



24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft
Weimar 16.-18. Oktober 2014
Symposium V: Infektionen in der Primärversorgung



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e.V.
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

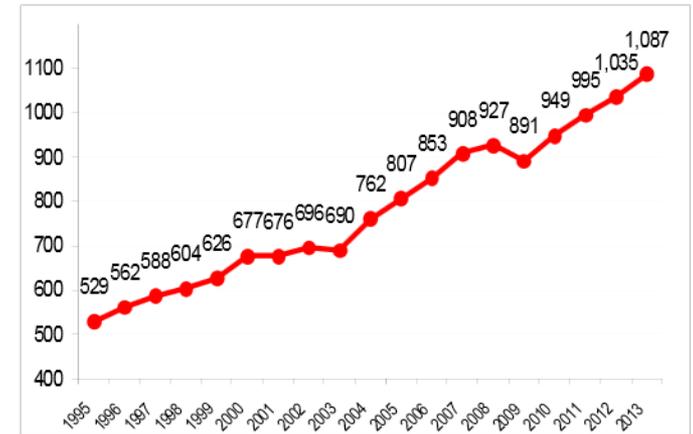
Homepage: www.lmutropmed.de



Reisen & Migration 2013*

- Weltweit
 - 1,09 Milliarden internationaler Ankünfte (+ 5% zu 2012)
- Deutschland
 - ca. 50 Millionen Auslandsreisen[#] (Ausgaben: 65 Milliarden €), davon
 - **30 Millionen in Länder mit reisemedizinischer Relevanz** (einschließlich Mittelmeerländer)
 - 8 Millionen interkontinentale Reisen
 - **ca. 4 Millionen in tropische/subtropische Länder**
 - 16 Millionen Mitbürger mit Migrationshintergrund, davon
 - 7,1 Millionen ausländische Mitbürger/Besucher/Asylbewerber
 - **ca. 1 Million aus Tropen/Subtropen stammend**

World: Inbound Tourism
International Tourist Arrivals (million)



Source: World Tourism Organization (UNWTO) ©

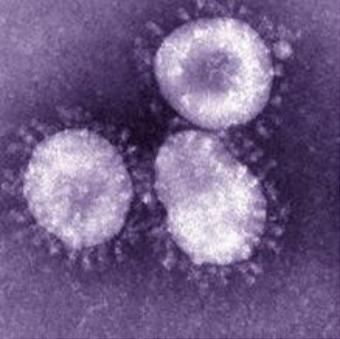


* UNWTO 2014, Statistisches Bundesamt 2014, DRV/FUR 2014
Reisende ab 14 Jahren, Reisedauer ≥ 5 Tage

Globalisierung & Infektionskrankheiten

- Internationaler Reiseverkehr
 - Tourismus, Geschäftsreisen, Migranten, Flüchtlinge u.a.
- Internationale Transporte
 - von Tieren, Nahrungsmitteln und Waren aller Art
- Rasche Zugänglichkeit auch entlegener Gebiete
- Heute reisen auch **Erreger** und ihre **Überträger** mit Hochgeschwindigkeit !



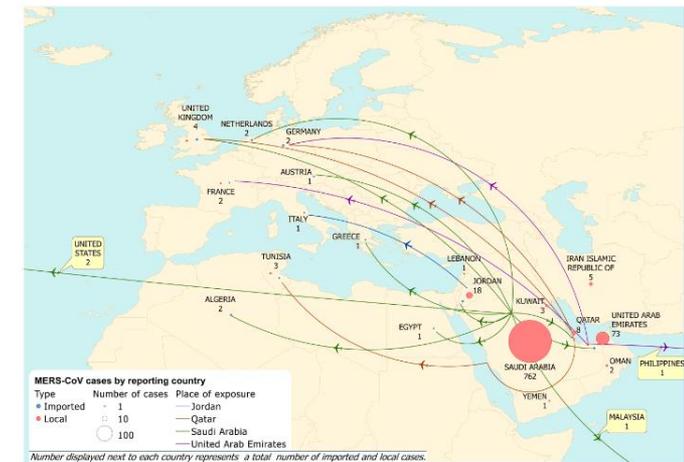


MERS-Coronavirus

(Middle East
Respiratory Syndrome)

- April 2012: erste Fälle in Saudi-Arabien
- **16.10.2014: 877 Fälle, 317 Todesfälle (36%)**
- Schwere respiratorische Erkrankungen (Pneumonie/ARDS)
- Einzelfälle, zunehmend Familien/Krankenhausübertragungen in:
 - Saudi-Arabien (ca. 90%), Vereinigte Emirate, Jordanien, Katar, Kuwait, Jemen
 - Importe in **Deutschland** (2 Fälle), Österreich, Libanon, Tunesien, Ägypten, UK, Italien, Frankreich, Niederlande, Griechenland, Malaysia, Philippinen, USA
 - lokale Übertragungen (Familiencluster) in GB (2), Tunesien (2) & F (1)
- Diagnose: PCR, Serologie (retrospektiv)
- Therapie: symptomatisch, ggf. Beatmung, Isolation (Umgebungs/Personalschutz)
- Infektionsquelle: Dromedare (Fledermäuse?)

Figure 2. Geographical distribution of confirmed MERS-CoV cases and place of probable infection, worldwide, as of 14 October 2014 (n=896)



Meldepflichtige Infektionskrankheiten 2013/2014

(Auswahl, Daten des Robert-Koch Instituts)

| Erreger | 2013 | Anteil Importe | Veränderung zu 2012 | 9/2014* |
|--------------------------|----------|-------------------|---------------------|--------------------|
| HIV (neu diagnostiziert) | 3.287 | 17 % (HPL) | + 10 % | 1.759 [#] |
| Tuberkulose | 4.328 | 49 % [§] | + 2 % | 2.996 |
| Masern | 1.769 | 4 % | + 972% | 214 |
| Hepatitis A | 779 | 40 % | - 6% | 352 |
| Typhus/Paratyphus | 157 | 93 % | + 41 % | 48 |
| Malaria | 637 | 100 % | + 16 % | 161 |
| Denguefieber | 879 | 100 % | + 43 % | 409 |
| Chikungunyafieber | 16 | 100 % | + 78 % | 84 |
| Norovirus-Enteritis | 89.305 | 1 % | - 24 % | 49.890 |
| Campylobacter | 63.651 | 9 % | + 1 % | 46.075 |
| Salmonellosen | 18.986 | 6 % | - 11% | 10.208 |
| EHEC/HUS | 1.619/77 | 8 % | + 6% | 1.079/55 |
| Giardiasis | 4.143 | 39 % | - 2 % | 2.752 |
| Shigellosen | 578 | 53 % | + 10 % | 256 |

*SurvStat (22.9.2014) #1-6/2014 §Patienten mit Migrationshintergrund (2012)





- Provider-based Surveillance of international travelers and migrants.
- 55 reporting sites: major travel/tropical medicine clinics globally
- Today: >200,000 patient records (>17,000 from Munich)

GeoSentinel Surveillance of Illness in 58,908 Returned Travelers, 2007-2011 (Leder et al, Ann Int Med 2013)

| <i>Most common diagnoses</i> | ALL REGIONS | Subsaharan Africa | Southeast Asia | South America |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|----------------|---------------|
| Gastrointestinal disorders | 34 % | 23 % | 31 % | 35 % |
| - acute diarrhea | 16 % | 12 % | 15 % | 17 % |
| - chronic diarrhea | 6 % | 3 % | 5 % | 7 % |
| - other GI (hepatitis etc) | 12 % | 8 % | 11 % | 11 % |
| Systemic febrile illness | 23 % | 42 % | 25 % | 14 % |
| - malaria | 8 % | 23 % | 3 % | 2 % |
| - dengue fever | 3 % | <1 % | 8 % | 4 % |
| - typhoid fever | 1 % | 2 % | 1 % | <1 % |
| - other febrile | 10% | 14 % | 13% | 7 % |
| Dermatologic disorder | 20 % | 13 % | 21 % | 26 % |
| Respiratory disorder | 11 % | 8 % | 10 % | 5 % |
| Genitourinary incl. STD | 4 % | 5 % | 3 % | 3 % |
| Neurological diagnoses | 2 % | 2 % | 1 % | 2 % |
| Injury | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % |
| OTHER | 5 % | 5 % | 3 % | 7 % |

36-jähriger Lehrer



- Vor 3 Tagen zurück von 4 Wo Rundreise Vietnam/Kambodscha
- Seit gestern **Fieber** bis 38,5°C, dünnbreiige **Durchfälle**,
- Hep A/B-Impfung, keine Malpro, keine Vorerkrankungen
- Krank wirkender Pat., P 96/min. reg., RR 100/80 mmHg, **Temp 38,2°C, DS Oberbauch bds.**, DG lebhaft, keine Abwehrspannung, rektal: kein DS, kein Blut, sonst o.B.
- Notfall-Labor: Leuko 8.000/ μ l, TZ 110.000/ μ l, CRP 120 mg/L, OT/PT 66/82 U/L, LDH 320 U/L, K⁺ 3,3 mol/L, sonst o.B.

