

Fieber bei Reiserückkehrern

Dr. med. Andreas Neumayr^{a,c}, DTM&H, MCTM; Dr. med. Marcel Stöckle^{b,c}, DTM&H, MIH; Dr. med. Esther Künzli^{a,c}, MScCID; Dr. med. Kerstin Kling^{a,c}, DTM&H; Dr. med. Véronique Sydow^{a,c}, DTM&H; Dr. med. Niklaus Labhardt^{b,c}, DTM&H, MIH; Dr. med. Bernhard Beck^{a,c,d}, DTM&H; Prof. Dr. med. Johannes Blum^{a,c}, DTM&H; Prof. Dr. med. Daniel H. Paris^{a,c}, DTM&H, PhD

^a Departement Medizin, Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Basel; ^b Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel;

^c Universität Basel; ^d Tropenmedizin und Reisemedizin am Bellevue, Zürich



Fieber stellt, neben Durchfall und Hautproblemen, das häufigste Symptom bei Reiserückkehrern aus tropischen und subtropischen Gebieten dar. Kenntnisse des regionalen Vorkommens respektive der geographischen Verteilung infrage kommender Infektionskrankheiten sind für die Abklärung besonders wichtig. Dabei gilt auch hier der Grundsatz: «Häufiges ist häufig, Seltenes ist selten.»

Einleitung

Bei Reisenden, die nach ihrer Rückkehr aus tropischen oder subtropischen Regionen ärztliche Hilfe suchen, stehen drei Beschwerdebilder im Vordergrund: Fieber, Durchfall und Hautprobleme [1]. Fieber ist hierbei in den allermeisten Fällen das relevanteste Beschwerdebild, da differentialdiagnostisch einige ernste, zum Teil sogar lebensbedrohliche Erkrankungen in Betracht gezogen werden müssen. Eine schnelle Diagnose und Therapie können hier entscheidend sein. Dies belegt die Analyse der Daten von 82825 erkrankten Reiserückkehrern, die zwischen 1996 und 2011 vom GeoSentinel Netzwerk gesammelt wurden: In 4,4% (n = 3655) der Fälle lag eine akute, potentiell lebensbedrohliche Tropenerkrankung vor. In 91% dieser Fälle war Fieber das Leitsymptom [2]. Unter den lebensbedrohlichen Tropenerkrankungen dominiert im Hinblick auf Morbidität und Mortalität die Malaria, weshalb diese bei der diagnostischen Abklärung von Fieber bei Reiserückkehrern aus Endemiegebieten von zentraler Bedeutung ist. Neben der Malaria sind Todesfälle durch tropische Infektionserkrankungen bei Reiserückkehrern vor allem auf schwer verlaufendes Dengue-Fieber, «Scrub Typhus» (Tsutsugamushi-Fieber), Melioidose, Abdominaltyphus und Enzephalitiden zurückzuführen, während die Influenza, bakterielle Pneumonien und Septikämien unter den nichttropischen Infektionserkrankungen als führende Mortalitätsursachen beschrieben werden [3].

Bei der Abklärung von febrilen Reiserückkehrern ist anzumerken, dass selbst in Referenzzentren mit entsprechender diagnostischer Expertise in einem Viertel der Fälle keine Ursache identifiziert wird [4], sich in

den allermeisten Fällen ein benigner selbstlimitierender Verlauf zeigt und die Mortalität febriler Reiserückkehrer mit 0,2–0,5% erfreulicherweise sehr niedrig ist [4–6].

Wie bei jeder medizinischen Evaluation gilt auch bei der Abklärung von febrilen Reiserückkehrern «Häufiges ist häufig, Seltenes ist selten» (Grundsatz 1: «*If you hear hoofbeats, think horses not zebras*»), aber seltene, potentiell lebensbedrohliche und möglicherweise direkt von Mensch zu Mensch übertragbare Krankheiten dürfen dabei nicht übersehen werden (Grundsatz 2: «*Primär lebensbedrohliche oder hochkontagiöse Differentialdiagnosen ausschliessen*»).

Zunächst sollte bei der Abklärung von Fieberpatienten eine strukturierte Anamnese erhoben werden, die darauf abzielt:

1. eine detaillierte geographische und zeitliche Reiseanamnese zu erheben;
2. die potentielle Inkubationszeit zu eruieren;
3. Expositionsrisiken zu ermitteln;
4. prädisponierende Vorerkrankungen zu erfragen;
5. die Evolution der Symptome zu evaluieren.

Die sich anschliessende obligatorische körperliche Untersuchung kann dann die sich aus der Anamnese ableitenden Differentialdiagnosen einengen und helfen, eine rationale Labordiagnostik anzuschliessen.

Geographische Anamnese

Da das ätiologische Spektrum im Ausland erworbener Erkrankungen erhebliche geographische und zum Teil auch jahreszeitliche Schwankungen aufweist, sind neben der Kenntnis der differentialdiagnostisch infrage kommenden Krankheitsbilder, der Übertragungswege

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 343 in dieser Ausgabe.



Andreas Neumayr

und der Inkubationszeiten vor allem Kenntnisse über die lokale Epidemiologie respektive die geographische Verbreitung der vorkommenden Infektionskrankheiten von entscheidender Bedeutung. Zusätzlich müssen insbesondere Ausbrüche und sich ändernde lokal-epidemiologische Situationen im Auge behalten werden (z.B. die Ebola-Epidemie in Westafrika, die Einschleppung und epidemische Ausbreitung von Chikungunya und Zika in Lateinamerika, die kürzlich aufgetretenen Ausbrüche von Gelbfieber in Angola und Brasilien oder der Pestausbruch in Madagaskar). Da sich hier eine hohe Dynamik zeigt, ist das Hinzuziehen eines Tropen- und Reisemediziners empfehlenswert. In der Differentialdiagnose sollten aber auch weltweit vorkommende Infektionserkrankungen wie Influenza, Mononukleose oder Toxoplasmose nicht vergessen werden. Bei rund einem Drittel febriler Reiserückkehrer werden letztlich «nichttropische» Ursachen diagnostiziert [5].

In auf Reise- und Tropenmedizin spezialisierten Kliniken sind unter den «tropischen» Fieberursachen die Malaria und das Dengue-Fieber die beiden häufigsten Diagnosen. Bei Reiserückkehrern aus Afrika dominiert die Malaria, bei denjenigen aus Asien und Lateinamerika das Dengue-Fieber [1, 3, 4, 6].

