

Fieber nach Tropenrückkehr

Reisefieber

Danielle Gyurech, Julian Schilling

Travel Clinic, Zürich

Reisefieber vor der Reise klingt für viele ansprechend. Während oder nach einer Reise sind fiebrige Infektionskrankheiten jedoch je nach Reisedestination und Jahreszeit häufig, unerfreulich und gefährlich.

Einführung

Beschwerden des Magen-Darm-Traktes auf Reisen in Hochrisikogebiete wie dem indischen Subkontinent, Nordafrika oder einzelnen karibischen Inseln treten bei über 50% der Reisenden auch oft mit Fieber auf. Fiebrig verlaufen auch Dengue, Zika oder Chikungunya. Hier ist die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Regenzeit extrem unterschiedlich. Während der Regenzeit treten diese durch Mücken übertragenen Krankheiten epidemieartig auf. Ebenfalls sehr häufig sind meist durch Viren übertragene Infektionen der Atemwege.

Vor einer Reise steht sicher eine optimale Vorbereitung im Vordergrund. Noch vor dem Buchen sollten Klimatabellen konsultiert werden, um nicht in der ungünstigsten Jahreszeit (z.B. Regenzeit) an eine Traumdestination zu fliegen. Eine Konsultation bei einer kompetenten Stelle für Reise- und Tropenmedizin zeigt gesundheitliche Gefahren und deren Präventionsmöglichkeiten auf. Dabei können mögliche und notwendige Impfungen gemacht oder aufgefrischt werden und je nach Risikogebiet sinnvolle Medikamente empfohlen werden.

Da viele Tropenkrankheiten durch Mückenstiche übertragen werden, ist der Schutz davor eine der wirkungsvollsten prophylaktischen Massnahmen. Konkret empfehlen wir leichte, aber lange Kleidung, die mit Insektengift imprägniert werden kann. Eine wichtige Massnahme sind Mücken-abweisende Mittel. Die Konzentration an DEET (Diethyltoluamid), der eigentlichen Wirksubstanz in Mückenschutzmitteln, sollte möglichst hoch sein: 40–50%. Es empfiehlt sich ausserdem auf Reisen, die Unterkunft mit Insektengift einzusprühen. Es sollte immer beachtet werden, dass keine Behälter mit auch nur geringen Mengen an Wasser herumstehen, in denen Mücken brüten könnten.

Während oder nach einer Reise aus einem Malaria- oder Dengue-Risikogebiet ist hohes Fieber, falls keine Malariaprohylaxe gemacht wurde, immer ein Notfall. Auch Personen mit länger als drei Tage dauernden und störenden Magen-Darm-Beschwerden während oder nach einer Reise sollten zu einer Reise- und Tropenmedizinerin überwiesen werden.

Dengue-Fieber

Aus Süd- und Mittelamerika und den Philippinen wurden 2019 gemäss der Pan American Health Organization (PAHO) Rekordzahlen gemeldet. Der Vektor ist die Tigermücke, die inzwischen auch in Europa heimisch ist. Auch in der Schweiz wurde die *Aedes aegypti* schon gesichtet. Autochthon übertragene Fälle sind bis anhin noch keine bekannt.

Dengue-Viren gehören zur Familie der Flaviviren und werden zu den Arboviren gezählt. Durch das Bevölkerungswachstum, die Urbanisierung, die Mobilität und die Klimaveränderungen kommt es heute wie erwähnt wesentlich häufiger zu Erkrankungen. Die Inkubationszeit dauert 5–10 Tage. Dies bedeutet, dass viele Reisende, vor allem Langzeitreisende, noch unterwegs krank werden und vielleicht bei ihrer Rückkehr bereits wieder gesund sind. Deswegen geht man von einer sehr hohen Dunkelziffer für die effektive Zahl an infizierten Reisenden aus. Zu Beginn verläuft die Virusinfektion wie ein grippaler Infekt; mit hohem Fieber, heftigen Gelenk-, Kopf-, Glieder- oder Muskelschmerzen und starker Müdigkeit, oft von einem leichten, marnähnlichen Hautausschlag begleitet. Die Symptome dauern zwei bis vier Wochen, in Einzelfällen können sie bis zu drei Monate anhalten.