Welche weitere Diagnostik erachten Sie als am dringlichsten?

1

mikrobiologische Stuhluntersuchung

2

Blutausstrich + Dicker Tropfen

3

ÖGD

4

Coloskopie

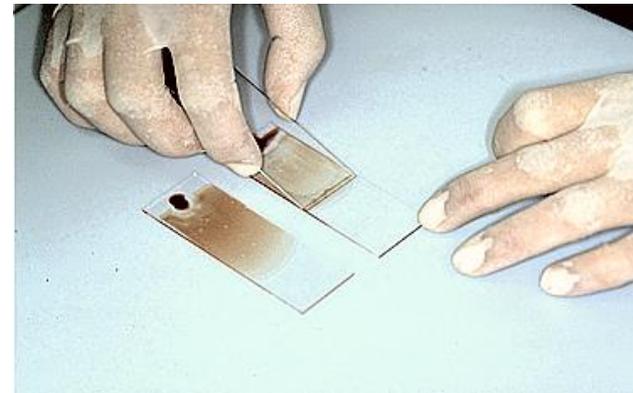
Importierte Malaria tropica in Europa

Symptome und Befunde zum Aufnahmezeitpunkt

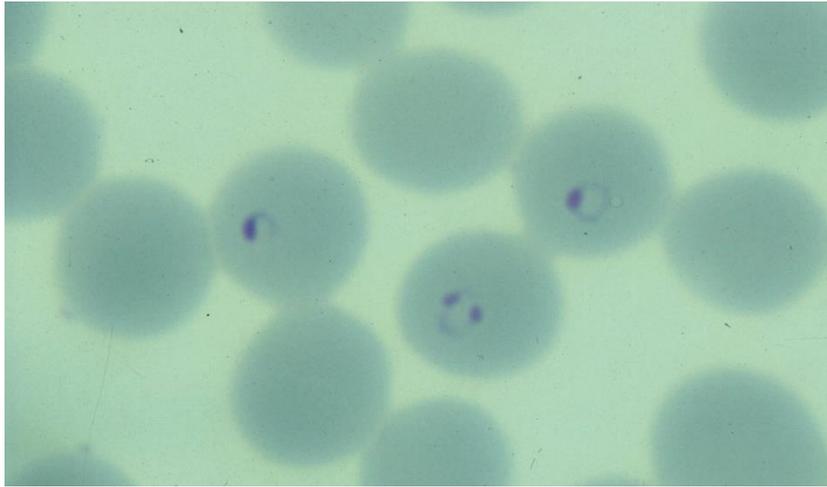
| <i>Symptom oder Befund</i> | <i>Europ. Reisende (n=869)</i> |
|----------------------------|--------------------------------|
| Fieber | 704 (81 %) |
| Cephalgie | 432 (49,7 %) |
| Müdigkeit | 302 (34,8 %) |
| Myalgien/Arthralgien | 202 (23,2 %) |
| Erbrechen | 104 (11,9 %) |
| Diarrhoe | 121 (13,9 %) |
| Respirator. Sympt. | 30 (3,5 %) |
| Neurolog. Sympt. | 22 (2,5 %) |
| Andere | 172 (19,8 %) |
| Keine | 0 |

Merke:

Bei fieberhafter Durchfall-Erkrankung nach Rückkehr aus einem Malariagebiet muss immer eine mikroskopische Blutuntersuchung zum Ausschluß einer Malaria erfolgen



Jelinek et al. CID 2002 (TropNetEurop)



Diagnose:

Malaria tropica

(Falciparum Malaria)

Parasitämie 2%

Mit welchem Antimalariamedikament behandeln Sie?

1

Mefloquin (Lariam®)

2

Artemether/Lumefantrin (Riamet®)

3

Chinin per infusionem

Therapie der unkomplizierten Malaria

(DTG- S1-Leitlinie: www.dtg.org oder www.leitlinien.de)

- **Malaria tropica, M. tertiana, knowlesi-Malaria**
 - WHO-Empfehlung: ACT (Artemisinin based Combination Therapy)
 - **Artemether/Lumefantrin (Riamet[®], Coartem)** oral
 - Neu: Dihydroartemisinin/Piperaquin (Eurartesim[®], EKG/QTc) oral
 - Alternativ: Atovaquon/Proguanil (Malarone^R) oral
 - nicht nach Versagen einer Malarone-Prophylaxe
- **Malaria quartana**
 - **Chloroquin** oral (Resochin[®] u.a. Präparate)
- zur Prävention von Rezidiven bei Malaria tertiana:
 - **Primaquin** oral (anschließend an ACT/Malarone-Therapie)
Cave: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel*

* G-6-PD-Bestimmung vor Therapie empfehlenswert

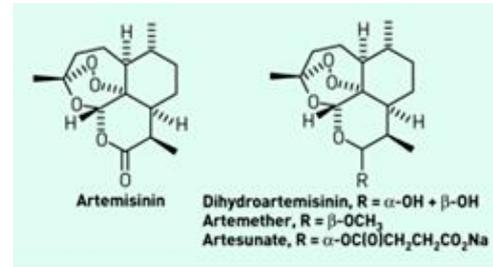
Eine komplizierte Malaria liegt vor bei mindestens einem der folgenden Befunde:

- **Bewusstseinsintrübung**, Koma, Krampfanfälle (zerebrale Malaria)
- **Niereninsuffizienz** (Ausscheidung < 400 ml/24 Std. und/oder Kreatinin >2,5 mg/dl bzw. rasch ansteigendes Kreatinin/Cystatin C)
- **Respiratorische Insuffizienz**, unregelmäßige Atmung, Hypoxie
- **Hämoglobinurie** ohne G6PD-Mangel („Schwarzwasserfieber“)
- **Schwere Anämie** (Hb < 6 g/dl), **Spontanblutungen**, **DIG**
- **Hypoglykämie** (BZ < 40 mg/dl)
- **Azidose** oder Laktaterhöhung (Bikarbonat < 15 mmol/l, Laktat > 5 mmol/l), **Hyperkaliämie** (>5,5 mmol/l)
- **Schock** (RRsys <90mmHg od. RRmittel <70mmHg trotz Volumen)
- **Hyperparasitämie ($\geq 2\%$)**

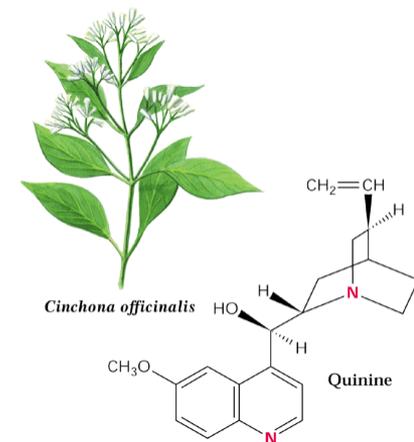
Therapie der komplizierten *Malaria tropica*

(DTG-S1-Leitlinie: www.dtg.org oder www.leitlinien.de)

- **1. Wahl: parenterale Artemisinin-Präparate**
 - bevorzugt **Artesunat i.v.**
 - geringere Letalität vs. Chinin (in Afrika, Asien)
 - in D nicht zugelassen (nicht GMP), über Tropeninstitute erhältlich *
- **Alternativ: parenterale Therapie mit Chinin***
 - als langsame i.v. Infusion
 - loading dose (ausser Mefloquin-Vorbehandlung)
 - plus Doxycyclin oder Clindamycin (< 9 J., Schwangere)
- **So bald wie möglich (Rückbildung der Komplikationen) orale Abschlusstherapie mit ACT oder Malarone**
- **Supportive Therapie (intensivmedizinisch)**



Artemisia annua
(einjähriger Beifuss)

