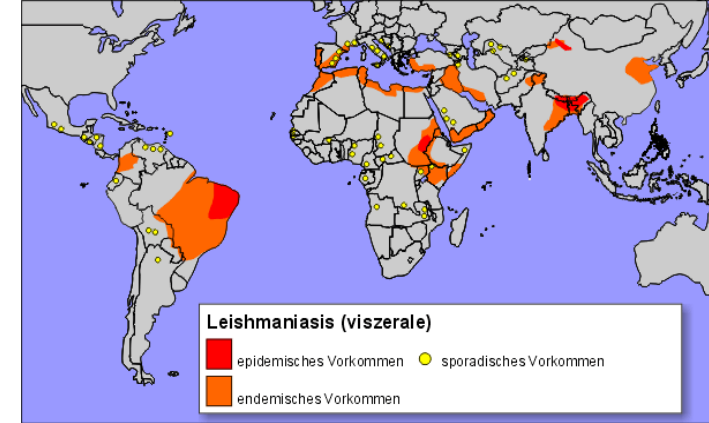
# Intrazelluläre Amastigote von *Leishmania donovani* (Knochenmarks-Ausstrich)





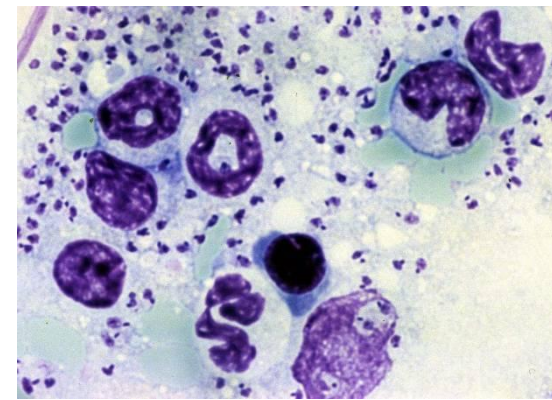
# Viszerale Leishmaniasis (Kala-Azar)

- Erreger: *Leishmania donovani* Komplex
- Überträger: Phlebotomen (Sandmücken)
- Verbreitung in Tropen + Subtropen
  - Mittelmeerländer, epidem. Häufung in Sudan, Indien, China
  - Gehäuft bei Immunkompromittierten (zB HIV, bes. IVDUs)
- Inkubation: Wochen - Jahre
- Symptome/Befunde:
  - **Fieber, Hepatosplenomegalie, Panzytopenie**, z. T. general. Lymphadenopathie, Kachexie
  - Letalität: unbehandelt >90%



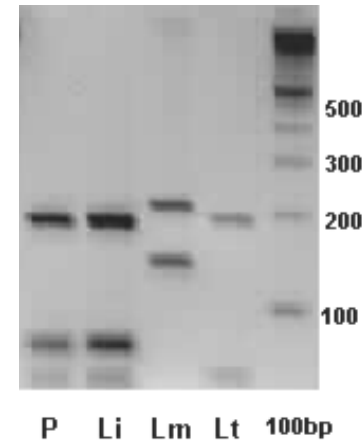
*Phlebotomus perniciosus*

# DTG-Leitlinie: Diagnostik & Therapie viszerale Leishmaniasis (Kala-Azar)\*



*Leishmania infantum*

- Diagnostik:
  - **Serologie** (IFT, ELISA, Immunoblot)
    - Sensitivität bei HIV-Koinfektion nur ca. 50%
  - **Erregernachweis im Knochenmark** (mikroskop., Kultur, PCR), LK, Milz und Leber
  - Neu: PCR auch im peripheren Blut häufig positiv!
- Therapie
  - Mittel der Wahl: liposomales Amphotericin B
  - Miltefosin (oral), 5-wertige Antimonogluconate,



Sherlock Holmes

Sein letzter Fall



Arthur C. Doyle

Null Papier

# 37-jährige deutsche Patientin

- 4 Wochen Indien, seit 10 Tagen zurück
- Seit ca. 1 Woche mässiggradiges Fieber (bis 38,5°C)
  - Obstipation, kolikartige Unterbauchschmerzen seit 3 d
  - seit ca. 2 Wo Müdigkeit, Inappetenz, Anorexie 4 kg ↓
- Vorerkrankungen
  - Appendektomie als Kind, sonst immer gesund
  - Seit 4 J. gynäkolog. Behandlung wegen primärer Infertilität, mehrfache hormonelle Therapie, zuletzt vor 5 Monaten
- Prophylaxe
  - vor Reise Td-IPV, sonst keine Impfungen
  - Homöopathische Malariaprophylaxe (Nosode)



# Klinische Untersuchungsbefunde

- Blasse, krank wirkende Patientin in reduziertem AZ und EZ (158 cm, 40kg)
- P 80/min. reg., RR 100/60 mmHg, AF 20/min., Temp 38,4°C rektal
- DS Unterbauch bds., DG spärlich, keine Abwehrspannung, rektal: kein DS, kein Blut
- Cor/Pulmo o.B., Leber und Milz nicht tastbar vergrößert
- Auffällig im Notfall-Labor: Hb 9,8 g/dl, GOT 67 U/L, GPT 163 U/L, LDH 332 U/L, Bili 1,8 mg/dl, (Leukos 4500/ $\mu$ l)