Inkubationszeit

Auch wenn der genaue Infektionszeitpunkt oft nicht bestimmt werden kann, ist vor allem bei kurzen Reisen durch die Evaluation von Reisedauer und Krankheitsbeginn die Festlegung einer maximalen und einer minimalen Inkubationszeit möglich. Insbesondere bei

Reiserückkehrern, die erst nach ihrer Rückkehr erkranken, ist es oftmals möglich, bestimmte Differentialdiagnosen aufgrund ihrer maximalen Inkubationszeit auszuschliessen und somit unnötige und kostenintensive Laboruntersuchungen zu vermeiden. So kann zum Beispiel die Differentialdiagnose eines potentiell nosokomial übertragbaren hämorrhagischen Fiebers (wie Ebola, Marburg, Lassa oder Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber) verworfen werden, falls mehr als 21 Tage seit der letzten potentiellen Exposition vergangen sind. Weniger hilfreich ist die Evaluation der Inkubationszeit hingegen bei der Malaria, da diese auch nach Monaten – je nach Spezies selten auch jenseits eines Jahres – noch in Betracht gezogen werden muss. In Tabelle 1 sind die Inkubationszeiten und die relative Häufigkeit der wichtigsten sich akut febril manifestierenden Tropenerkrankungen aufgeführt.

Expositionsrisiken

Da dem Patienten oft das Bewusstsein fehlt, durch bestimmte Expositionen ein Infektionsrisiko eingegangen zu sein, sollten potentielle Expositionsrisiken systematisch abgefragt werden. Neben den in Tabelle 2 gelisteten Risikofaktoren sollte immer auch eruiert werden, ob während der Reise Kontakt mit erkrankten Einheimischen bestand oder Mitreisende ähnliche Symptome aufweisen oder aufwiesen. Bei Rückkehrern aus Malaria-Risikogebieten sollte ferner die Einnahme einer Chemoprophylaxe eruiert werden, obwohl auch diese keinen 100%igen Schutz verleiht und die Einnahme daher das Vorliegen einer Malaria nicht ausschliesst. Die Impfanamnese ist (abgesehen von Hepatitis A und Gelbfieber) bei Fieberpatienten meist wenig hilfreich, da es gegen die meisten tropischen Fiebererkrankungen keine Impfungen gibt und die existierenden Impfungen gegen typische Fiebererkrankungen, wie Typhus oder Influenza, nur einen inkompletten Schutz verleihen.

Hochkontagiöse Erkrankungen

In der differentialdiagnostischen Evaluation von Reiserückkehrern mit Fieber müssen, je nach Reise- und Expositionsanamnese, immer auch zeitnah die zwar extrem seltenen, dafür aber hochkontagiösen und von Mensch-zu-Mensch übertragbaren viralen Pathogene mit hohem nosokomialen Übertragungspotential in Betracht gezogen werden. Im Vordergrund stehen hierbei die afrikanischen viralen hämorrhagischen Fieber Lassa, Ebola und Marburg sowie das Krim-Kongo hämorrhagische Fieber. Letzteres tritt sporadisch in Af-

Tabelle 1: Inkubationszeiten und Häufigkeit wichtiger Differentialdiagnosen bei febrilen Reiserückkehrern.

Erkrankung	Inkubationszeit	Häufigkeit
Malaria	>6 Tage – Monate	+++++
Arbovirosen (Dengue, Chikungunya, Zika)	<14 Tage	+++++
Rickettsiosen	<4 Wochen	+++
Typhus abdominalis / Paratyphus	<8 Wochen	+++
Akute Schistosomiasis / Bilharziose (Katayama-Fieber)	<3 Monate	++
Amöbenleberabszess	Wochen – Monate	+
Leptospirose	<4 Wochen	+
Rückfallfieberborreliosen	<3 Wochen	+
Ost-Afrikanische Schlafkrankheit (<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> -Trypanosomiasis)	<3 Wochen	+
Amerikanische Schlafkrankheit («Chagas»; <i>Trypanosoma cruzi</i> -Trypanosomiasis)	<3 Wochen	+
Virale hämorrhagische Fieber (VHF):		+
– Ebola, Marburg, Lassa	<21 Tage	
– Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber	<13 Tage	
– Gelbfieber	<9 Tage	

Tabelle 2: Expositionsrisiken und entsprechende Differentialdiagnosen febriler Erkrankungen bei Reiserückkehrern.

Expositionsrisiko	Potentielle Differentialdiagnosen
Süßwasserkontakt	Leptospirose, Schistosomiasis/Bilharziose
Stiche durch blutsaugende Insekten/Arthropoden	<i>Stechmücken:</i> Malaria, Arbovirose, Leishmaniose <i>Zecken:</i> Rickettsiosen, Zecken-Rückfallfieber, Tularämie, Ehrlichiose, Anaplasmose, Babesiose, Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber, Früh-Sommer-Meningoenzephalitis <i>Milben:</i> «Scrub Typhus» («Tsutsugamushi»-Fieber) <i>Läuse:</i> Läuse-Rückfallfieber, Bartonellose <i>Flöhe:</i> «Murine Typhus» (Rickettsiose), Pest <i>Raubwanzen:</i> «Chagas» (Amerikanische Trypanosomiasis) <i>Tsetsefliegen:</i> Schlafkrankheit (Afrikanische Trypanosomiasis)
Tierkontakt	Q-Fieber, Leptospirose, Tularämie, Bartonellose, Bruzellose, Ornithose, aviäre Influenza, MERS-CoV, SARS-CoV, Tollwut, Anthrax, Ebola
Genuss unpasteurisierter Milch	Bruzellose, Salmonellose, Früh-Sommer-Meningoenzephalitis, Tuberkulose
Verzehr roher Fische, Krabben oder Krebse	Clonorchiasis, Opisthorchiasis, Paragonimiasis
Verzehr roher Wasserpflanzen	Fasziolose
Verzehr von rohem Schweinefleisch	Trichinellose
Genuss von Caña-/Açaí-(Palm-)Saft (Brasilien); Guayaba-Saft (Venezuela); Palmwein (Kolumbien)	«Chagas»
Besuch von Höhlen	Histoplasmose, Marburg hämorrhagisches Fieber
Ungeschützter Sexualkontakt	HIV, Hepatitis B, (Hepatitis C), Syphilis
Tattoos, Piercings	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C
Medizinische Eingriffe, Injektionen, Infusionen	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, «Chagas», Leishmaniose, Syphilis
Aerosole (abgestandenes Wasser in Klimaanlage, Duschen etc.)	Legionellose («Pontiac-Fieber»)

Anmerkung: die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und soll exemplarisch einen groben Überblick über mögliche Expositionsrisiken und die damit einhergehenden Differentialdiagnosen vermitteln.

