



Update Tropenmedizin & Reiseimpfungen

PD Dr. Tomas Jelinek

- Medizinischer Direktor, BCRT - Berliner Centrum für Reise- und Tropenmedizin
- Wissenschaftlicher Leiter, CRM – Centrum für Reisemedizin Düsseldorf
- Flughafenarzt Berlin
- Vertragsarzt Bundeswehrkrankenhaus Berlin
- Lehrbeauftragter am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Berlin
- Consulting Expert to WHO



Fallbeispiel

- 32 jährige Patientin stellt sich ZA Borreliose vor
- Biologin, in Forschung tätig
- Seit 5 Jahren neurologische Ausfälle, insb. Schlaf-, Gleichgewichts- und Koordinationstörungen, Kephalgien, wechselnd Kribbelparästhesien
- Externe Dx Encephalomyelitis diss. (keine Banden, MRT opB), Thx u.a. mit Steroiden ohne Erfolg
- Anamnese:
 - Vor 5 Jahren Forschungsaufenthalt in Japan (Makakkenbeobachtung)
 - Während des Aufenthaltes ca. einwöchige fieberhafte, grippale Symptomatik, dann Besserung, dann Beginn neurologischer Symptome
- Serologie:
 - IFT IgG Japan. Enz pos, sonstige Flaviviren negativ
- Dx: Residuum nach Japanische Enz., keine Rx



Frühe Gefahren in der Reisemedizin: Einzelreisen

Im Jahr 1827 fiel ein Gummibärchen aus Mecklenburg in die Hände eines Stammes wilder Lakritzen.



Leitsymptome bei Beschwerden nach Tropenaufenthalt



Durchfall	60%
Fieber	30%
Hautbeschwerden	10%

Dengue-Fieber (DF): Therapie

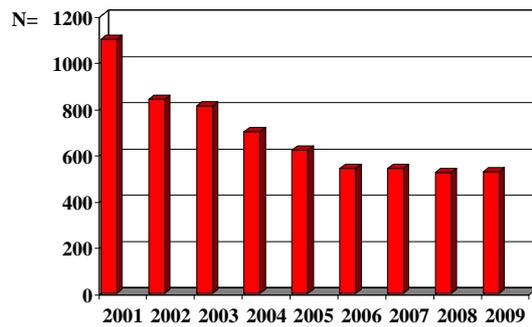
- ✗ symptomatisch:
 - Bettruhe
 - Fiebersenkende Maßnahmen
 - Analgesie
- ✗ Cave Thrombozytenaggregationshemmer!



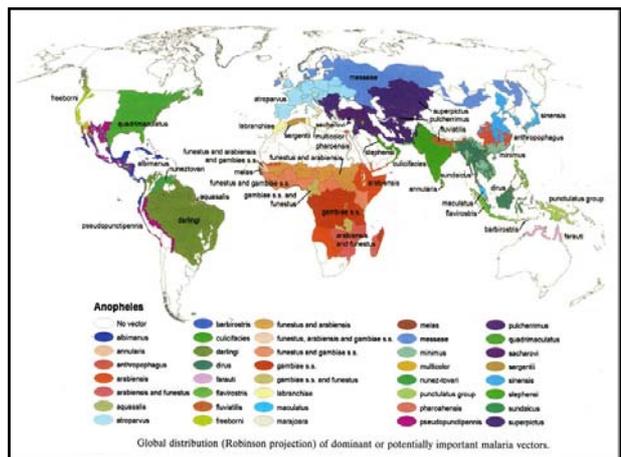
Malaria



Germany: Reported Malaria Cases



RKI: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2008, Berlin 2009)