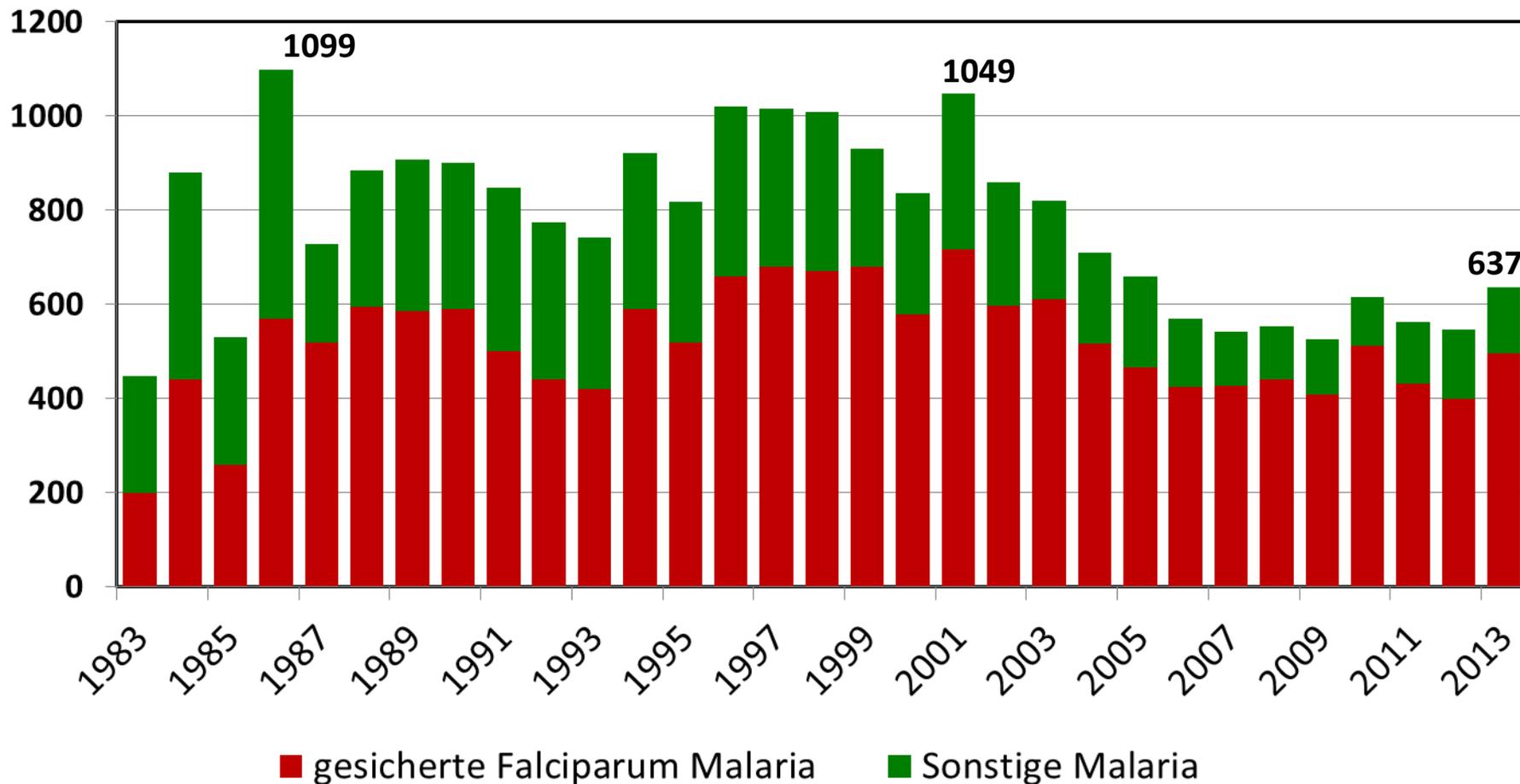


* Liste zur Verfügbarkeit von Chinin- & Artesunat-Amp. in Krankenhäusern in D (www.dtg.org)

Malaria-Einschleppungen nach Deutschland 1982-2013

(Meldezahlen RKI, bis 1991 nur alte Bundesländer)

Gemeldete Fälle

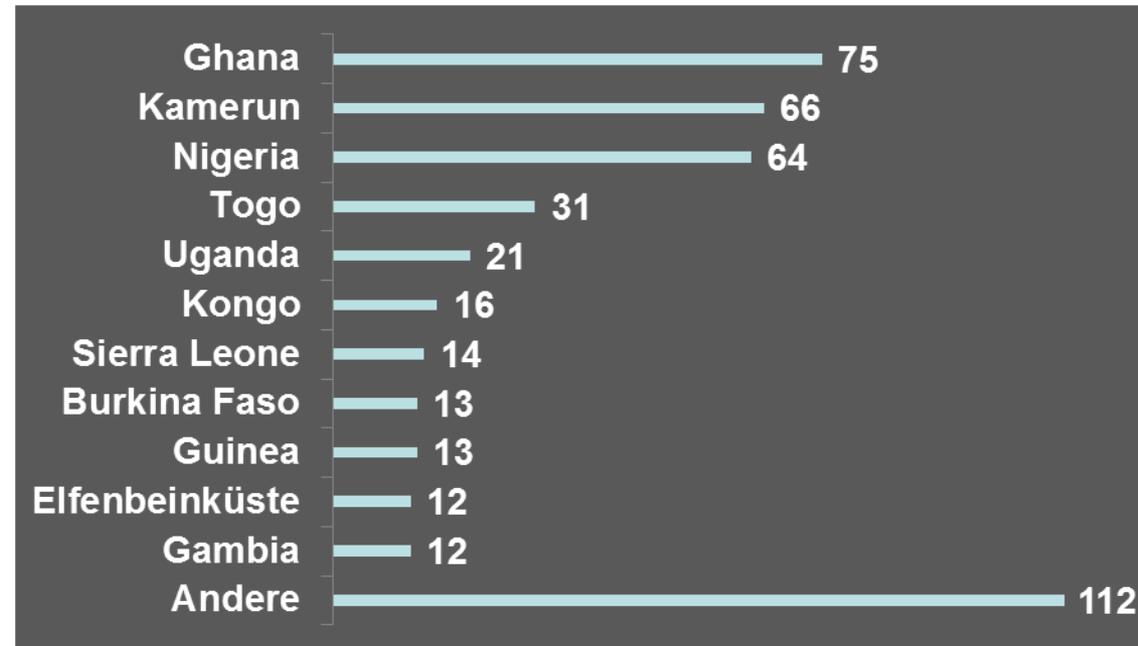
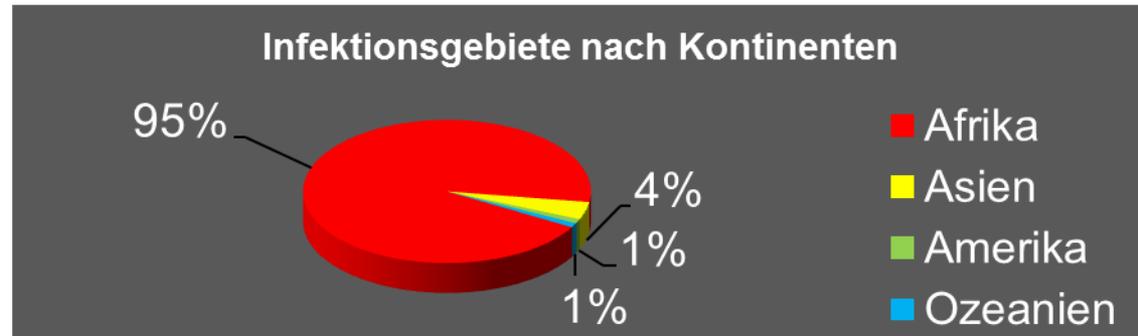


Nach Deutschland importierte Malaria 2013

Insgesamt 637 Meldungen*,
Davon 81% *M. tropica*

(* entsprechend Falldefinition)

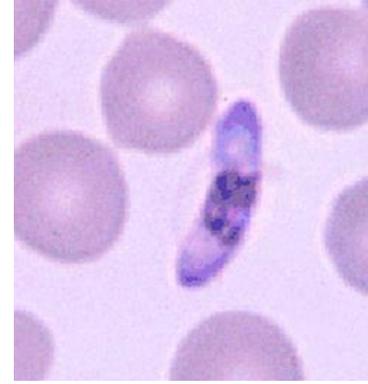
Wichtigste Importländer
(Angaben in 449 Fällen)



Malaria-Fälle in Deutschland

Meldungen 1989-2013 nach BSG/IfSG (seit 2001)

(2013: vorläufige Zahlen)



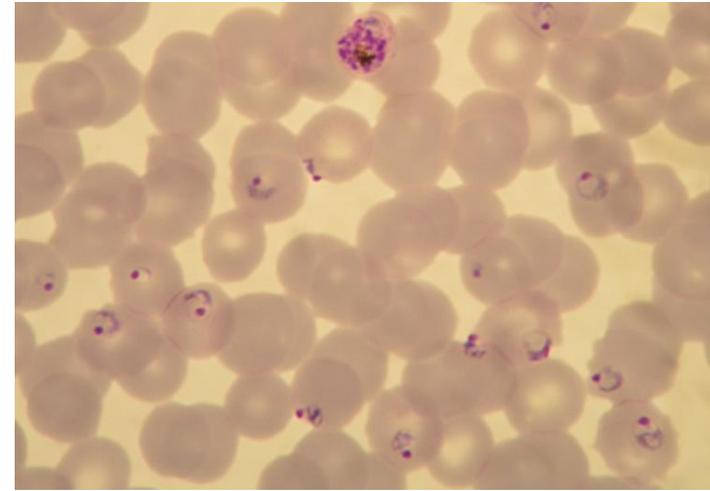
| | 1989-99 Mittel/Jahr | 2001 | 2005 | 2010 | 2012 | 2013 |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Gemeldet | 889 (743-1021) | 1049 | 633 | 633 | 550 | 637* |
| Krankenhaus- Fallstatistik | 1810 | 1565 | 818 | 875 | 754 | k.A. |
| Falciparum | 65 % | 73% | 78% | 83% | 73% | 81% |
| Letalität (Meldefälle) | 2,3 % | 0,8% | 1,0% | 0,8% | 0,7% | k.A. |
| Ausländer# | 38 % | 45% | 52% | 56% | 59%§ | k.A. |