MERS: «Middle-East respiratory syndrome»; SARS: «severe acute respiratory syndrome»

rika, in Osteuropa, auf dem Balkan, im Nahen Osten und in Zentralasien auf. Bei Fieber mit respiratorischer Symptomatik ist bei Reiserückkehrern aus dem Nahen Osten ferner an das dort endemisch vorkommende «Middle-East respiratory syndrome»-Coronavirus (MERS-CoV), bei Reiserückkehrern aus Ost- und Südostasien an eine Vogelgrippe (H5N1, H7N9) und bei Reiserückkehrern aus Südamerika an das Andesvirus (ein Hantavirus) zu denken. Auch wenn importierte Fälle äusserst selten sind, wurden solche dennoch auch in der Schweiz schon diagnostiziert: ein Fall von Ebola bei einer Biologin, die von der Elfenbeinküste zurückkam (1994), und zwei Fälle einer Andesvirusinfektion bei einem aus Argentinien/Chile zurückgekehrten Ehepaar (2016).

In Verdachtsfällen muss unverzüglich mit einem infektiologischen Zentrum Kontakt aufgenommen werden, um die Isolation und rasche diagnostische Abklärung solcher Patienten in die Wege zu leiten. Wichtig ist aber auch in diesen Fällen sicherzustellen, dass die Fokussierung auf Isolationsmassnahmen nicht zu einer Verzögerung der Routinediagnostik führt: während des verheerenden Ebola-Ausbruchs in Westafrika 2014–2015 war bei Rückkehrern aus den damals betrof-

fenen Ländern (Guinea, Liberia und Sierra Leone), bei denen die Differentialdiagnose Ebola im Raum stand, letztendlich Malaria die häufigste Diagnose [7].

Reisende mit Vorerkrankungen

Bei Reisenden mit Grunderkrankungen müssen eine angepasste Differentialdiagnose sowie ein verändertes Infektionsrisiko und Erregerspektrum berücksichtigt werden. Neben den steigenden Zahlen älterer Reisender sei an dieser Stelle vor allem auf die in den letzten Jahren massiv gestiegene Zahl von Patienten unter immunmodulatorischer/Biologika-Therapie sowie auf die Zunahme von organtransplantierten Patienten hingewiesen.

Ältere Reisende (>60 Jahre) zeigen bei bestimmten reiseassoziierten Infektionskrankheiten (v.a. Malaria, Rickettsiosen und unteren Atemwegsinfektionen) disproportional häufiger einen lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf [6, 8]. Bestimmte Vorerkrankungen können Risikofaktoren für spezifische Infektionserkrankungen darstellen. So disponiert beispielsweise ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus in Südostasien oder Nordaustralien für eine Melioidose [9].

Da Vorerkrankungen sowie immunmodulatorische/immunsuppressive Therapien das Erkrankungsrisiko, das Erregerspektrum, die klinische Manifestation und die Schwere einer Infektionskrankheit massgeblich beeinflussen können, empfiehlt es sich, entsprechende Fälle mit einem infektiologisch/tropenmedizinisch versierten Kollegen zu diskutieren.

«Visiting friends and relatives» (VFR)

Bei der ersten und zweiten Generation von Reisenden mit Migrationshintergrund ist zu berücksichtigen, dass diese im Vergleich zu anderen Reisenden oft ein abweichendes Prophylaxeverhalten (Verzicht auf Malaria-Chemoprophylaxe und/oder Impfungen) sowie auch ein unterschiedliches Expositionsrisiko aufweisen [10, 11]. Relevant ist im Hinblick auf potentielle Fieberursachen in der VFR-Population insbesondere die überproportionale Häufigkeit von Malaria [12] und Abdominaltyphus [13].

Medikamenteneinnahme während der Reise

In vielen Ländern sind Antibiotika frei verkäuflich und werden daher von Reisenden nicht selten ohne ärztliche Verschreibung bezogen. Diese Information sollte im Rahmen der Anamneseerhebung immer aktiv erfragt werden. Relevant wird eine vorgängige Antibiotikatherapie nicht nur bei bakteriellen Infekten, sondern auch bei der Malaria, da einige Antibiotika durch ihre partielle Wirkung gegen Malaria die Erkrankung verzögern und den klinischen Verlauf mitigieren sowie die Diagnostik signifikant beeinflussen können.

Fieberverlauf / Fiebertyp

Der Fieberverlauf sollte erfragt, aber immer mit Vorsicht beurteilt werden. Auch wenn bestimmte Fieberprofile für einige Krankheiten als «klassisch» beschrieben sind (z.B. *kontinuierliches* Fieber beim Typhus und *rezidivierendes* Fieber bei Malaria und Rückfallfieber) sind «klassische» Verläufe weder die Regel noch differentialdiagnostisch verlässlich. Insbesondere muss auch die Einnahme einer antipyretischen Therapie in die Beurteilung des Fieberverlaufs einfließen.

Im Allgemeinen zeigt Fieber bei Infektionskrankheiten einen zirkadianen Temperaturverlauf mit Höchstwerten spätnachmittags/abends und Tiefstwerten in den frühen Morgenstunden. Das Auftreten von Schüttelfrost, als Ausdruck eines raschen und starken Fieberanstiegs, ist immer verdächtig auf eine Bakteriämie oder eine Malaria.

Klinische Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung des febrilen Patienten sollte primär eruiert werden, ob es sich um Fieber ohne Infektionsfokus handelt oder ob sich ein Infektionsfokus identifizieren lässt. Hautbefunde bedürfen bei der körperlichen Untersuchung einer besonderen Beachtung. Der oft bei Arbovirosen und einigen Rickettsiosen vorhandene generalisierte Hautausschlag (Abb. 1 und 2) kann ebenso diagnostisch zielführend sein wie ein häufig bei Rickettsiosen zu findender «Eschar» (Zecken-/Milbenbissstelle; Abb. 1) oder ein «Trypanosomenschanter» nach Tsetsefliegenstich bei der seltenen, aber lebensbedrohlichen afrikanischen Schlafkrankheit (Abb. 1). Insbesondere bei aus Südafrika zurückkeh-