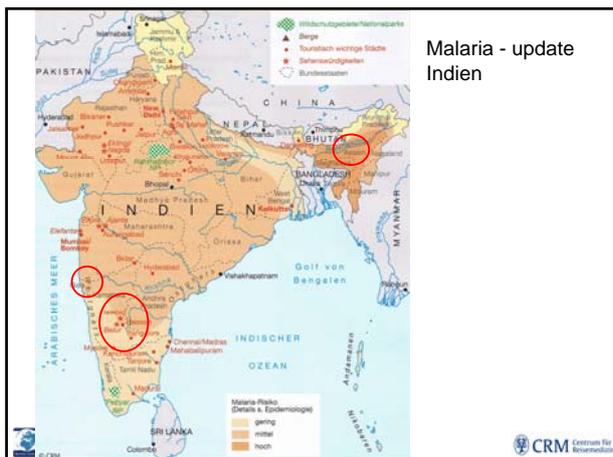
Malaria: Vektor

Übertragung von Plasmodien durch weibliche Anophelesmücken (insg. ca. 400 verschiedene Spezies, davon ca. 80 als Vektoren aktiv)

- ✗ Anopheliden benötigen saubere, ruhige Gewässer zum Brüten und ausreichende Luftfeuchtigkeit
- ✗ Keine Übertragung unter 16°C und über 33°C sowie über 1400m NN (steigend!)
- ✗ Sexuelle Vermehrung im Moskito dauert ca. 1 Woche



Tschad See 1976 und 2007



Malaria

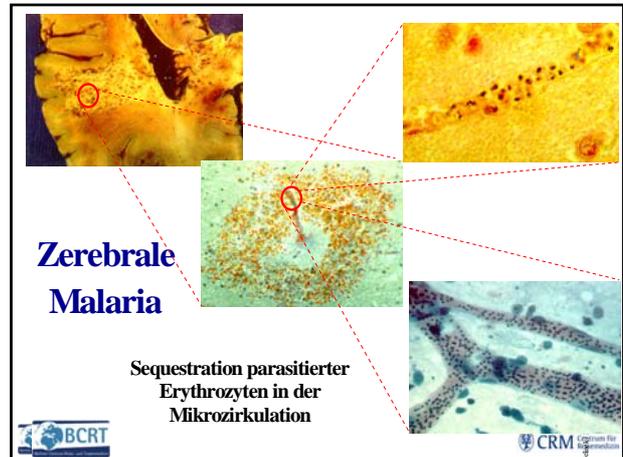


Erreger & Diagnose



Humane Malaria Parasiten				
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Krankheit	Malaria tropica	Malaria tertiana	Malaria tertiana	Malaria quartana
Zahl der Merozoiten bei hepatischer Schizogonie	40.000	10.000	15.000	15.000
Zahl der Merozoiten bei erythrozytärer Schizogonie	8-12	16-24	10-12	8-12
Inkubationszeit	7-28 Tage	12 Tage - 1 Jahr	12 Tage - 1 Jahr	20-50 Tage
Längste berichtete Inkubationszeit	>2 Monate	12 Monate	12 Monate	18 Monate
Dauer der unbehandelten Infektion	1-2 Jahre	1-5 Jahre	1-5 Jahre	3-50 Jahre
Parasitämie	unbegrenzt	1-2%	1-2%	1-2%

Abb. 1. P. Thielm.