* plus 28 Fälle ohne Wohnsitz in D, # mit Wohnsitz in D,

§ davon 61% VFR (visiting friends & relatives)



13-jähriges Mädchen in D geb., Kind togolesischer Eltern

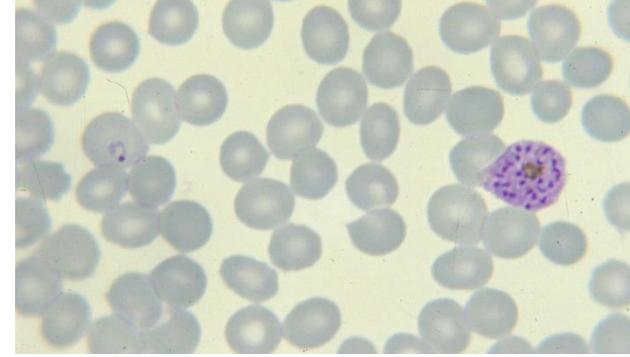


- Aug/Sept 2014: 4 Wo in Togo
- ca. 2 Wo nach Rückkehr fieberhaft erkrankt
- nach 2 Tagen morgens zum Hausarzt -> V.a. Virusinfekt
- zu Hause am Nachmittag Krampfanfall
- Notarzt: Einlieferung im Status epilepticus in örtl. Klinik
- Nach Ankunft Reanimations-pflichtig
- Verlegung mit Helikopter in KH Maximalversorgung
 - Diagnose: Falciparum Malaria (Parasitämie ca. 25%) -> Artesunate i.v.
 - MODS, cCT: extreme Hirndruckzeichen, Entlastungstrepanation
 - Nach ca. 10h Exitus im intractablen Kreislaufschock

70h

DTG-Leitlinie (www.dtg.org)

Diagnostik & Therapie der Malaria



Notwendige Basisdiagnostik:

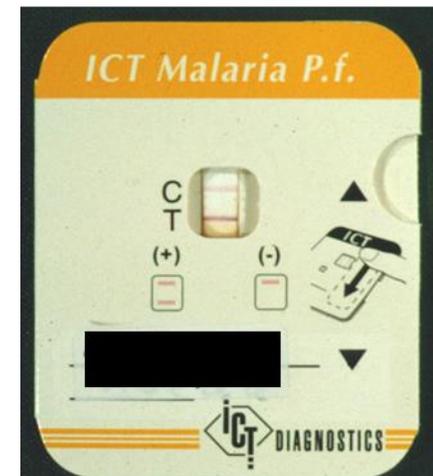
- Mikroskopischer Nachweis der Plasmodien
 - **Blutausstrich und Dicker Tropfen**
 - Erfordert speziell Erfahrung (Diagnostikkurse: www.dtg.org)
 - Resultat muss innerhalb weniger Stunden vorliegen!!
 - EDTA-Blut sofort ans Labor, ggf. kurzfristige Wiederholung

In Einzelfällen sinnvolle Zusatzdiagnostik:

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

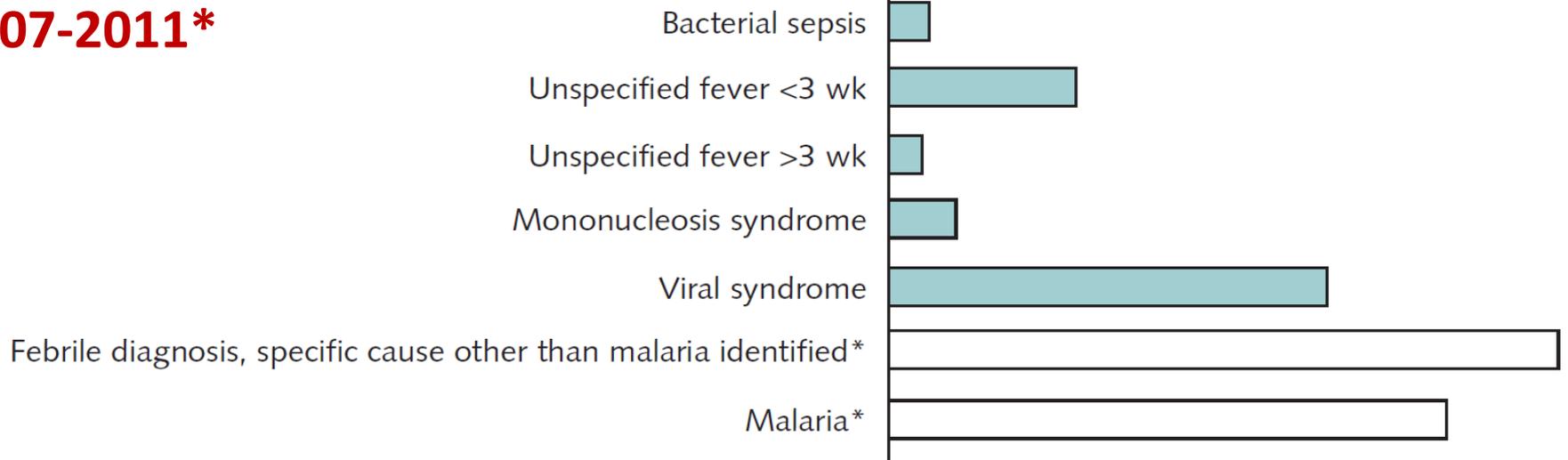
Überflüssige Diagnostik:

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



Geosentinel data 2007-2011*

Febrile Illness (n = 10 092)



Febrile

| | |
|------------------------------|------|
| Malaria | 2820 |
| <i>Plasmodium falciparum</i> | 1990 |
| <i>Plasmodium vivax</i> | 480 |
| <i>Plasmodium knowlesi</i> | 2 |
| Dengue | 1473 |
| Enteric fever | 467 |
| Spotted fever rickettsia | 267 |
| Chikungunya | 164 |
| Hepatitis A | 120 |
| Acute HIV | 84 |
| Leptospirosis | 83 |
| Hepatitis E | 45 |
| Brucellosis, acute | 33 |

| | |
|--|----|
| Measles | 33 |
| Histoplasmosis | 23 |
| <i>Rickettsia typhi</i> (flea-borne) | 17 |
| Visceral leishmaniasis | 16 |
| <i>Orientia tsutsugamushi</i> (scrub typhus) | 14 |
| Rubella | 11 |
| Melioidosis | 9 |
| Mumps | 8 |
| African trypanosomiasis | 6 |
| <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> | 5 |
| <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> | 1 |

| | |
|------------------------|---|
| Relapsing fever | 6 |
| Ross River virus | 5 |
| Coccidioidomycosis | 3 |
| Babesiosis | 2 |
| Blastomycosis | 1 |
| Chagas, acute | 1 |
| Ehrlichiosis | 1 |
| Hantavirus | 1 |
| Paracoccidioidomycosis | 1 |
| Rift Valley fever | 1 |
| Tularemia | 1 |

*Leder et al, Ann Int Med 2013

FIEBER NACH TROPENAUFENTHALT

Praktisches Vorgehen:

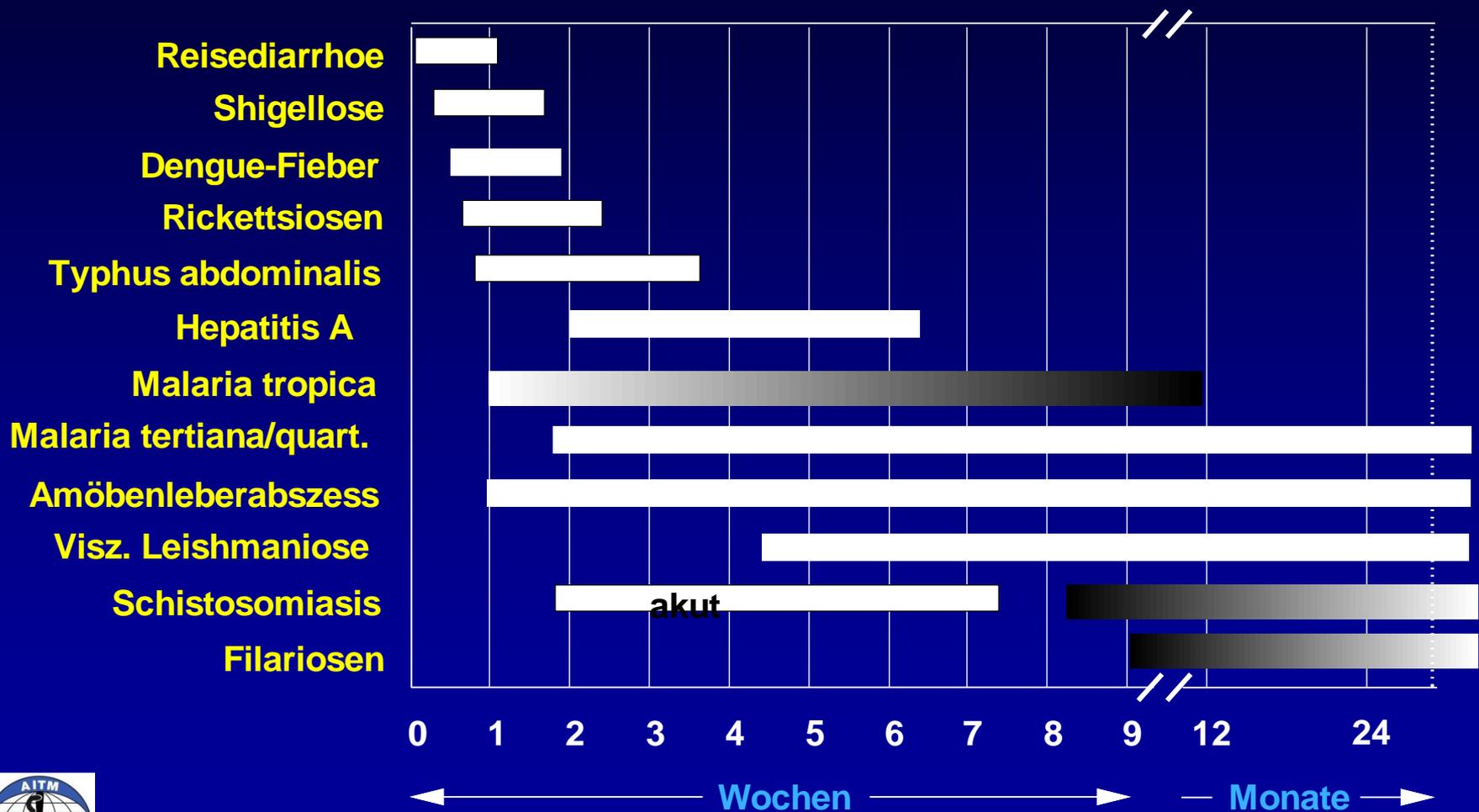
- Merke: **Jedes Fieber nach Tropenaufenthalt ist Malariaverdächtig (bis zum Beweis des Gegenteils) !**
- Nach Ausschluß einer Malaria richtet sich das weitere Vorgehen nach:
 - **Anamnese**
 - Schwere des Krankheitsbildes
 - zusätzlichen Symptomen
 - klinischen Befunden
 - weiteren Untersuchungsbefunden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

Die wichtigsten anamnestischen Fragen zu importierten Erkrankungen:

- Routinemässige Frage nach Auslandsaufenthalten (Reiseanamnese) bei jedem Patienten
 - **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, Reiestil ?
- Zeitliches Auftreten der Symptome ?
- **Besondere Exposition**
 - z.B. Ernährung, Insektenstiche, Sexualkontakte, Süßwasserexposition, Barfußlaufen, Tierbisse, bes. Aktivitäten (Tauchen, Trekking etc.)
- Impfstatus, Malariaprophylaxe ?
- Ähnliche Symptomatik bei Mitreisenden ?

Basisuntersuchungs-Programm bei Verdacht auf fieberhaften Importkrankheiten

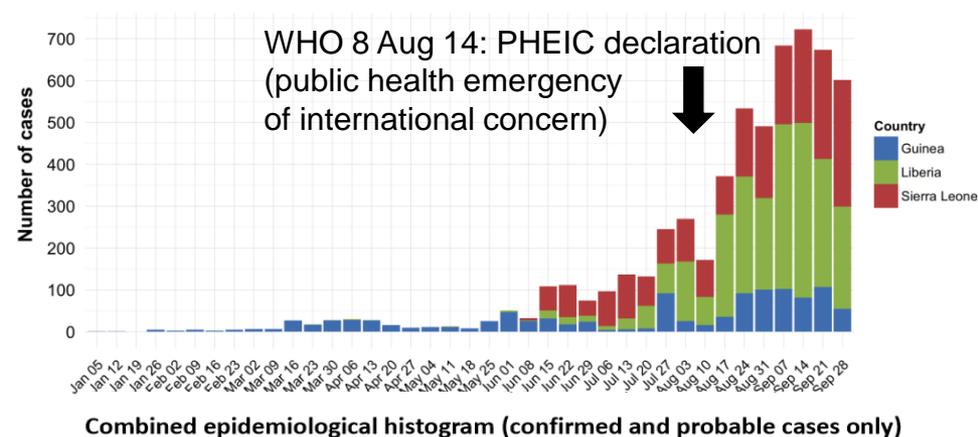
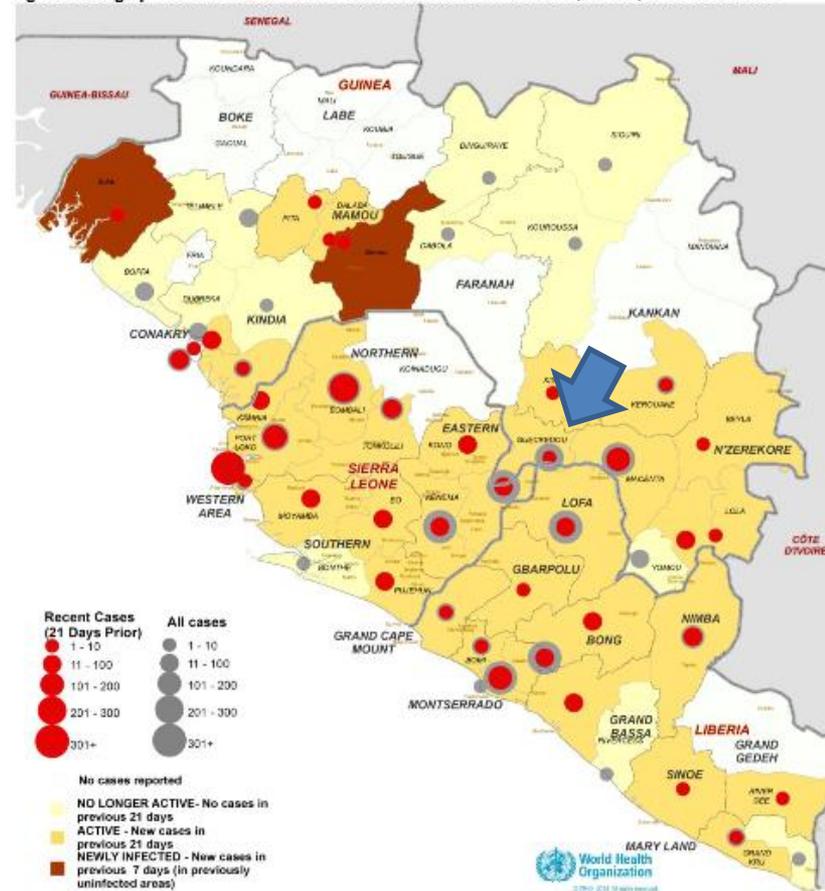
- **Anamnese + vollständige klinische Untersuchung**
- Dicker Tropfen und Blutausstrich
- Vollständiges Blutbild incl. Differenzierung
- Routinelabor incl. CRP + Urinstatus
- Bakteriologische + parasitologische Stuhluntersuchung
- **ggf. einfache Zusatzuntersuchungen**
 - Blutkultur, Urinkultur
 - abdominelle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

Ebola Ausbruch Westafrika

- Erster Ausbruch in Westafrika
- EBOV Zaire (separater Stamm)
- 22. März 2014 erste Meldung an WHO (erste Fälle Dez 2013)
- Beginn im Gueckedou Distrikt → in Guinea, Ausbreitung nach Liberia und Sierra Leone
- Importe/Kontaktfälle: Nigeria 1/19, Senegal 1, USA 1/2, Spanien -/1
- Stand 17. 10. 2014:

- **9.216** Meldefälle
- **4.555** Todesfälle (49%)
- **HCW: 423/239**
- 2.816 (31%) neue Fälle in den letzten 21 Tagen

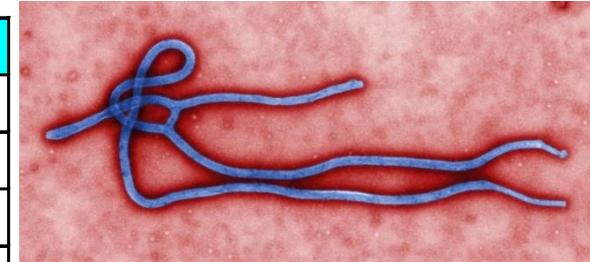
Figure 4: Geographical distribution of new cases and total cases in Guinea, Liberia, and Sierra Leone



Ebola-Ausbrüche bis 2012 (n=17)

insgesamt 2375 Erkrankungen, 1549 Todesfälle (65%)