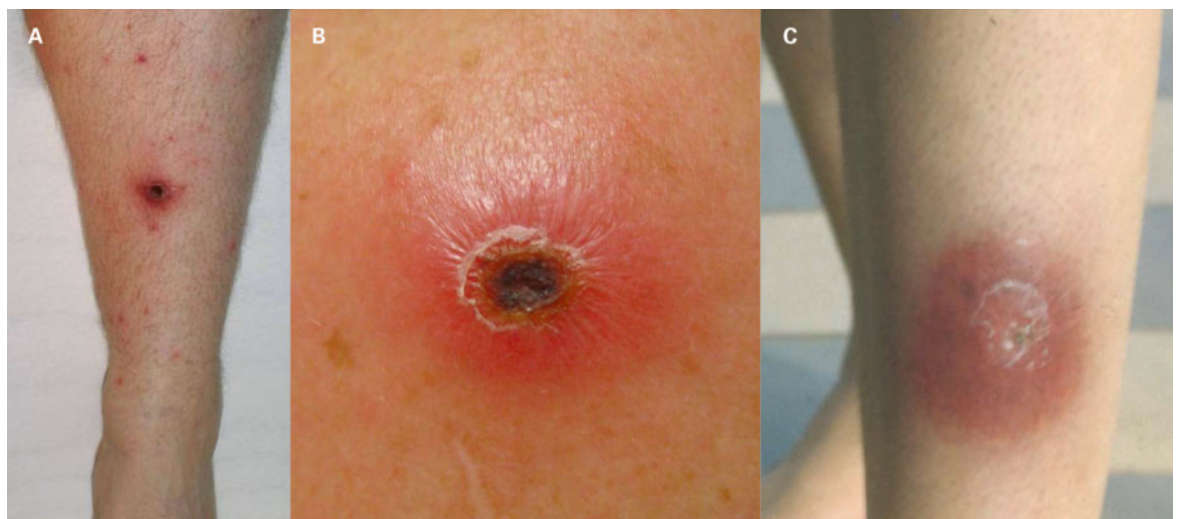


Abbildung 1: Typische Hautbefunde bei Rickettsiosen und Trypanosomiasis. **A)** Eschar und makulopapuläres Exanthem bei «Scrub Typhus»; **B)** Nahaufnahme eines Eschars bei Afrikanischem Zeckenbissfieber; **C)** Trypanosomen-Schanter bei Afrikanischer Schlafkrankheit.

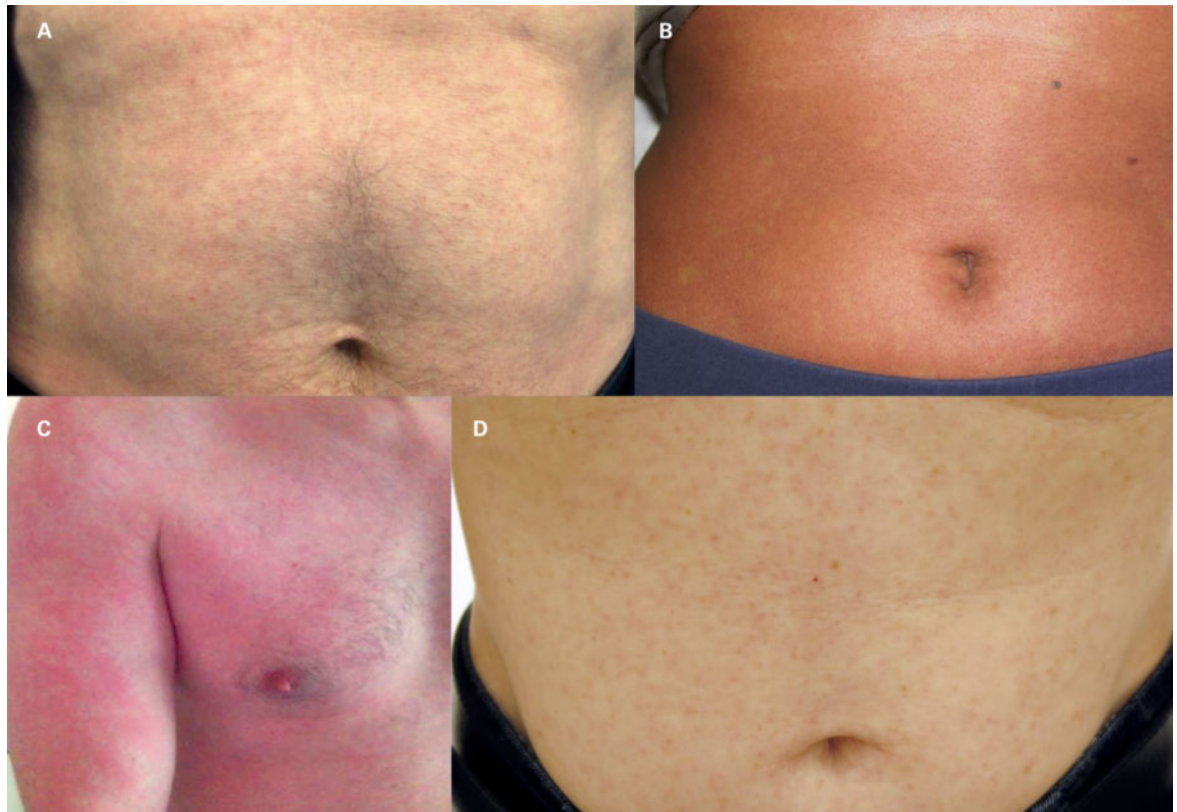


Abbildung 2: Exantheme im Rahmen von Arbovirosen. A) Exanthem bei Dengue; B) pathognomonische «White islands in the red sea» bei konfluierendem Dengue-Exanthem; C) Exanthem bei Chikungunya; D) Exanthem bei Zika.

renden Safaritouristen («Afrikanisches Zeckenbissfieber», *Rickettsia africae*) und bei Reiserückkehrern aus dem asiatischen Raum («Scrub Typhus» / «Tsutsugamushi-Fieber», *Orientia tsutsugamushi*) sollten «Eschars» gezielt gesucht werden, weil diese keine Lokalbeschwerden verursachen und dem Patienten selbst oft nicht auffallen. Da eine detaillierte Darstellung der klinischen Bilder aller relevanten Differentialdiagnosen bei Tropenrückkehrern den Rahmen dieses Artikels sprengen würde, sei am Beispiel der in Tabelle 3 aufgeführten Gegenüberstellung der drei derzeit häufigsten Arbovirosen aufgezeigt, wie die Integration von Anamnese und körperlichem Untersuchungsbefund die differentialdiagnostische Evaluation von febrilen Reiserückkehrern lenken kann.

Laboruntersuchungen

Das Basislabor sollte als Minimum ein Differentialblutbild (inkl. Eosinophilie) sowie die Bestimmung des CRP, der Transaminasen, des Kreatinins (alternativ Cystatin C) und einen Urinstatus enthalten. Es empfiehlt sich, ein manuelles dem automatisierten Differentialblutbild vorzuziehen, da insbesondere die bei viralen Infektionen häufig zu findende atypische Lymphozytenmorphologie diagnostisch hilfreich sein kann.

Tabelle 3: Beschwerde- und Befundmuster der drei häufigsten Arbovirosen bei Reiserückkehrern.

Symptome und Befunde	Dengue	Chikungunya	Zika
Fieber	+++	+++	++
Kopfschmerzen	+++	+	+
Konjunktivitis	–	+	+++
Arthralgien	+	+++	++
Myalgien	++	+	+
Hautausschlag / Exanthem	+	++	+++ *
Periphere Ödeme	–	–	++
Abdominale Symptomatik	+	+	+
Hämorrhagien	++	(+)	–
Kreislaufschock	++	–	–

* Im Gegensatz zu Dengue- und Chikungunya-Patienten beklagen Zika-Patienten oft einen ausgeprägten, das Exanthem begleitenden Juckreiz.