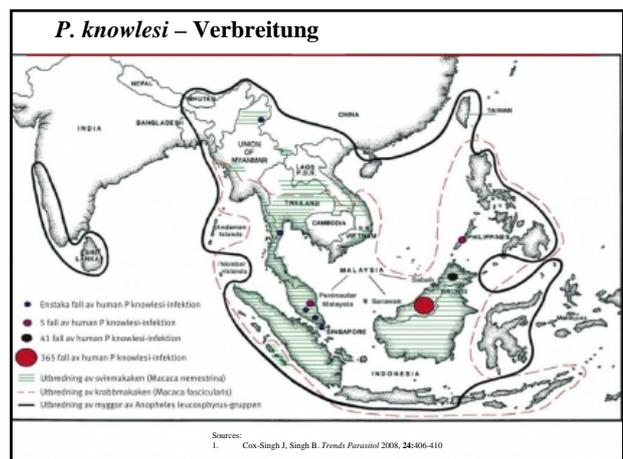


P. knowlesi – Fact Sheet

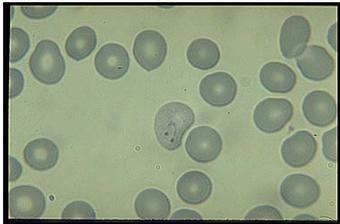
- ✘ Fünfte human-pathogene *Plasmodium* Spezies ¹.
- ✘ Grosse Zahl infizierter Patienten in Malaysia ²⁻⁴, v.a. in Sarawak
- ✘ Andere Berichte von menschlichen Fällen aus Thailand ⁵, Burma ⁶, Philippinen ⁷ und Singapur ⁸
- ✘ Kürzester intraerythrozytärer Lebenszyklus aller Primaten-Malaria (24 h) ¹
- ✘ Hohe Parasitämien mit tödlichem Verlauf ³
- ✘ Unter dem Mikroskop morphologisch identisch mit *P. malariae* ^{1,2}

Sources:

1. Cox-Singh J, Singh B. *Trends Parasitol* 2008, 24:406-410
2. Singh B et al. *Lancet* 2004, 363:1017-24
3. Cox-Singh J et al. *Clin Infect Dis* 2008, 46:165-71.
4. Vythilingam I et al. *Parasit Vectors* 2008, 1:26.
5. Jongwanit S et al. *Emerg Infect Dis* 2008, 14(12):2211-213.
6. Zhu HM et al. *Chinese J Parasitol Parasit Dis* 2006, 24:70-1
7. Lachauer J et al. *Emerg Infect Dis* 2008, 14:811-13
8. Ng OT et al. *Emerg Infect Dis* 2008, 14:814-16.



Malaria - Diagnose: Ausstrich

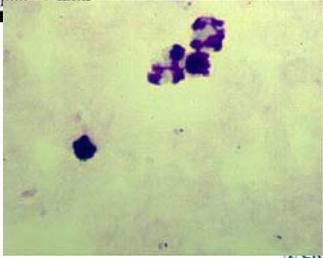


Bildquelle: An. f. biékt. u. Tropenmed., LMU

BCRT

Centrum für
Reisenmedizin
© 2011

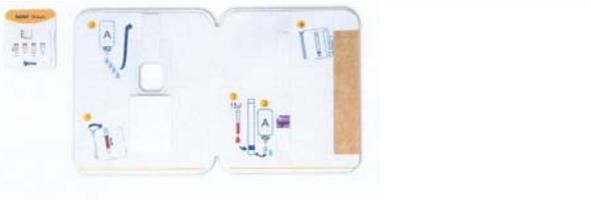
Malaria - Diagnose: Dicker Tropfen



Bildquelle: An. f. biékt. u. Tropenmed., LMU

BCRT

Centrum für
Reisenmedizin
© 2011

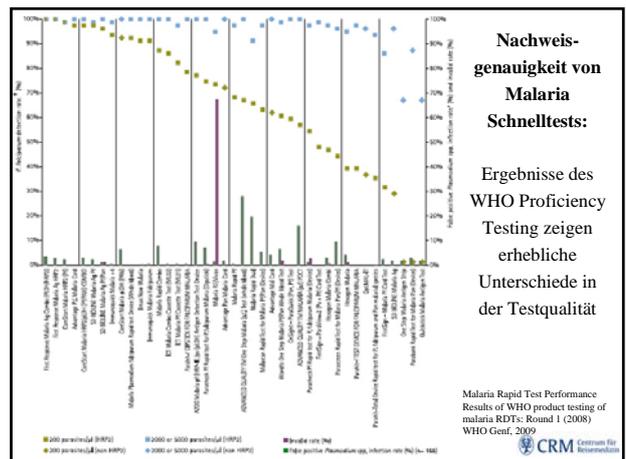


Kontrollbande
Testbande 1
Testbande 2

positiv nur P. falciparum od. Mischinfekt. mit P. vivax P. ovale	positiv P. falciparum	positiv P. vivax P. ovale	negativ	ungültig
---	--------------------------	---------------------------------	---------	----------