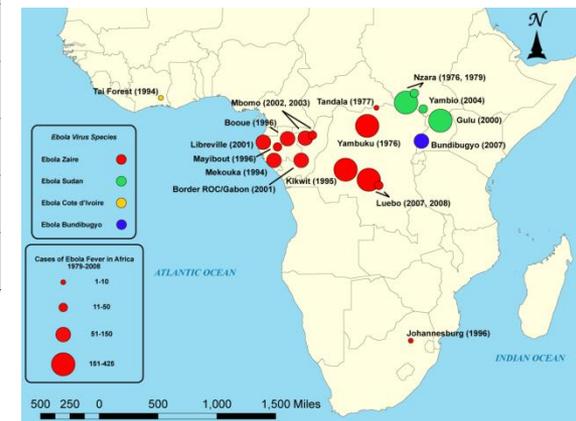
| JAHR | LAND | REGION | FÄLLE | LETALITÄT |
|------|----------|--------------------|-------|-----------|
| 1976 | Zaire | Ebola river | 318 | 88 % |
| 1976 | Sudan | Maridi | 284 | 53 % |
| 1979 | Sudan | Nzara | 34 | 65 % |
| 1994 | Gabun | Minkebe, Goldminen | 44 | 63 % |
| 1995 | DR Kongo | Kikwit | 315 | 81 % |
| 1996 | Gabun | Maybout/Boue | 97 | 68 % |
| 2000 | Uganda | Gulu | 425 | 53 % |
| 2002 | Gabun | Ogooué-Ivindo | 60 | 83 % |
| 2003 | R Kongo | Mbomo, Kéllé | 142 | 90 % |
| 2003 | R Kongo | Mbomo, Mbandza | 35 | 83 % |
| 2004 | Sudan | Yambio | 17 | 41 % |
| 2005 | R Kongo | Etoumbi, Mbomo | 12 | 75 % |
| 2007 | DR Kongo | Western Kasai | 264 | 71% |
| 2007 | Uganda | Bundibugyo | 149 | 25% |
| 2008 | DR Kongo | Western Kasai | 32 | 47% |
| 2012 | Uganda | Kibaale | 24 | 71% |
| 2012 | DR Kongo | Haut-Uele | 52 | 49% |



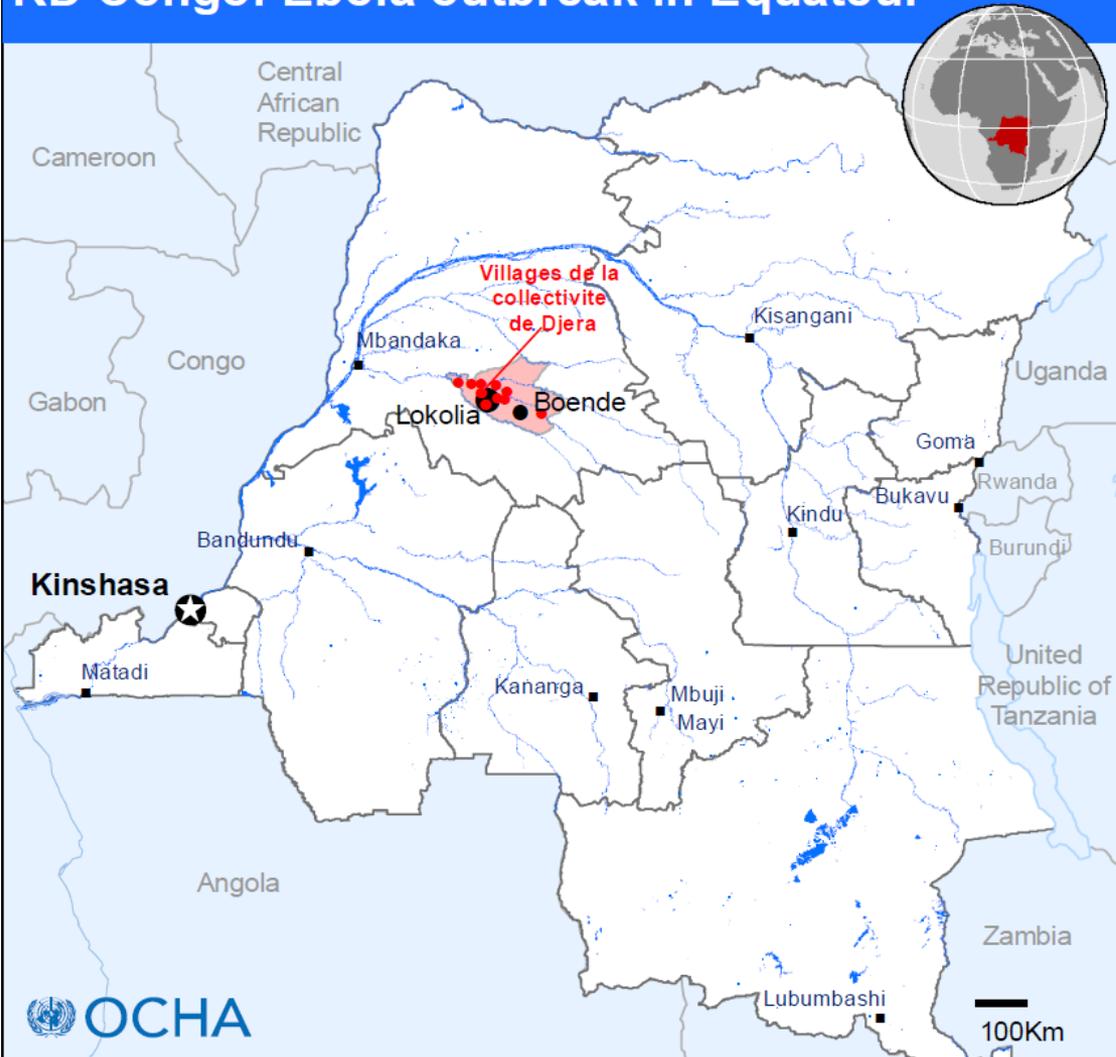
Filoviren (Marburg, Ebola)



Ebola river, DR Congo



RD Congo: Ebola outbreak in Equateur



26 Aug 2014 Outbreak notification MOH DR Congo (7th outbreak)

Index case (Djera): pregnant woman who died in a private clinic on Aug 11 (butchered a bush animal killed by her husband)

WHO report Oct 8:

EBOV Zaire (not related to West African outbreak, 99% homolgy to Kikwit strain)

71 cases (30 confirmed, 26 probable, 15 suspected)

43 deaths (8 HCWs)

1 new case in last 21d

1,121 contacts identified, 816 completed 21 day follow-up

Ebola-Fieber & Marburg-Fieber

- Sporadische Ausbrüche & Einzelfälle Zentral/Ostafrika
- Mensch und Affen erkranken schwer
- Reservoir wahrscheinlich verschiedene Flughunde
 - Nilflughund (*Rousettus aegyptiacus*) u.a.
- Primärinfektion
 - infizierte Flughunde, Affen & andere Wildtiere (Jagd, Zubereitung); kontaminierte Früchte? Höhlenbesuche?
- Übertragung von Mensch zu Mensch
 - direkter Kontakt mit Erkrankten & kontaminierten Gegenständen, bes. in Familie & Krankenhaus/Labor (Hygienemängel, kontam. Nadeln/Spritzen, Op)
 - Übertragung während Inkubation nicht bekannt
 - Übertragung während Rekonvaleszenz (Virusnachweis in Sperma bis 7 Wo)
 - aerogene Übertragung nicht dokumentiert, *aber*: experimentelle Aerosol-Transmission bei Affen & Nagern



Rousettus aegyptiacus

Diagnostik

- **RT-PCR** (Kultur, ELMI)
 - Serologie (retrospektiv)
 - Probenentnahme und -Transport nur in Absprache mit Kompetenz- und Behandlungszentrum (zugelassener S4-Transportdienst)
 - BSL-4 Labor in HH (BNI) und in Marburg
- 42 BSL-4 Laboratorien weltweit gelistet
 - ca. 25 entsprechen internationalen Standards, Ebola-Diagnostik in ca. 20
 - 12 arbeiten/forschen mit Ebolaviren (z.T. S4-Tierstall), nur 2 US Einheiten können S4 Primaten-Versuche durchführen
 - Kosten BSL-4 Einrichtung 30-40 Mio Euro,
 - Bauzeit mehrere Jahre, hohe Betriebskosten



EU mobile lab team, Gueckedou



BSL-4 BNI, HH

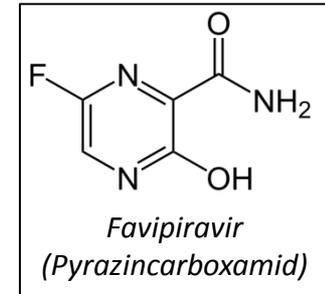
Therapie

- Symptomatisch
 - ggf. Transfusionen,
 - Antibiotika, Intensivmed.