Da in vielen, wenn nicht den meisten Fällen von Fieber bei Reiserückkehrern eine Malaria ausgeschlossen werden muss, sei darauf hingewiesen, dass trotz der inzwischen weitverbreiteten Schnelltests weiterhin die Durchführung einer Mikroskopie obligat ist. Dies hat vor allem zwei Gründe: Zum einen ist die Sensitivität der Schnelltests zwar für die *Plasmodium-falciparum*-Malaria hervorragend und der Mikroskopie nicht unterlegen, aber die Sensitivität der Schnelltests für die anderen Malaria-Spezies ist ungenügend. Zum ande-

ren ermöglicht die Mikroskopie des Blutausstrichs gegebenenfalls, eine wichtige Differentialdiagnose wie eine Trypanosomiasis, eine Rückfallfieberborreliose oder eine Leptospirose zu diagnostizieren, an die möglicherweise gar nicht gedacht wurde (Abb. 3). In der Praxis empfiehlt es sich, routinemässig sowohl eine Malaria-Mikroskopie als auch einen Malaria-Schnelltest anzufordern (v.a. wenn die Mikroskopie in einem Diagnostiklabor angefordert wird, in dem diese nicht zur Routine gehört).

Da ein Patient in seltenen Fällen «Läuse und Flöhe» haben kann (duale Infektion mit z.B. Dengue und Malaria) und sich eine Malaria gelegentlich mit irreführenden Beschwerden manifestiert (v.a. bei Kindern stehen oft abdominelle Beschwerden und Durchfall im Vordergrund), sollte – falls eine Malaria aufgrund der Reiseanamnese nicht ausgeschlossen ist – auch bei zum Beispiel bereits positivem Dengue-Schnelltest zusätzlich ein Malaria-Ausschluss erfolgen.

Die Abnahme von Blutkulturen und eines Nullserums sollte routinemässig durchgeführt werden. Insbesondere letzteres kann im Verlauf relevant werden, wenn gegebenenfalls geklärt werden muss, ob ein auffälliger serologischer Titer einer akuten Infektion (im Sinne einer Serokonversion) oder einer durchge-

machten Infektion (im Sinne einer Seronarbe) entspricht.

Die Abbildungen 4, 5 und 6 geben einen Überblick über die empfohlene Basisdiagnostik sowie über die nach typischen Syndromen gelisteten Differentialdiagnosen sowie deren diagnostische Abklärung und empirische Therapie. Wir möchten betonen, dass die Leistung weder komplett ist noch alle zur Verfügung stehenden Testmethoden aufgeführt sind, da dies über den Rahmen dieses Übersichtsartikels hinausgeht. Erwähnenswert sind bei der Wahl eines diagnostischen Tests zwei grundlegende Aspekte:

- Der anfordernde Arzt muss sich des Funktionsprinzips des Testverfahrens bewusst sein: So ist zum Beispiel in den ersten Tagen einer Dengue-Fieber-Infektion ein serologischer (auf der Detektion von Antikörpern basierender) Test ungeeignet, da Antikörper erst im Verlauf der Infektion gebildet werden (Serokonversion) und daher initial noch nicht nachweisbar sind. Während der ersten Tage einer Dengue-Fieber-Erkrankung wären daher der direkte Virusnachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder der Nachweis des NS1-Antigens Mittel der Wahl. Dieses Prinzip – der Antigen- respektive Genomdetektion während der Frühphase und Antikör-

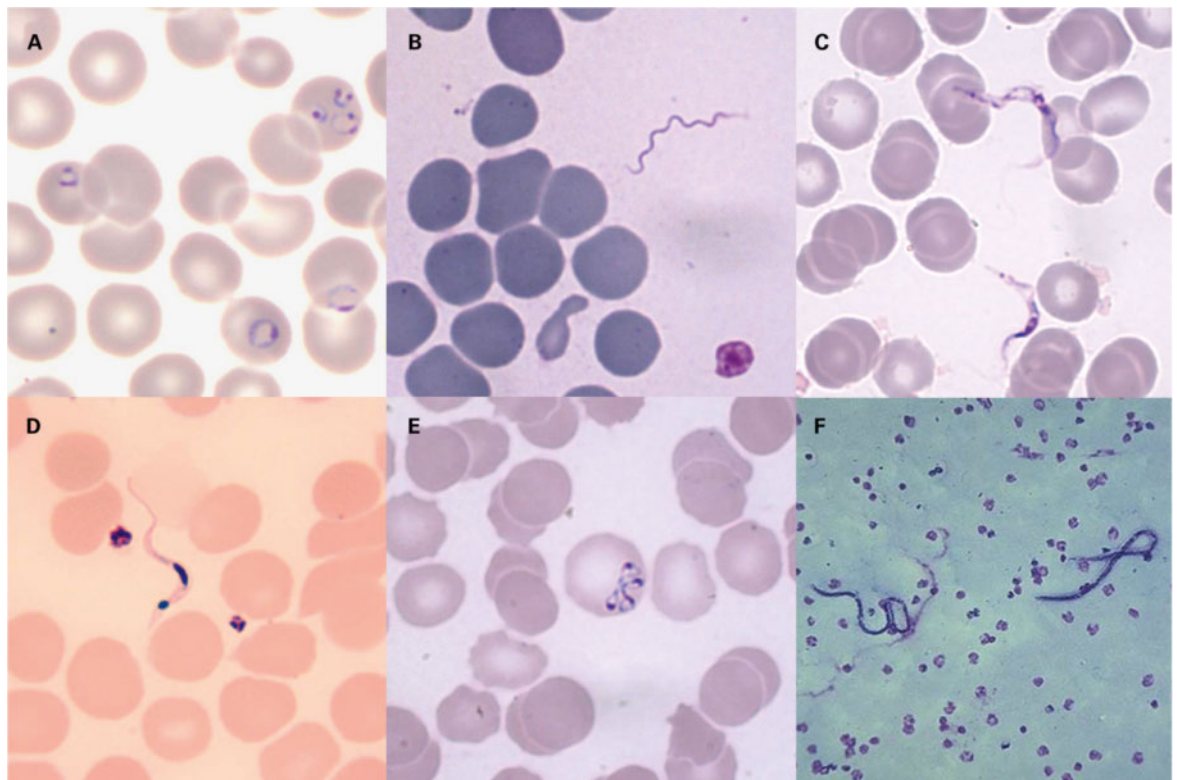


Abbildung 3: Potenziell mikroskopisch nachweisbare Pathogene beim febrilen Reiserückkehrer. **A)** Malaria; **B)** Rückfallfieberborreliose; **C)** Ost-Afrikanische Trypanosomiasis; **D)** Amerikanische Trypanosomiasis («Chagas»); **E)** Babesiose; **F)** Filariose. Färbung: Giemsa; Vergrösserung: **A–E)** 1000-fach, **F)** 250-fach.