BCRT

CRM
Centrum für
Reisenmedizin



Malaria



Therapie



Therapie der unkomplizierten Malaria tropica

- ▲ Bei Chloroquin-Sensitivität (nur noch in einigen Gebieten)
 - ▶ **Chloroquin** oral nach WHO-Standardschema
- ▲ Bei (vermutlicher) Chloroquin-Resistenz
 - ▶ **Mefloquin** (Lariam®) oral
initial 750 mg, nach 6-8 h weitere 500 mg; bei KG >60 kg nach 12 h weitere 250 mg; Kinder ab 5kg KG: 25 mg/kg täglich
 - ▶ **Artemether/Lumefantrin** (Riamet®) oral
initial 4 Tabl., nach 8 h weitere 4 Tabl. sowie je 4 Tabl. zweimal täglich an den 2 folgenden Tagen
 - ▶ **Atovaquone/Proguanil** (Malarone®) oral
~~1000mg Atovaquone und 400mg Proguanil täglich für 3 Tage~~
 - ▶ **Chinin**-HCl oder Chinin-Sulfat oral
3mal 500 mg (Kinder 10 mg/kg) täglich über 7-10 Tage;
bei Verdacht auf Chinin-Resistenz :
Kombination mit Tetracyclin oder Clindamycin



New kid on the block

- Dihydroartemisinin/Piperaquin - Eurartesim ®
- Phase 3 in >3000 Probanden:
Schnell, sicher effektiv
- Lange Lagerungsdauer (36 Monate)
- Zulassung bei EMEA beantragt, für Ende 2010 erwartet
- Nicht zur Prophylaxe



Malaria



Prophylaxe



Standbeine der Malariaprophylaxe



Bildquelle: T. Lischke

**Chemo-
prophylaxe**



**Expositions-
prophylaxe**

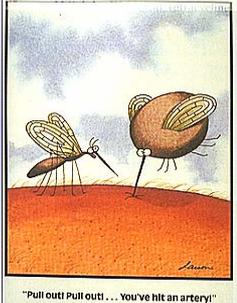


**Immun-
prophylaxe**

Bild: J. Thiele

Malaria - Expositionsprophylaxe

- ✓ **Langärmelige, helle Kleidung: Einsprühen mit Permethrin!**
- ✓ **Moskitonetz: Imprägnieren!**
- ✓ **Repellentien**
- ✗ **Keine Wirkung belegt für Vitamin-B-Komplex, Knoblauch, etc.!**



"Pull out! Pull out! ... You've hit an artery!"

Bild: J. Thiele

Wirksamkeit von Repellentien

- ✓ **N,N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET)-haltige Repellentien schneiden in Studien mit Abstand am besten ab**
- ✓ **höhere DEET-Konzentration bedeutet längeren Schutz**



Fradin et al. N Engl J Med 2002;347:13-8

Produkte: zB Nobite, Antibrumm, DEET Tropicare

Bild: J. Thiele

CMAJ Medical knowledge that matters

HOME | CURRENT ISSUE | PAST ISSUES | COLLECTIONS | HELP | SEARCH | TABLE OF CONTENTS

CMAJ • August 1, 2005, 169 (5)
© 2005 Canadian Medical Association, or its licensors

Review

Synthese

Therapeutic Insights

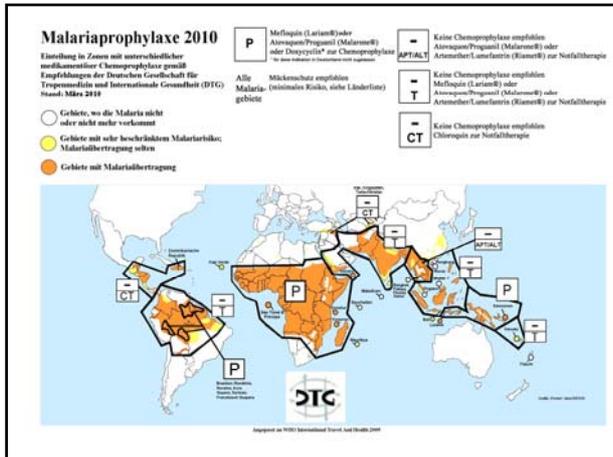
DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women