Bei einer Ersterkrankung ist Dengue in der Regel nicht lebensgefährlich und heilt ohne Folgen ab. Es werden vier Dengue-Virustypen unterschieden. Gefürchtet ist

das so genannte hämorrhagische Dengue-Fieber. Es tritt auf, wenn Patientinnen oder Patienten mehreren Virustypen gleichzeitig oder nacheinander ausgesetzt sind oder waren. Die Krankheit kann wesentlich schwerer verlaufen, wenn im Blut bereits Antikörper gegen Dengue-Viren vorhanden sind. Bei einer solchen Zweitinfektion können durch Autoimmunreaktionen Hämorrhagien auftreten. Ohne eine sofortige Behandlung der Blutungen und/oder Thrombozyten-Substitution stirbt etwa die Hälfte dieser Patienten am Hämorrhagischen Dengue-Fieber und Dengue-Schocksyndrom. Man geht dabei davon aus, dass bei Patientinnen und Patienten mit bereits existierenden Antikörpern eine Sekundärinfektion mit einem anderen Dengue-Virus-Serotyp zu einer immunologischen Überreaktion führt. Dabei kreuz-reagieren die vorhandenen Antikörper gegen den ersten Serotyp mit dem neuen Serotyp, ohne jedoch die Immunantwort einzuleiten und die Infektion zu verhindern. Dadurch wird den Dengue-Viren der Eintritt in die Makrophagen erleichtert und es kommt zu einer rasanten Vermehrung. Zudem besitzen Dengue-Viren unterschiedliche Virulenzen, wodurch periodisch grössere Epidemien auftreten können. Bei sehr virulenten Stämmen kann es vorkommen, dass bereits eine erste Infektion Blutungen auslösen kann. Bei Sekundärinfektionen sind hauptsächlich Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Endemiegebieten betroffen.

Anspruchsvolle Diagnose

Besonders zu Beginn einer Erkrankung ist die Diagnose oft schwierig zu stellen. Im Anfangsstadium beruht die Verdachtsdiagnose oft auf der korrekten Anamnese. Bei Reisenden, die mit Fieber aus den Tropen zurückkehren, muss notfallmässig immer zuerst

eine Malaria ausgeschlossen werden und ein Hämogramm zur Bestimmung der Thrombozyten durchgeführt werden. Im Verlauf einer Dengue-Erkrankung ist es möglich, sowohl das Virus (Dengue-Virus NS1 Antigen Test) wie auch die Antikörper im Blut festzustellen. Die Antikörper bilden sich jedoch zeitlich verzögert. Es besteht also ein «diagnostisches Fenster». Während der Antigen Schnelltest in der Praxis und der Konfirmationstest (Dengue-Virus NS1 Antigen Test) schon zu Beginn der Krankheit schwach positiv sind, zeigen sich noch keine Antikörper. Zehn Tage später ist in der Regel das Virus nicht mehr nachweisbar, die Antikörper jedoch signifikant positiv (Abb. 1). Das C-reaktive Protein, die Leukozyten und die Leberenzyme zeigen oft trotz starken Symptomen im Verlauf keine relevante Reaktion.

Therapie

Die Therapie ist symptomatisch. Jedoch dürfen keine Schmerzmittel eingesetzt werden, die einen Einfluss auf die Thrombozyten haben. Die Anzahl Thrombozyten der Patientinnen und Patienten muss in der Praxis gut überwacht werden, da ein vorübergehend starkes Absinken eine Transfusion nötig machen kann. Gegen Dengue-Fieber gibt es derzeit keine Impfung, obwohl schon seit längerer Zeit Studien zur Entwicklung eines solchen laufen. Erste Ergebnisse zeigen, dass der Impfstoff nicht gegen alle Subtypen gleich immunogen zu sein scheint. Somit besteht die Gefahr einer Hämorrhagie nach einer Impfung. Auf den Philippinen wurde deswegen eine Phase-III-Studie abgebrochen. Um einer Ansteckung vorzubeugen, bleibt somit lediglich ein möglichst umfassender Mückenschutz in Risikogebieten – vor allem auch tagsüber.