# Welche weitere Untersuchung erscheint Ihnen am dringlichsten ?

**1**

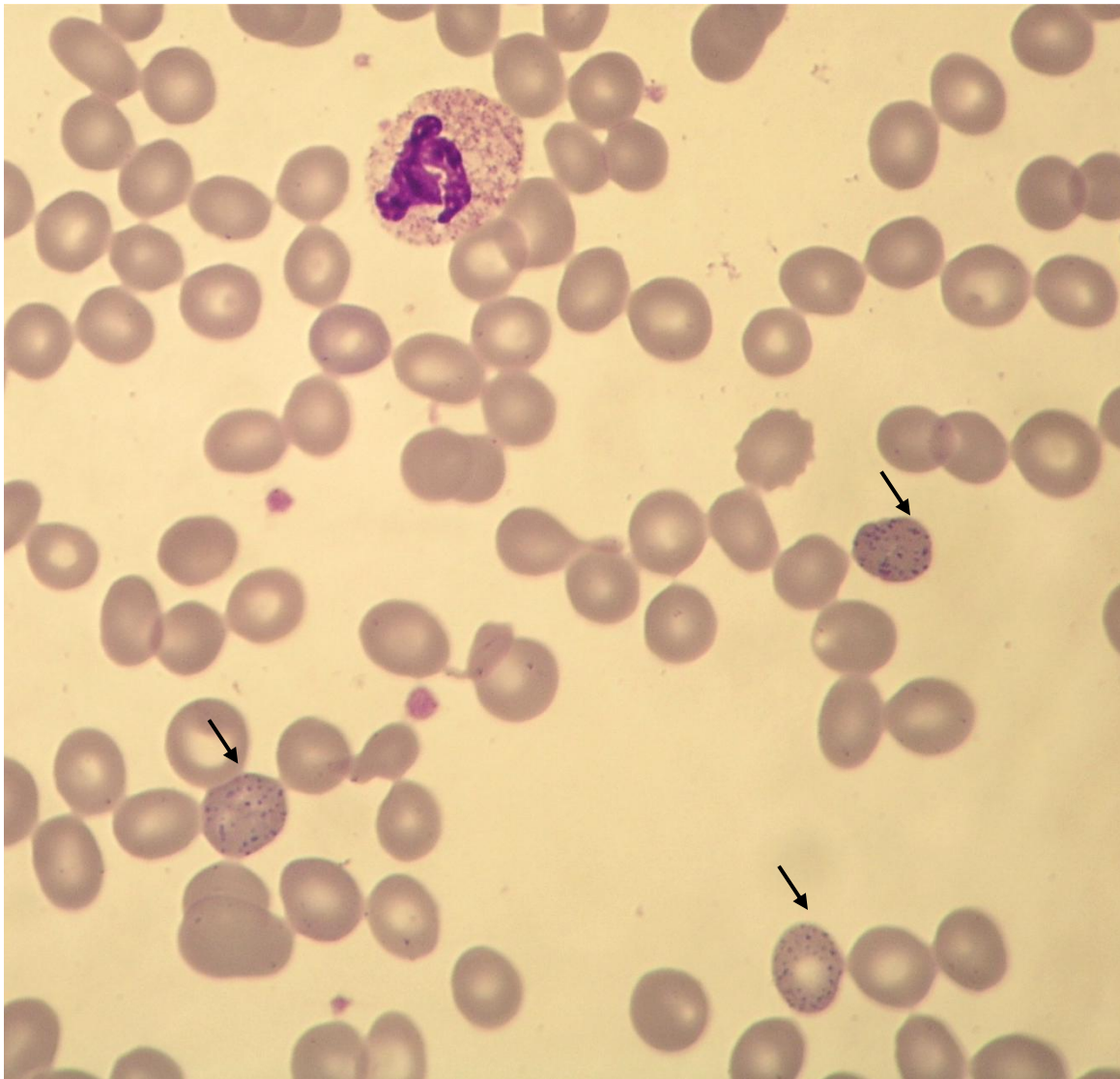
**abdominelle Sonographie**

**2**

**Blutausstrich und Dicker Tropfen**

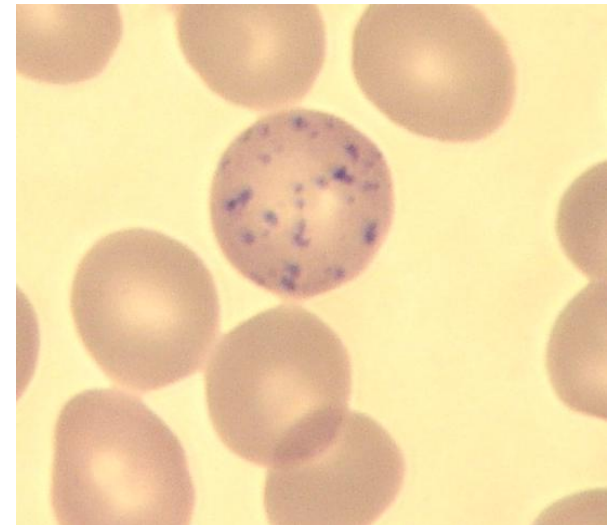
**3**

**gynäkologische Untersuchung**



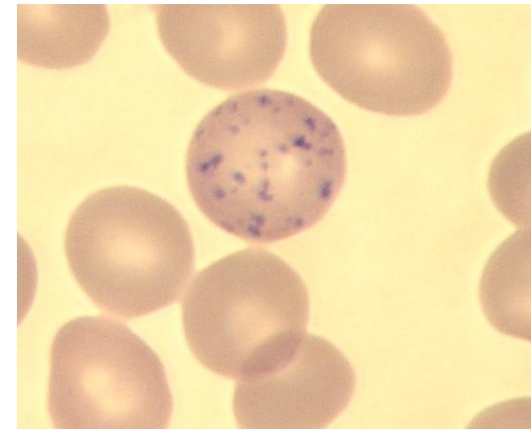
- Blutausstrich:
  - Auswärts: V.a. Malaria tertiana

- Vorstellung im Tropeninstitut:
  - Keine Plasmodien
  - basophile Tüpfelung, ca. 2% der Erythrozyten



# Basophile Tüpfelung

(basophilic stippling)



- präzipitierte ribosomale Proteine
- Normal: 0-4 / 10.000 Erythrozyten
- vermehrt bei hyperregenerativer Erythropoese
- Mögliche Ursachen\*
  - schwere Infektionen (z.B. Sepsis, kompl. Malaria)
  - dyserythropoetische Anämien
    - z.B. megaloblastäre Anämien, Thalassämie
  - hämolytische Anämien
  - Intoxikationen
  - Medikamente (z.B. Antimonpräparate)
  - Alkoholismus



# Was hat die Patientin in Indien gemacht ?

- Ayurveda-Kur wg. primärer Infertilität
  - seit 5 Wo Einnahme des pflanzlichen Ayurveda-Med. Profert F (Alopa Ltd., India)
  - harmonisiert alle 3 Doshas (Vata, Pitta, Kapha)
  - Ehemann mit in Indien
  - ?



- Bleispiegel im Vollblut 80  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 
  - Normal  $<10 \mu\text{g}/\text{dl}$ , Erwachsene USA median 1,7  $\mu\text{g}/\text{dl}$
  - Protoporphyrin i. Serum, Gesamtporphyrine i. Urin  $\uparrow\uparrow$
  - Delta-Aminolävulinsäure i. Urin  $\uparrow$



# Diagnose: chronische Bleiintoxikation

- Therapie