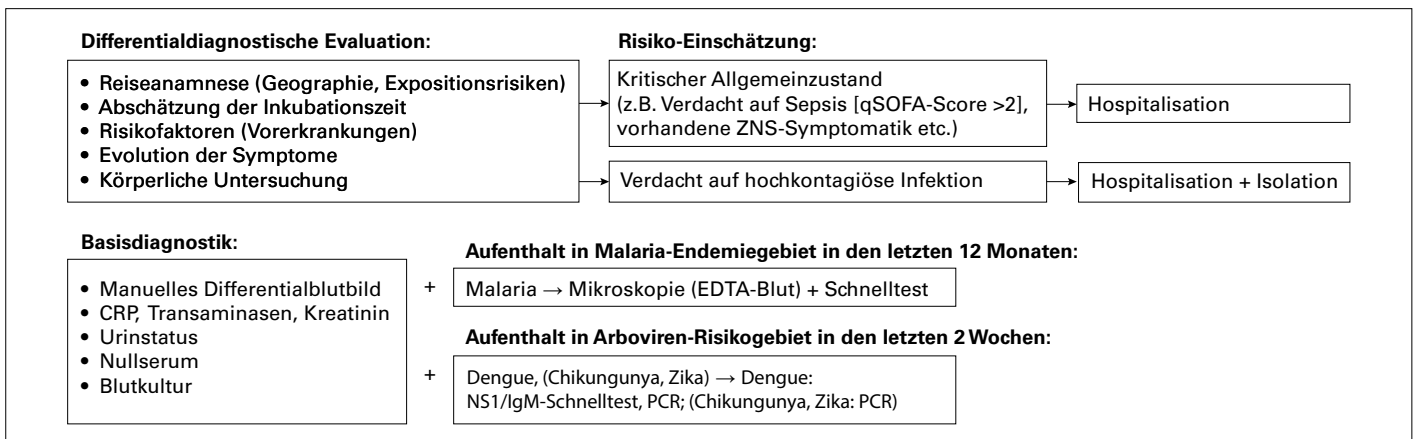


Abbildung 4: Differentialdiagnostische Evaluation und Basisdiagnostik bei febrilen Reiserückkehrern.

qSOFA («quick sepsis-related organ failure assessment»): Erwachsene Patienten mit vermuteter Infektion und dem Vorliegen von ≥ 2 der folgenden 3 Kriterien Atemfrequenz $>22/\text{min}$, Bewusstseinstörung, Blutdruck systolisch ≤ 100 mm Hg, haben ein schlechtes klinisches Outcome.

ZNS: Zentralnervensystem; CRP: C-reaktives Protein; EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure; PCR: Polymerase-Kettenreaktion.

Anmerkung: mit «Arbovirose» sind primär Dengue, Chikungunya und Zika gemeint, da diese drei unter den ca. 100 humanpathogenen Arboviren in der Reisemedizin bei Weitem die grösste Relevanz haben.

Fieber + Exanthem: <ul style="list-style-type: none"> Arbovirose → siehe Abbildung 4 Masern/Röteln/Parvo B19 → D: PCR, Serologie Rickettsiose → D: PCR, Serologie; eT: Doxycyclin Rückfallfieberborreliose → D: Mikroskopie (EDTA-Blut), PCR; eT: Doxycyclin HIV → D: Serologie (p24-Ag), PCR Typhus (<i>Roseolen</i>) → D: Blutkultur; eT: Ceftriaxon 	Fieber + Thrombozytopenie: <ul style="list-style-type: none"> Malaria → siehe Abbildung 4 Arbovirose → siehe Abbildung 4 Typhus → D: Blutkultur eT: Ceftriaxon Rickettsiose → D: PCR, Serologie; eT: Doxycyclin Leptospirose → D: PCR, Serologie; eT: Doxycyclin Rückfallfieberborreliose → D: Mikroskopie (EDTA-Blut), PCR; eT: Doxycyclin Trypanosomiasis → D: Mikroskopie (EDTA-Blut) HIV → D: Serologie (p24-Ag), PCR VHF → Risikogebiet?, Expositionsrisiko?, Gelbfieber geimpft?; D: PCR
Fieber + fokale Hautläsion: <ul style="list-style-type: none"> Rickettsiose (<i>Eschar</i>) → D: PCR, Serologie; eT: Doxycyclin Trypanosomiasis (<i>Schanke</i>) → D: Mikroskopie (EDTA-Blut) 	
Fieber + Eosinophilie: <ul style="list-style-type: none"> [absolute Eosinophilenzahl $\geq 500/\text{mm}^3$] Akute Schistosomiasis/ Bilharziose → D: PCR, Serologie; eT: Glukokortikosteroidgabe 	Fieber + Lymphozytose: <ul style="list-style-type: none"> [$>40\%$ Lymphozyten \pm atypische Morphologie] EBV, CMV, HIV → D: PCR, Serologien Toxoplasmose → D: Serologie

Abbildung 5: Erweiterte Diagnostik (D) bzw. empirische Therapie (eT) bei unkompliziertem Fieber ohne Organfokus.

EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; EBV: Epstein-Barr-Virus; CMV: Cytomegalie-Virus;

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; VHF: Virales hämorrhagisches Fieber.

perdetektion während der Spätphase der Erkrankung – ist neben Dengue auch bei den Rickettsiosen und der Leptospirose relevant. Bei Infektionen, für die ausschliesslich serologische Tests zur Verfügung stehen, kann es notwendig und sinnvoll sein, die Testung im Verlauf zu wiederholen.

- Aufgrund der zum Teil eingeschränkten Sensitivität einzelner Testverfahren kann es sinnvoll sein, verschiedene Testverfahren zu kombinieren, Tests zu wiederholen und sich gegebenenfalls bei hohem klinischen Verdacht auch ohne positiven Labor-

nachweis zu einer empirischen antimikrobiellen Therapie zu entschliessen.