Gideon Koren, Doreen Matsui and Benoit Bailey

From the Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ont. (Koren); the Division of Clinical Pharmacology, Children's Hospital of Western Ontario and University of Western Ontario, London, Ont. (Matsui); and the Divisions of Emergency Medicine and of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hôpital Ste-Justine and Université de Montréal, Montréal, Que. (Bailey)

„The evidence does not support increased risk in young children.“

Bild: J. Thiele



Medikamente zur Malaria-Chemoprophylaxe

(In Deutschland verfügbar)

Substanz	Präparat	Dosis (Erwachsene)
Mefloquin	Lariam®	1 Tabl. / Woche
Atovaquone/ Proguanil	Malarone®	1 Tabl. / Tag
Doxycyclin 1H ₂ O (Monohydrat)	div. Generika	1 Tabl. (100mg) / Tag
Chloroquin	Resochin®	2 Tabl. / Woche
Proguanil	Paludrine®	2 Tabl. / Tag



Medikamente zur Malaria-Notfalltherapie

(*Ab Anfang 2011 in Deutschland verfügbar)

Substanz	Präparat	Dosis (Erwachsene)
Dihydroartemisinin/ Piperaquin*	Eurartesim®*	je 2 Tbl. zu 0, 24, 48h
Artemisin/ Lumefantrin	Riamet®	je 4 Tabl. zu 0, 8, 12, 24, 36, 48h
Atovaquone/ Proguanil	Malarone®	je 3 Tbl. zu 0, 24, 48h
Mefloquin	Lariam®	3 Tabl. sofort, 2 Tabl. nach 6h, 1 Tbl. nach weiteren 6h
Chloroquin (nur bei fehlender CQ-Resistenz!)	Resochin® u.a.	4 Tbl. sofort, nach 6h und am 2.+3. Tag je Tabl.



Malariaphylaxe bei HIV-Infektion

- Mefloquin senkt Spiegel von PIs
- PIs beeinflussen Mefloquinspiegel
- Atovaquon/Proguanil beeinflusst Indinavir-Spiegel
- Doxycyclin unproblematisch



Häufige Mißverständnisse zu Fragen der Malaria-Prophylaxe

- ✗ Chemoprophylaxe schützt gegen die Infektion
- ✗ Es gibt nur die eine "richtige" Malaria-Prophylaxe-Empfehlung für eine bestimmte Reisesituation
- ✗ Chemoprophylaxe ist soundso nutzlos wegen der vielen Resistenzen
- ✗ Der Grund einer fieberhaften Erkrankung kann nicht Malaria sein, da regelmäßig Chemoprophylaxe durchgeführt wurde



Reiseimpfungen

Mögliche Pflichtimpfungen:

- Gelbfieber
- Cholera
- Meningokokken-Meningitis

Immer sinnvoll:

- Tetanus
- Diphtherie
- Pertussis
- Masern

Häufig sinnvoll:

- Polio
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Typhus



Nach Empfehlung:

- Japanische Enzephalitis
- Pneumokokken
- Influenza
- Tollwut
- FSME
- ETEC / Cholera
- Varizellen / Zoster
- Rotavirus
- HPV