Zika-Virus

2015 wurde in der Schweiz der erste importierte Zika-Fall dokumentiert [1]. Unterdessen ist es um das Zika-Virus wieder ruhiger geworden. Es wurde erstmals vor über 70 Jahren (1947) in Uganda aus einem Rhesusaffen isoliert und ist nichts Neues [2]. Im Jahr 2007 hat sich Zika zum ersten Mal ausserhalb Afrikas und Asiens ausgebreitet und wurde schon vor über zehn Jahren als aufkommender Keim betrachtet [3]. Es handelt sich um ein RNA-Virus der Familie Flaviviridae, Gattung Flavivirus, das eng mit anderen Flaviviren wie dem Dengue-Virus, dem Zecken-Enzephalitis-Virus, dem Gelbfieber-Virus oder dem West-Nil-Virus verwandt ist [4]. Vektoren sind die *Aedes aegypti* (Gelbfiebermücke), aber auch *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke) wird als übertragender Vektor vermutet [5]. Etwa 75%

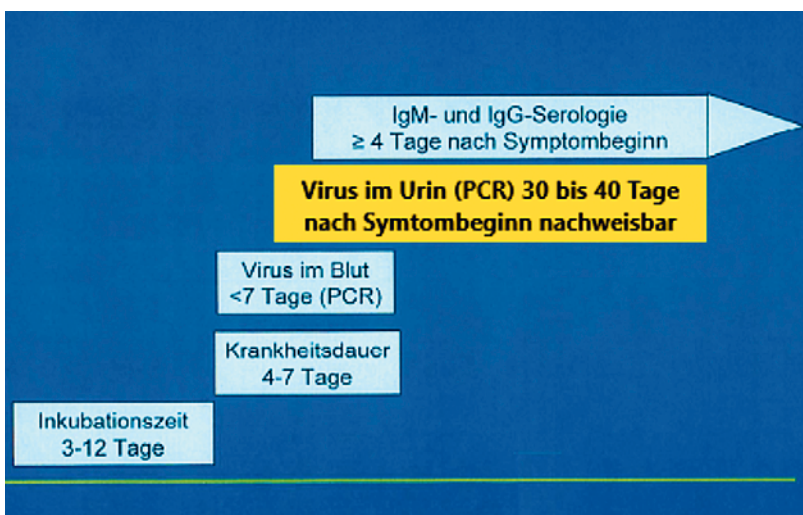


Abbildung 1: Labor-Diagnostik bei Verdacht auf Zika-Virus-Infektion.

der Zikafälle bleiben aufgrund der sehr kurzen Krankheitsdauer und einer sehr milden Influenza-ähnlichen Symptomatik unerkannt. Neurologische Komplikationen bis zum Guillain-Barré-Syndrom oder plötzliches beidseitiges stumpfes und metallisches Hörvermögen sind selten [6].

Vor allem der mögliche Zusammenhang mit der Mikrozephalie von Neugeborenen machte Zika bekannt. Anzumerken ist, dass alle hochfebrilen Zustände im ersten Trimenon mit einer Mikrozephalie in Verbindung gebracht werden können. Zur Diagnostik stellen Paare mit Kinderwunsch oder Schwangere in der Praxis die meisten Fragen.

Wissenswertes zur Diagnostik

Das Zika-Virus zeigt eine sehr kurze virämische Periode (PCR) während der ersten drei bis fünf Tage nach Beginn der Symptome [7]. Innerhalb dieser Zeit präsentieren sich aber die wenigsten Fälle in der Praxis. Gemessen werden können auch IgM- und IgG-Antikörper. Aufgrund von Kreuzreaktionen ist die Interpretation der Zika-IgM- und IgG-Antikörper jedoch oft irreführend [1]. Dazu kommt, dass nicht nur Dengue zu falsch positiven Resultate führt, sondern auch alle anderen Flaviviren oder vergangene Impfungen gegen Flaviviren. Im Urin ist das Antigen mittels PCR 30 bis maximal 40 Tage nachweisbar. Nach einer beispielsweise zweiwöchigen Reise in ein Risikogebiet kann somit eine Woche nach Rückkehr eine Gefährdung mit guter Genauigkeit bestätigt oder ausgeschlossen werden. Bei Paaren mit Kinderwunsch, die aus einem Zika-Risikogebiet zurückkehren, kann somit innerhalb einer Frist von bis zu 40 Tagen nach Einreise ins Risikogebiet eine Diagnostik angeboten werden. Ist diese Frist schon verstrichen, können lediglich noch Zika-IgM- und IgG-Antikörper bestimmt werden. Sind diese negativ, kann auf die Verhütung verzichtet werden. Falls positiv, raten wir trotz der sehr wahrscheinlichen Kreuzreaktion der Antikörper, noch vier Monate auf das Schwangerwerden zu verzichten. Wichtig ist, jeweils beide Partner zu testen. Die Datenlage zum Thema lässt zurzeit noch einige Fragen offen. Beispielsweise ist fast unmöglich, Daten zur Länge der Ausscheidung von Zika-Viren im Sperma zu generieren. Dies, weil die meisten Zika-Fälle symptomlos verlaufen und sich keine Probanden mit einer frischen Zika-Infektion finden lassen, die ihr Sperma alle zwei bis drei Tage untersuchen lassen möchten.