  - Überwachungstat. Toxikolog. Abt. Klinikum r.d.I. TUM
  - Dimercaptosuccinylsäure (DMSA, Chemet™)
    - 30mg/kg/d über 5 d, dann 20mg/kg/d über 14 d oral
    - Wiederholung entspr. Vollblut-Bleispiegel (insgesamt 5x)
- Verlauf
  - Analgetika-bedürftige abdominelle Koliken über 10 d
  - Hb minimal 6,9 g/dl, keine Komplikationen
- Bleigehalt von Profert F: 254 µg/g
- Ehemann klagt über Parästhesien + Allgemeinsymptome
  - Hg-Intoxikation, nahm das Ayurveda-Med. Profert M



# Schwermetallgehalt von ayurvedischen pflanzlichen Produkten (APP)\*



- 70 APPs in Boston und Umgebung gekauft
- 14 APPs (20%) enthielten Schwermetalle
  - Blei (n=13): mediane Konz.: **40** (5-37.000)  $\mu\text{g/g}$
  - Quecksilber (n=6) mediane K.: **20.225** (28104.000)  $\mu\text{g/g}$
  - Arsen (n=6) mediane K.: **430** (37-8.130)  $\mu\text{g/g}$
- Fazit:
  - 1 von 5 APPs enthielt Schwermetalle, z.T. in hoher Konzentration
  - Alle 14 belasteten APPs führen entspr. den Einnahmeempfehlungen zur Schwermetall-Aufnahme über den vorgeschriebenen Grenzwerten, z.T. zu schweren Intoxikationen

# Importinfektionen „Take home messages“

- Bei Fieber immer Malaria ausschliessen !
- Anamnese gibt oft entscheidende Hinweise
- Weitere Stufendiagnostik entsprechend:
  - Krankheitsschwere
  - geographische Anamnese, Zusatzsymptome und -befunde
- Differentialdiagnostisch mitberücksichtigen:
  - Länger zurückliegende Aufenthalte
  - Ungewöhnliches !
- ggf. Tropenmediziner zu Rate ziehen ([www.dtg.org](http://www.dtg.org))





Auch an Ungewöhnliches denken !