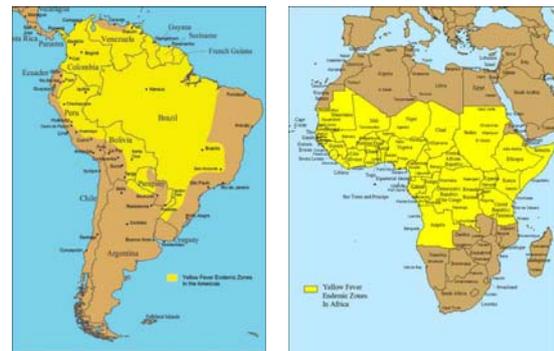


Impfungen in der Reisemedizin

Gelbfieber



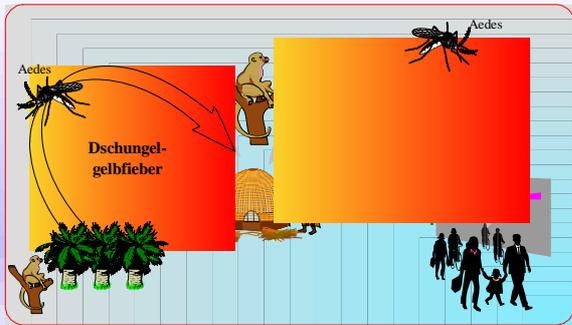
Verbreitung Gelbfieber



Quelle: CDC 2008



Gelbfieber: Infektionswege



Gelbfieber-Impfung

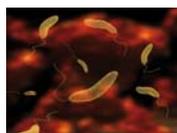
- Lebendimpfung mit rel. hoher Restvirulenz
- Kontraindiziert bei Immunsuppression !
 - Risiko schwerer UAWs (Impfgelbfieber)
- VAERS-Studie USA 1990-2002 (Vaccine 2005):

Alter	Impfdosen	schwere UAWs	sUAWs/10 ⁵ Dosen	Relatives Risiko (RRR)
1-18	262.852	2	0,8	1,1 (0,2-6,3)
19-29	416.908	3	0,7	Referenz
30-39	505.685	2	0,4	0,6 (0,1-3,3)
40-49	444.324	7	1,6	2,2 (0,8-8,5)
50-59	318.556	6	1,9	2,6 (0,7-10,5)
60-69	188.870	8	4,2	5,9 (1,6-22,2)
>70	93.565	7	7,5	10,4 (2,7-40,2)
Total	2.230.760	35*	1,6	

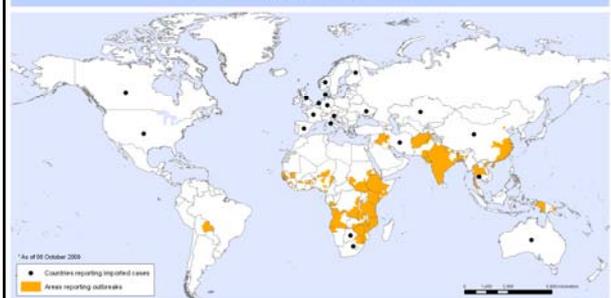


Impfungen in der Reisemedizin

Cholera (& ETEC)



Cholera, areas reporting outbreaks, 2007-2009*



* As of 01 October 2009

● Countries reporting imported cases
 ■ Areas reporting outbreaks

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities or concerning the delimitation of its borders or frontiers. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
 Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (PHGIS)
 World Health Organization



© 2010 WHO. All rights reserved.



Studien zu Dukoral und Reisedurchfall

Effektivität und Kosten-Nutzen-Analyse bei 362 spanischen Reisenden: 42,6% Schutzrate durch Impfung, €79,26 Ersparnis. Empfehlung für Impfung, unabhängig von Destination und Dauer.

Lopez-Gigosos et al. BMC Infectious Diseases 2009;9:65

Protektive Effektivität vs. Hygienemaßnahmen bei 658 spanischen Reisenden:

Durchfallrate in Impfgruppe	17,4% (n=321)
Durchfallrate in Hygienegruppe	39,7% (n=337)
Adjusted Risk Ratio	0,4
Erste Episode deutlich kürzer	2,3d vs. 3,8d (p<0,001)
Protektive Effektivität	57%

Ramon Torrell et al. Vaccine 2009;27:4074-4077



Impfungen gegen

Cholera

Impfstoff	Hersteller	Impfalter	Grundimmunisierung	Booster	Appl.
Dukoral	Novartis	Erw. + Kinder ab 2.LJ	2.-6.LJ: 3x >1Wo <6Wo; >6.LJ: 2x >1Wo <6Wo	2.-5.LJ: 6Mo; >5.LJ: 2J	oral