Chikungunya-Fieber

Aus der Karibik und Südamerika, jedoch auch aus Europa, werden vermehrt Chikungunya-Fälle gemeldet.

Auch hier kommt es durch die Klimaveränderungen häufiger zu Erkrankungen. Das Alpha-Virus wird ebenfalls durch tagaktive Aedes-Mücken übertragen. Die Ansteckung erfolgt nicht direkt von Mensch zu Mensch. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis zehn Tage. Die Symptome sind hohes Fieber, sehr starke Gelenk-, Muskel- und Kopfschmerzen, die zwei Wochen, aber unter Umständen auch bis zu sechs Monaten, andauern können. Die Rekonvaleszenz kann sich ebenfalls über Monate mit Gelenkschwellungen, Schmerzen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit hinziehen. Chikungunya ist in der Regel nicht letal. In seltenen Fällen, zum Beispiel bei Immunsuppression oder im höheren Alter, kann die Krankheit allerdings auch tödlich enden. Die Diagnostik ist in erster Linie klinisch und beruht auf der Serokonversion der Antikörper (IgM und IgG) im Krankheitsverlauf. Die Therapie beruht auf der Schmerzmedikation.

Malaria

Weltweit lebt etwa 60% der Menschheit in Malaria- und/oder Dengue-Gebieten. Jährlich erkranken etwa 220 Millionen Menschen neu an einer der fünf bekannten für Menschen pathogenen Plasmodien-Arten. Gemäss Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt die Mortalität jährlich bei rund 480 000 Patientinnen und Patienten.

Übertragen werden Plasmodien durch die weibliche Anopheles-Mücke. Sie ist in der Dämmerung und in der Nacht aktiv. Alle Arten von Malaria sind heute gezielt behandelbar. Die Inkubationszeit aller Malariatypen beträgt mindestens eine Woche, je nach Erreger aber wesentlich länger. Prophylaktisch oder therapeutisch kommen nebst dem möglichst vollständigen Mückenschutz Medikamente zur Anwendung. Es gibt grundsätzlich zwei Arten, diese Medikamente einzusetzen. Die Empfehlungen richten sich in erster Linie nach der Häufigkeit der Malariafälle, der Resistenzlage und der individuellen Verträglichkeit der Medikamente. Aufgrund der sich heute sehr schnell verändernden klimatischen Situationen hinken die Empfehlungen der aktuellen Gefährdungssituation oft hinterher. Ist das Risiko an Malaria falciparum zu erkranken in einer Region gross, wird eine Chemoprophylaxe empfohlen. In Gebieten mit geringerem Malariarisiko kommt eine Notfall-Selbsttherapie zur Anwendung. Je nach Destination und Häufigkeit kann unter Umständen auch darauf verzichtet werden.

Die Symptome der Malaria sind sehr unspezifisch; plötzlicher Beginn mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen gehören meistens dazu.

Die Diagnostik beginnt mit der sauberen Anamnese: Bei einem der präsentierten Fälle, der sich mit grippalem Infekt bei einer Notfallstation eines Spitals im Kanton Zürich vorstellte, wurde vergessen, nachzufragen, ob er kürzlich eine Reise machte. Er war ohne Malariaphylaxe in Westafrika bei seinen Verwandten zu Besuch gewesen. Er wurde mit Paracetamol und einem Arbeitsunfähigkeitszeugnis nach Hause geschickt.