Empirische antimikrobielle Therapie

Eine empirische Antibiotikatherapie sollte sich primär am klinischen Bild und dem möglichen Expositionsrisiko orientieren und ist in erster Linie bei Differentialdiagnosen zu erwägen, für deren Bestätigung keine zeitnahe und sensitive Diagnostik zur Verfügung steht – insbesondere, wenn ein späterer Therapiestart den

Fieber + Durchfall:	
Invasive bakterielle Enteritis (<i>Campylobacter</i> , <i>Shigellen</i> , <i>Salmonellen</i> , enteropathogene <i>E. coli</i> , <i>C. difficile</i>)	
	→ D: Stuhlkultur, <i>C. diff.</i> -Toxin-Nachweis, Multiplex PCR; ggf. eT
Intestinale Amoebiasis	→ D: Stuhlmikroskopie, PCR
Fieber + abdominelle Beschwerden ohne Durchfall:	
Abdominal-Typhus	→ D: Blutkulturen; eT: Ceftriaxon
Amöbenleberabszess	→ D: Sonographie, Serologie
Fieber + respiratorische Symptome:	
Bakterielle Pneumonie (CAP)	→ D: Röntgen Thorax in zwei Ebenen → D: Pneumokokken-Urin-Ag, kalkulierte Antibiotikatherapie
Influenza-, Rhino-, Adeno-, RS-Viren	→ D: Multiplex-PCR*
Legionellose	→ D: Urin-Antigen
Q-Fieber	→ D: PCR, Serologie; eT: Doxycyclin
Akute Schistosomiasis/Bilharziose	→ Eosinophilie?; eT: Glukokortikosteroidgabe
Löffler-Syndrom**	→ Eosinophilie?; eT: Glukokortikosteroidgabe
Tropische pulmonale Eosinophilie (akute lymphatische Filariose)	→ eT: Glukokortikosteroidgabe + DEC
Tuberkulose	→ D: Sputum / Aspiration, Biopsie
Melioidose	→ D: Blut-/Sputum-/Urinkultur, eT: Ceftazidim o. Carbapenem
Histoplasmose	→ Höhlenbesuche?, Vogelkontakt?, D: Serologie
Coccidioidomykose	→ Reise in Risikogebiet?, D: Serologie
Pulmonale Hantavirus-Infektion	→ Reise in Risikogebiet?, D: PCR
Aviäre Influenza	→ Reise in Risikogebiet?, D: PCR
MERS-CoV	→ Reise in Risikogebiet?, D: PCR
Fieber + Ikterus:	
Malaria	→ D: Sonographie: biliäre Pathologie?, fokaler Leberbefund? → siehe Abbildung 4
Schweres Denguefieber	→ siehe Abbildung 4
Akute Virushepatitis	→ Impfstatus?, D: Serologien (Hep A–E), CMV, EBV
Leptospirose	→ D: PCR, Serologie; eT: Ceftriaxon
Trypanosomiasis	→ D: Mikroskopie (EDTA-Blut)
VHF	→ Risikogebiet?, Expositionsrisiko?, Gelbfieber geimpft?
Fieber + Nierenversagen:	
Malaria	→ siehe Abbildung 4
Leptospirose	→ D: PCR, Serologie; eT: Ceftriaxon
Hanta	→ D: PCR, Serologie
Sepsis	→ D: Blutkulturen, Fokussuche

Abbildung 6: Erweiterte Diagnostik (D) bzw. empirische Therapie (eT) bei unkompliziertem Fieber mit Organfokus.

* Indikation beschränkt auf schwere Erkrankungsverläufe oder Risikopatienten; ** Löffler-Syndrom: pulmonale Wanderung von Hakenwurm-, Strongyloides-, oder Ascarislarven; EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; AP: «Community acquired pneumonia»; DEC: Diethylcarbamazin; CMV: Cytomegalie-Virus; EBV: Epstein-Barr-Virus; VHF: Virales hämorrhagisches Fieber.

Krankheitsverlauf negativ beeinflussen würde. Dies gilt in Hinblick auf das Spektrum tropischer Infektionskrankheiten besonders für den Typhus, die Rickettsiosen, die Leptospirose und die Melioidose. Sowohl bei bakteriellen Lokalfekten als auch bei schweren septischen Krankheitsbildern ist im Hinblick auf eine empirische antibiotische Abdeckung neben der intrinsischen Empfindlichkeit des vermuteten Erregerspektrums zusätzlich die geographische Prävalenz antimikrobieller Resistenzen zu berücksichtigen.

Während derzeit antimikrobielle Resistenzen bei importierten Malaria-Fällen keine massgebliche Rolle spielen und sich auch bei den Rickettsiosen, der Leptospirose und den Rückfallfieberborreliosen keine relevante Resistenzentwicklung abzeichnet, rückt dies bei anderen bakteriellen Infekten zunehmend in den Vordergrund. Neben der Multiresistenz von Typhus- und Paratyphus-Salmonellen sind diesbezüglich vor allem aktuelle Studienergebnisse beunruhigend, die zeigen, dass Asienreisende während ihres Aufenthalts häufig

mit «Extended-Spectrum»-Betalaktamase (ESBL) produzierenden Enterobakterien besiedelt werden [14]. Dies sollte bei der empirischen antibiotischen Therapie von septischen Reiserückkehrern Beachtung finden. Bei im Ausland hospitalisierten und repatriierten Reisenden empfiehlt es sich ferner, aufgrund der zum Teil extrem hohen Rate an multiresistenten Nosokomialkeimen, Patienten zunächst zu isolieren und ein entsprechendes Screening durchzuführen [15]. Es zeichnet sich klar ab, dass die Problematik der bakteriellen Multiresistenz bei einer global zunehmend mobilen Gesellschaft in Zukunft noch an Relevanz gewinnen wird. Inwieweit der sich entwickelnde «Medizintourismus» hierbei eine Rolle spielen wird, ist derzeit schwer einzuschätzen. Grundsätzlich sollte vor Einleitung einer empirischen Antibiotikatherapie wenn immer möglich ausreichend diagnostisches Material asserviert werden, um eventuell vorliegende Resistenzen mittels Kultur und Resistenzprüfung zu verifizieren oder auszuschliessen.

Antipyretische Therapie

Die Notwendigkeit und Indikation einer antipyretischen Therapie wird oft kontrovers und leidenschaftlich diskutiert. Das von Gegnern der Fiebersenkung ins Feld geführte plausible Argument, Fieber übe einen nachteiligen Effekt auf die Replikation von Mikroorganismen aus und aktiviere das Immunsystem, konnte durch kontrollierte Studien nicht konklusiv belegt werden. Hinzu kommt die gute Evidenz der potentiell nicht unerheblichen Toxizität von Antipyretika (Niere, Leber, Gastrointestinaltrakt, Agranulozytose). Befürworter der Fiebersenkung halten diesen Argumenten die – zumindest bei stark erhöhten Temperaturen belegten – negativen Effekte von Fieber auf körpereigene Stoffwechselfvorgänge sowie die subjektive Besserung durch die Einnahme von Antipyretika entgegen. Ein Kompromiss wäre, primär physikalische Massnahmen (z.B. kalte Wadenwickel) zu favorisieren – auch wenn die Evidenz hierfür ebenfalls gering ist –, Medikamente zu bevorzugen, die einen minimalen Einfluss auf die Immunantwort haben (z.B. Paracetamol) und die Indikation für eine medikamentöse antipyretische Therapie primär auf hohes, den Patienten subjektiv belastendes Fieber zu beschränken.