Transdermale Applikation

- Schutz gegen hitzelabiles Toxin von ETEC
- Protektive Effektivität in Phase II 75%, gegen schwere Diarrhoe 84%
- Phase III Studien laufen
- Zulassung ggf. schon 2011

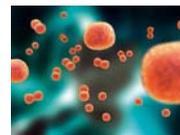


Frech et al. Lancet 2008

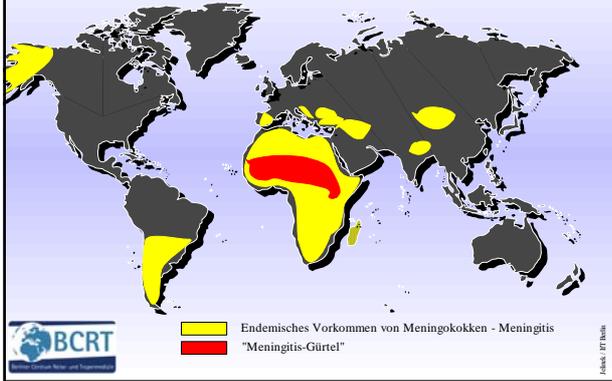


Impfungen in der Reisemedizin

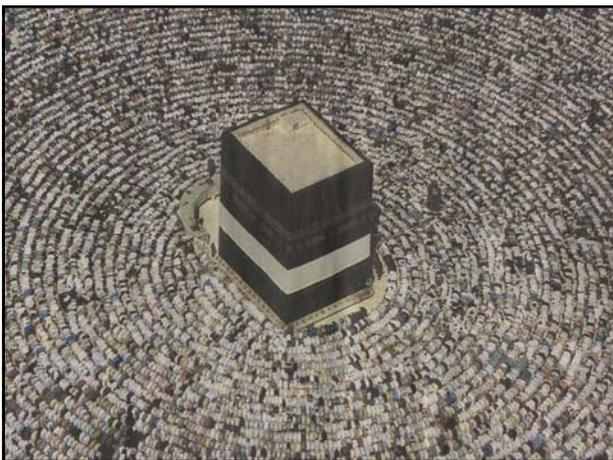
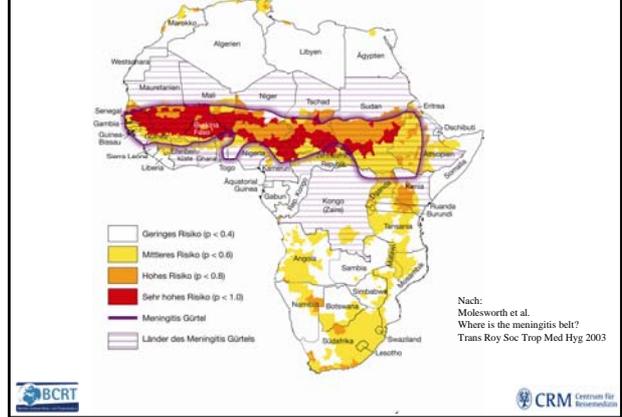
Meningokokken-Meningitis



Meningokokken - Meningitis: Verbreitung



Meningokokken in Afrika



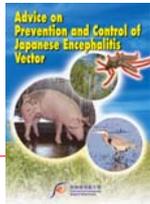
Impfungen gegen Meningokokken

Impfstoff	Hersteller	Impfalter	Grundimmunisierung	Booster	Appl
Menveo	Novartis	Ab 11. LJ	1x	Entfällt?	i.m.
Mencevax ACWY	GSK	Ab 3.LMo	1x	<2.LJ; 2J Sonst 4J	s.c.
Meningokokken- Impfstoff A+C Merieux	Sanofi	Ab 18. LMo	1x	3 J.	s.c.
Meningitec	Wyeth	Ab 2. LMo	Bis 12. LMo 2x 0-2 Mo Ab 12. LMo 1x		i.m.
Menjugate	Novartis	Ab 2. LMo	Bis 12. LMo 3x 0-1-2 Mo Ab 12. LMo 1x		i.m.
NeisVacC	Baxter	Ab 2. LMo	Bis 12. LMo 2x 0-2 Mo Ab 12. LMo 1x		i.m.