MSF team Gueckedou

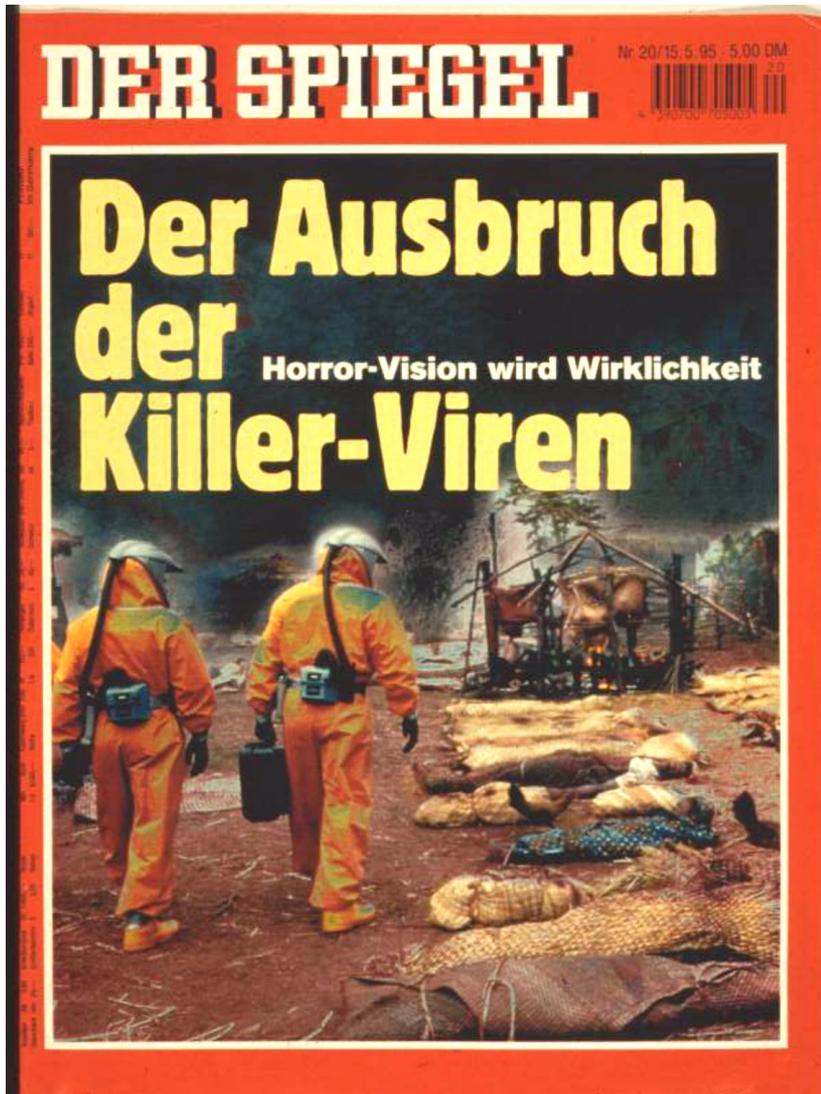
- Potentielle & experimentelle Therapien
 - Rekonvaleszenten-Plasma
 - Zmapp (3 humanisierte MABs, wirksam bei Affen)
 - Favipiravir (RNA polymerase inhibitor; influenza)
 - anti-sense phosphorodiamidate morpholino oligomers (PMOs: AVI-6002, AVI-6003)
 - lipid nanoparticle/small interfering RNA (LNP/siRNA: TKM-Ebola)



Impfstoff-Kandidaten

- **Rekombinante vesicular stomatitis virus Vakzine (rVSV-ZEBOV)**
 - angewandt bei einer Laborinfektion im BNI/HH (Günther JID 2011)
- **Nicht-replikative Schimpansen Adenovirus type 3 Vakzine (ChAd-EBO)** mit Genen des EBOV Oberflächenprotein
- Beide Vakzine immunogen und protektiv in Tiermodellen
- Sept 2014: Phase 1 und 2 trials in USA, Afrika and Europa begonnen (safety, immunogenicity)
- Prioritär zur Anwendung bei HCWs

Importe direkt übertragbarer VHF
(virale hämorrhagische Fieber)
in Industrieländer

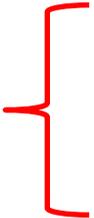


| JAHR | VIRUS | IMPORT NACH |
|------|--------------|--------------------|
| 1967 | Marburg | Deutschland |
| 1971 | Lassa | USA |
| 1974 | Lassa | Deutschland |
| 1975 | Marburg | Südafrika |
| 1976 | Ebola | UK |
| 1975 | Lassa | USA |
| 1985 | Lassa | Deutschland |
| 1988 | Lassa | Japan |
| 1989 | Lassa | Kanada |
| 1994 | Ebola | Schweiz |
| 1995 | Ebola | Italien |
| 1996 | Ebola | Südafrika |
| 2000 | Lassa | Deutschland |
| 2000 | Lassa | UK |
| 2000 | Lassa | Deutschland |
| 2000 | Lassa | Niederlande |
| 2003 | Lassa | UK |
| 2004 | Lassa | UK |
| 2004 | Lassa | USA |
| 2006 | Lassa | Deutschland |
| 2008 | Marburg | USA |
| 2008 | Marburg | Niederlande |
| 2009 | Lassa | UK |
| 2009 | Lassa | UK |
| 2010 | Lassa | USA |
| 2011 | Lassa | Niederlande |
| 2011 | Lassa | Schweden |
| 2014 | Lassa | USA |

1st Ebola case diagnosed outside West Africa

- 42-jähr. Liberianer
- 15 Sept: direkter Kontakt zu an EBOV erkrankter & verstorbener Nachbarin in Monrovia/Liberia
- 19/20 Sept: Flug über Brüssel & Washington nach Dallas
- 24 Sept: erste Symptome, Unterkunft bei Verwandten
- 26 Sept: Klinik aufgesucht (nach Hause geschickt)
- 28 Sept: Hospitalisierung und Isolierung
- 30 Sept: Bestätigung der Diagnose
- Ca. 100 Kontakte (Familie, Klinik etc)
- Patient am 8. Okt verstorben
- **2 Kontaktinfektionen bei Personal der Sonderisoliereinheit**

4d



Medical evacuations & repatriations from EVD-affected countries up to Oct 13, 2014 (n=17)

| Date of evacuation (in 2014) | Evacuated from | Evacuated to | Profession | Status | Confirmed | Citizenship |
|------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|------------|-----------|-----------------|
| 02 August 2014 | Liberia | Atlanta (USA) | Healthcare worker | Discharged | Yes | USA |
| 05 August 2014 | Liberia | Atlanta (USA) | Healthcare worker | Discharged | Yes | USA |
| 06 August 2014 | Liberia | Madrid (Spain) | Healthcare worker | Death | Yes | Spain |
| 24 August 2014 | Sierra Leone | London (United Kingdom) | Healthcare worker | Discharged | Yes | UK |
| 27 August 2014 | Sierra Leone | Hamburg (Germany) | Epidemiologist | Recovered | Yes | Senegal |
| 04 September 2014 | Monrovia, Liberia | Omaha (USA) | Physician (obstetrician) | Stable | Yes | USA |
| 09 September 2014 | Kenema, Sierra Leone | Atlanta (USA) | Physician | Stable | Yes | USA |
| 14 September 2014 | Sierra Leone | Leiden (the Netherlands) | Healthcare worker | Discharged | No | the Netherlands |
| 14 September 2014 | Sierra Leone | Leiden (the Netherlands) | Healthcare worker | Discharged | No | the Netherlands |
| 19 September 2014 | Liberia | Paris (France) | Healthcare worker | Discharged | Yes | France |
| 22 September 2014 | Sierra Leone | Madrid (Spain) | Healthcare worker | Death | Yes | Spain |
| 22 September 2014 | Sierra Leone | Lausanne (Switzerland) | Healthcare worker | Admitted | Unknown | Non-Swiss |
| 28 September 2014 | Sierra Leone | Maryland (USA) | Healthcare worker | Admitted | Unknown | USA |
| 02 October 2014 | Sierra Leone | Frankfurt (Germany) | Healthcare worker | Stable | Yes | Uganda |
| 02 October 2014 | Liberia | Omaha (USA) | Cameraman | Stable | Yes | USA |
| 06 October 2014 | Sierra Leone | Oslo (Norway) | Healthcare worker | Unknown | Yes | Norway |
| 08 October 2014 | Liberia | Leipzig (Germany) | Laboratory worker | Death | Yes | Sudan |

Verdacht auf von Mensch zu Mensch übertragbares virales hämorrhagisches Fieber (VHF) (zB Lassa-, Marburg-, Ebola-Fieber u.a.)

RKI-Empfehlung 2003 (www.rki.de)

Wann ?

- Patient mit fieberhafter Erkrankung und klinischen und/oder laborchemischen Hinweisen für hämorrhagische Diathese

und

- während der letzten **3 Wochen** Aufenthalt in einem Endemiegebiet

oder

- Kontakt zu Erkrankten, Krankheitsverdächtigen

oder

- Kontakt zu potenziell infizierten/erkrankten Tieren

Verdacht auf von Mensch zu Mensch übertragbares virales hämorrhagisches Fieber (VHF) (zB Lassa-, Marburg-, Ebola-Fieber u.a.)

RKI-Empfehlung 2003 (www.rki.de)

Wann ?