Erweiterte Labordiagnostik und Bildgebung

Jenseits der diagnostischen Routineabklärung sollten sich die Indikation einer erweiterten Labordiagnostik und der Einsatz bildgebender Verfahren primär am

klinischen Bild und an der Schwere der Erkrankung sowie nicht zuletzt an rationellen Aufwand/Kosten-Nutzen-Überlegungen orientieren. Der Fokus sollte primär auf therapierelevanten Differentialdiagnosen liegen und die Abklärungsstrategie auf den Einzelfall zugeschnitten werden. So sind bei Fieber und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten die zeitnahe Durchführung einer konventionellen Thoraxröntgenuntersuchung – unabhängig von der Präsenz respiratorischer Symptome (!) – zum Ausschluss einer Pneumonie sowie eventuell eine sonographische (oder ggf. computertomographische) Fokussuche indiziert, während eine Bildgebung in der Mehrzahl der unkomplizierten Fieberfälle nicht notwendig ist. Bei unklaren Fällen ist die Konsultation eines infektiologisch/tropenmedizinisch versierten Kollegen sinnvoll, um unnötige Diagnostik zu vermeiden und gemeinsam eine zielführende Abklärungs- und empirische Behandlungsstrategie festzulegen. Insbesondere wenn Fieber von einer Eosinophilie begleitet ist, empfiehlt es sich, einen Tropenmediziner zu involvieren, um eventuell infrage kommende parasitologische Differentialdiagnosen zu diskutieren.

Nichtinfektiöse Ursachen

Bei prolongierten Krankheitsverläufen sollte nach Ausschluss infektiöser Fieberursachen differentialdiagnostisch auch an das Vorliegen einer Kollagenose, einer Vaskulitis, einer granulomatösen Systemerkrankung (z.B. Sarkoidose, Granulomatose mit Polyangiitis), einer Neoplasie (z.B. Lymphome), an rezidivierende Lungenembolien sowie an metabolische und endokrinologische Störungen gedacht werden. Nicht selten wird aufgrund einer zeitlichen Assoziation von Auslandsaufenthalt und Erstmanifestation solcher Erkrankungen initial auf eine möglicherweise im Ausland erworbene Infektionserkrankung fokussiert und die Diagnosestellung hierdurch verzögert. Auch sollte bei unklarem Fieber differentialdiagnostisch die Möglichkeit eines medikamenteninduzierten Fiebers (insbesondere durch nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) nicht vergessen werden.

Elektronische Hilfen

Für ärztliche Kollegen, die mit der Differentialdiagnose von febrilen Krankheitsbildern bei Tropenrückkehrern nicht täglich konfrontiert sind, empfehlen sich zwei kostenlose Internet-Ressourcen. Unter www.fevertravel.ch steht ein an der Universität Lausanne entwickelter webbasierter Diagnose-Algorithmus zur Verfügung, der sich als nützliches Differentialdiagnose-Werkzeug

Korrespondenz:
Dr. med. Andreas Neumayr
DTM&H, MCTM,
Facharzt für Allgemeine
Innere Medizin,
Facharzt für Tropen-
und Reisemedizin,
Schweizerisches Tropen-
und Public Health-Institut
Socinstrasse 57, P.O. Box
CH-4002 Basel
andreas.neumayr[at]
swisstph.ch

bei der Evaluation von febrilen Reiserückkehrern erwiesen hat [16, 17]. Unter www.kabisa.be kann die vom Institut für Tropenmedizin in Antwerpen entwickelte Lern- und Anwendungssoftware KABISA TRAVEL, die für die differentialdiagnostische Evaluation von febrilen Reiserückkehrern entwickelt wurde, heruntergeladen werden [18].

Herausforderungen in der Zukunft

Unter den international Reisenden ist – bedingt durch die Bevölkerungsentwicklung – ein Zuwachs älterer, zum Teil mit Vorerkrankungen belasteter Personen zu verzeichnen. Inwieweit sich hierdurch Probleme wie das im Alter schlechtere Ansprechen auf Impfungen («Immunseneszenz») oder Komorbiditäten in der Reisemedizin auswirken werden, ist abzuwarten. Hierbei reicht die Problematik von Interaktionen zwischen einer Malaria-Chemoprophylaxe und allfälligen Dauermedikamenten bis zur hin zu – etwa im Rahmen

einer Diarrhoe oder veränderten Nahrungszufuhr – schwankenden Immunsuppressivaspiegeln bei Transplantpatienten [19].

Relevanter ist aus infektiologischer Sicht die in den letzten Jahren massiv gestiegene Anzahl von Reisenden unter immunmodulatorischer/Biologika-Therapie. Inwieweit diese Entwicklung zu einer Zunahme opportunistischer Infektionen wie zum Beispiel Tuberkulose oder Leishmaniose führen wird, ist derzeit ebenfalls nicht abzuschätzen. Klar absehbar ist hingegen die global zunehmende Problematik antimikrobieller Resistenzen. Die reisemedizinische Forschung hat in diesem Bereich in den letzten Jahren zur Beleuchtung der globalen Situation beigetragen, indem sie gezeigt hat, dass insbesondere bei Reisen nach Südasien die asymptomatische Akquirierung und prolongierte Besiedlung von Reisenden mit multiresistenten Keimen (ESBL) fast unvermeidlich ist. Der sich in diesen Daten widerspiegelnde unkontrollierte Gebrauch von Antibiotika in weiten Teilen der Welt hat hierbei Implikationen weit über die empirische Therapie reiseassoziiierter Infekte hinaus. Und nicht zuletzt wird die Differentialdiagnose beim febrilen Reiserückkehrer durch «emerging» und «re-emerging pathogens» (wie kürzlich Ebola und derzeit Zika) dynamisch bleiben.

Verdankung

Wir danken Prof. Dr. Christoph Hatz (Swiss TPH) für die kritische Durchsicht des Manuskripts und bedanken uns bei Michelle Dobler (Swiss TPH) und Yvette Endriss (Swiss TPH) für die Beisteuerung des mikroskopischen Bildmaterials.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei der differentialdiagnostischen Evaluation febriler Tropenrückkehrer sind Kenntnisse des regionalen Vorkommens / der geographischen Verteilung von Infektionskrankheiten unentbehrlich.
- Der Ausschluss einer Malaria-Infektion steht bei der Abklärung febriler Tropenrückkehrer im Vordergrund und muss immer schnellstmöglich erfolgen. Faustregel: «Über einem Malaria-Verdacht darf die Sonne weder auf- noch untergehen».
- Hochkontagiöse Erkrankungen sind bei Reiserückkehrern extrem selten, dürfen aber nicht verpasst werden.
- Bei unklaren Fällen sollte Rücksprache mit einem infektiologisch/tropenmedizinisch versierten Kollegen gehalten werden.