Zur Diagnostik wird als erstes ein Malariaschnelltest, begleitet von einer Hämatologie und einer CRP-Bestimmung durchgeführt. Bei einem positiven Resultat wird bei einer noch unkomplizierten Malaria falciparum sofort mit einer Artemether/Lumefantrin Riamet® begonnen. Ist das Medikament nicht vorhanden, kann mit Atovaquon/Proguanil behandelt werden. Der Wirkungseintritt erfolgt jedoch etwas später. Zur Bestätigung der Diagnose und zur Bestimmung der Parasitämie wird ein Blutausschick angefertigt und Serologien zur Prüfung der verschiedenen Organsysteme veranlasst. Die engmaschige Kontrolle des Zustandes eines Patienten in der Praxis und im Verlauf muss telefonisch sichergestellt sein. Anderenfalls oder bei einem Verdacht auf eine zerebrale Beteiligung muss hospitalisiert werden. Zum Nachweis von Plasmodium vivax, ovale malariae oder knowlesi ist es wichtig, die Blutentnahme im Fieberschub zu machen. Anderenfalls kann die Diagnostik falsch negativ ausfallen. Bei diesen Typen von Malaria muss zusätzlich ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden, weil bei einer möglichen Therapie mit Primaquin die Dosierung angepasst werden muss.

Jedes Fieber nach einer Tropenreise, auch wenn diese schon etwas weiter zurückliegt, muss notfallmässig tropenmedizinisch abgeklärt werden! Je nach Klinik gleichentags.

Tipps für Reisende

- In den Tropen und Subtropen immer auf möglichst umfassenden Mückenschutz achten. Tagsüber und nachts!
- Jedes unklare Fieber in Zusammenhang mit einem Tropenaufenthalt muss so schnell wie möglich spezialärztlich abgeklärt werden, damit eine allfällige Malaria nicht unerkannt bleibt.
- Chikungunya, Dengue und Malaria verlaufen am Anfang praktisch gleich.
- Mücken, die Dengue, Zika oder Chikungunya übertragen, stechen tagsüber vor allem in Städten oder auf Märkten oder wo es schmutzig und feucht ist.
- Bei Dengue-Fieber dürfen zur Schmerzbehandlung kein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) mit Einfluss auf die Thrombozytenaggregation wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure (Aspirin) eingesetzt werden.
- Dengue, Zika und Chikungunya heilen bei den meisten Patientinnen und Patienten ohne Komplikationen aus.
- Aufgrund der sich heute sehr schnell veränderten klimatischen Situationen hinken die Empfehlungen zur Indikationsstellung einer Malariaphylaxe oder Notfalltherapie der aktuellen Gefährdungssituation oft hinterher.
- Vor der Abreise in ein Risikogebiet ist es empfehlenswert, sich bei einer Fachperson für Reisemedizin gut zu informieren.

Literatur

- 1 Gyurech D, Schilling J, Schmidt-Chanasit J, Cassinotti P, Kaeppli F, Dobec M. False positive dengue NS1 antigen test in a traveller with an acute Zika virus infection imported into Switzerland; DOI: Swiss Med Wkly. 2016;146:w14296.
- 2 Dick GWA, Küche SF, Haddock AJ. Zika-Virus I. Isolationen und serologische Spezifität. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46:509–20.
- 3 Hayes EB Zika Virus außerhalb Afrikas. Emerg Infect Dis. 2009;15:1347–50.
- 4 Pierson TC, Diamant MS Flaviviren In DM Knipe, PM Howley, Herausgeber, Fields virology, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2013:747–94.
- 5 Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse): ein potentieller Vektor von Zika Virus in Singapur. PLOS Negl Trop Dis. 2013;7(8):e2348.
- 6 Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Akute Zika Virusinfektion nach der Reise nach Malaysian Borneo, September 2014. Emerg Infect Dis. 2015; 21 (5):911–3.
- 7 Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert JA, Johnson AJ, et al. Genetische und serologische Eigenschaften des Zika-Virus im Zusammenhang mit einer Epidemie, Yap State, Mikronesien, 2007. Emerg Infectious Diseases. 2008;14(8):1232–9.

Korrespondenz:
Dr. med. Danielle Gyurech
Travel Clinic
Forchstrasse 92
CH-8008 Zürich
med[at]travelclinic.ch
www.travelclinic.ch