- Patient mit fieberhafter Erkrankung ~~und klinischen und/oder laborchemischen Hinweisen für hämorrhagische Diathese~~

und

- während der letzten **3 Wochen** Aufenthalt in einem Endemiegebiet

oder

- Kontakt zu Erkrankten, Krankheitsverdächtigen

oder

- Kontakt zu potenziell infizierten/erkrankten Tieren

Erstverdacht auf Ebolafieber:
Hilfestellung für den Arzt in Deutschland zur Abklärung,
ob ein begründeter Ebolafieber-Verdachtsfall vorliegt
Ebolafieber-Ausbruch, Westafrika, Stand 09.10.2014

KEIN Verdachtsfall

Keine Ebolafieber-
spezifischen
Schutzmaßnahmen
nötig

Nein

Fieber > 38,5°C oder erhöhte Temperatur mit Ebolafieber-typischen
Begleitsymptomen (z.B. Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Hämorrhagien)

Ja

Zur ersten anamnestischen Abklärung eines Ebolafieber-Verdachts >1 m
Abstand zum Patienten halten!

Bei weitergehenden Untersuchungen Tragen von persönlicher
Schutzausrüstung wie Handschuhen, Schutzbrille, Einmal-Schutzkittel sowie
FFP3-Maske*

In den 21 Tagen vor Erkrankungsbeginn

Kontakt** mit Ebolafieber-Fällen oder -
Verdachtsfällen, bzw. zu an Ebolafieber
Verstorbenen (Gebiete, in denen in Afrika
solch ein Kontakt möglich ist siehe unten*)

Ja

Nein

Beruflicher Kontakt mit Ebolaviren,
erregerhaltigem Material oder infizierten
Tieren

Ja

Nein

**Kontakt zu Flughunden, Fleder-
mäusen, Affen** (direkter Kontakt mit
diesen Tieren oder deren
Ausscheidungen) in von Ebolafieber-
Ausbrüchen betroffenen Gebieten in
Afrika,* oder ‚Bushmeat‘ von dort

Nein

Ja

Begründeter Verdachtsfall

Besondere
Schutzmaßnahmen
erforderlich

Siehe u.a.

www.rki.de/ebola-uebersicht

+

www.rki.de/ebola-massnahmen

Vorgehen bei begründetem Verdacht auf lebensbedrohliche, hochkontagiöse Infektionskrankheiten (IfSG)

- Absonderung, Zugang minimieren
Infektionsschutzmaßnahmen (PSA)*
- Kompetenzzentrum (Tel. 112) & Gesundheitsamt alarmieren
- ggf. Ausschluss einer Malaria (nach Rücksprache mit Kompetenzzentrum)
- Verlegung in eines der sieben Behandlungszentren (Spezialtransport durch Kompetenzzentrum)



* Hygieneplan erforderlich !

RKI-Empfehlung: „unklarer Verdachtsfall“

- Ist eine Abklärung zu Kontakt und Aufenthalt vorerst nicht möglich, sollten bei **anhaltendem klinischen Verdacht** weiterhin die genannten Schutzmaßnahmen gelten.
- Diese gelten auch nach Verlegung des unklaren Verdachtsfalls in ein Krankenhaus (wenn möglich Absonderung des Pat.).
- **Eine Verlegung eines unklaren Verdachtsfalls in eine Sonderisolierstation ist nicht notwendig.**
- Zunächst sollte eine entsprechende labormedizinische Diagnostik unter hygienischen Standardbedingungen erfolgen.
- Kann weiterhin das Vorliegen eines begründeten Verdacht nicht ausgeräumt werden, sollte eine Ebola-Ausschlussdiagnostik veranlasst werden

Vorgehen bei Ebola-Verdacht (LMU)



- Teil des Hygieneplans (Anpassung an Einheit!)
 - Med. Hygieneverordnung, IfSG § 23; Info, Übungen
- Anamnestische Abklärung
 - gesonderter Raum (ggf. Quarantänerraum), mind. 1 m Abstand
 - ggf. begrenzte PSA (FFP2/3 Maske, Handschuhe, Schutzkittel)
- **Verdachtsfall**
 - Untersuchung & primäre Versorgung des Pat. (Eigenschutz!)
 - PSA (Infektionsschutzset): Schutzanzug Kategorie III, Typ 3B mit Fußschutz, Zweifach-Handschuhprinzip, FFP2/FFP3, Schutzbrille
 - Separater Raum (Quarantänerraum), Zugang sperren, Springer
- **Begründeter Verdacht:**
 - Kompetenzzentrum verständigen
 - Verlegung in Sonderisolierstation, Dekontamination, Desinfektion u.a. Massnahmen in Absprache mit Kompetenzzentrum

DA Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin Klinikum der LMU

Fragen an jeden Patienten beim ersten Kontakt

- a. Telefonkontakt (Patient, Arzt, Klinik)
- b. Patient in Einrichtung (zur Begrüßung nicht die Hand geben, Abstand halten mind. 1 Meter)

1. Haben Sie Fieber?

2. Waren Sie in den 21 Tagen vor Krankheitsbeginn in einem Ebola-Ausbruchsgebiet? (z.Zt. Guinea, Liberia, Sierra Leone, DR Kongo, Nigeria)

Werden beide Fragen mit 'JA' beantwortet:

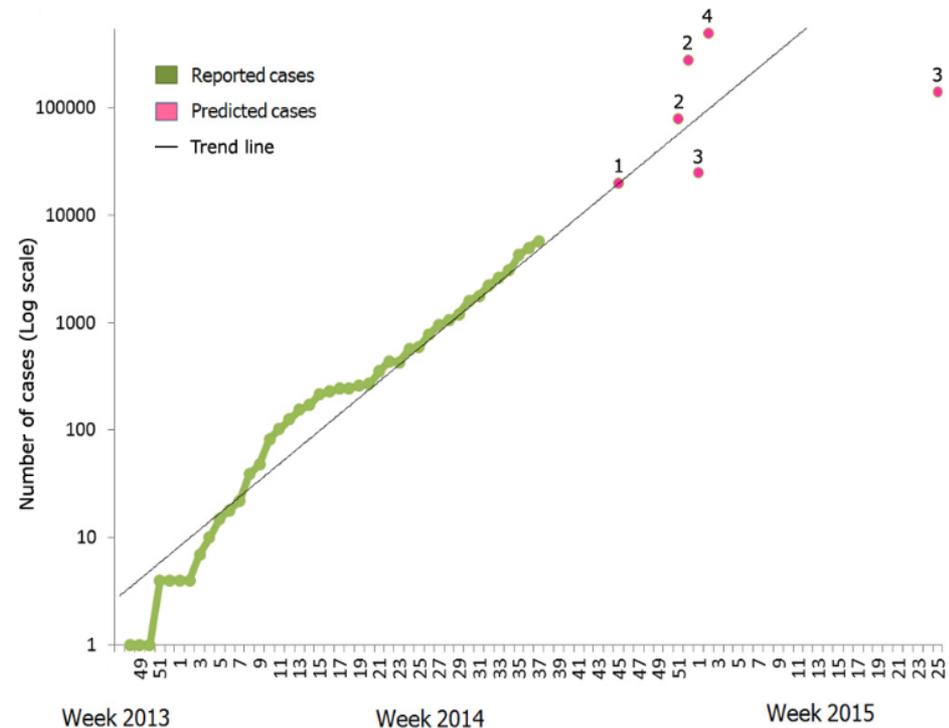
- a. *Telefonkontakt*: mit zuständigem Arzt verbinden
- b. *Patienten vor Ort*: umgehend Arzt verständigen, der den Patienten zur weiteren Befragung und Untersuchung in Quarantänerraum bringt. Bei direktem Kontakt zu Patienten ggf. Hände desinfizieren (Sterillium Virugard, Einwirkzeit mind. 2 Min.)

Forecasts of the Epidemic

- **Oct 5 estimates** (MSF/CDC)
 - **15,000-28,000 cases**
 - x2-3 reported
- > 20,000 reported cases by Nov 1 (WHO)
- **approx. 1 million** [0.55-1.4] by end of January 2015 (CDC)
 - correction factor for underreporting: 2.5
 - basic reproduction numbers (R_0): 1.71 to 2.02
 - doubling times: 16-30 days
 - **assuming no change in the control measures**

burden on local and international healthcare, public health, and humanitarian structures.

Figure 4. Cumulative reported and predicted case count, Ebola epidemic, West Africa



Erkrankungen nach Auslandsaufenthalt

„Take home messages“

- Bei Fieber nach Tropenreise stets **Malaria** ausschließen!
- Initial klären:
 - begründeter V.a. **seuchenhygienisch relevante** Erkrankung ?
 - ggf. Gesundheitsbehörden/Kompetenzzentrum alarmieren
 - potenziell **lebensbedrohliche** Erkrankung ?
- Anamnese gibt oft entscheidende Hinweise
- Weitere **Stufendiagnostik** entsprechend:
 - Krankheitsbild/schwere, geographischer Anamnese
 - zusätzlichen Symptomen und Befunden
- ggf. Tropenmediziner zu Rate ziehen (www.dtg.org)