CRM

Impfungen in der Reisemedizin

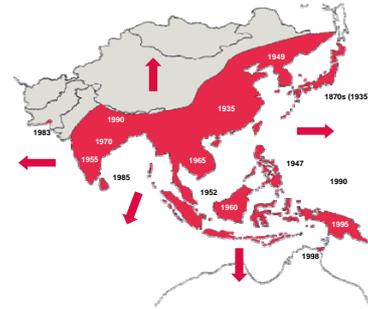
Japanische Enzephalitis



Japanische Enzephalitis: 3 Milliarden Menschen im Endemiegebiet

EPIDEMIOLOGIE

■ affected area



* Source:
Travelers' Vaccines, Jong
and Gaekeman,
2004



Japanische Enzephalitis:



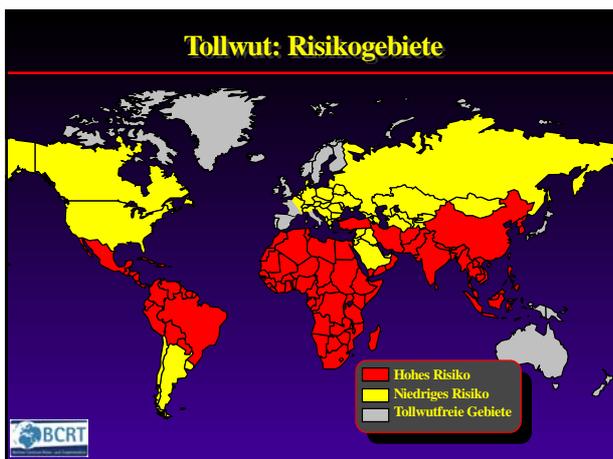
Japan B – Impfung:

- Neuer Impfstoff in der europäischen Zulassung
 - Totimpfstoff, von Zellkulturen
 - Sehr gute Immunogenität und Reaktogenität
 - Impfschema: Tg. 0, 28, 1-2 Jahre
 - Vertrieb ab Mai 2009 durch Novartis
 - Produktname: Ixiaro®



Impfungen in der Reisemedizin

Tollwut



Acute Demyelinating Encephalomyelitis Due to Neural Antirabies Vaccine

Ira Shah, MD

DOI: 10.1111/j.1708-8305.2007.00168.x

Rabies is highly endemic in India and seen with dog bites from rabid dogs. In India, nervous tissue vaccine is commonly used as it is inexpensive and freely available despite frequent neurological complications. Neurological complications seen with traditional vaccine are morbid and the medical community should switch over to the cell culture rabies vaccine in spite of the expense to prevent these complications with rabies vaccine.



J Travel Med 2008



Impfungen gegen

Tollwut

Impfstoff	Hersteller	Impfalter	Grundimmunisierung	Booster	Appl
Tollwut-Impfstoff HDC	Sanofi	Jederzeit	4x 0-7-28Tg, 1J	5J	i.m.
Rabipur	Novartis	Jederzeit	3x 0-7-21 Tg.	2-5J oder Titerkontrolle	i.m.



Reiseimpfungen

Immer sinnvoll:

- Tetanus
- Diphtherie
- Pertussis
- Masern

Häufig sinnvoll:

- Polio
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Typhus



Mögliche Pflichtimpfungen:

- Gelbfieber
- Cholera
- Meningokokken-Meningitis

Nach Empfehlung:

- Japanische Enzephalitis
- Pneumokokken
- Influenza
- Tollwut
- FSME
- ETEC / Cholera
- Varizellen / Zoster
- Rotavirus
- HPV

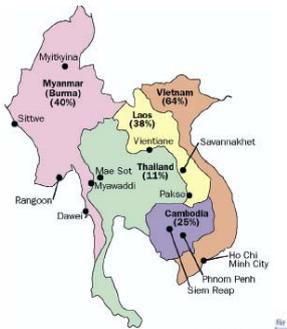


Medikamente auf Reisen - Einkaufen im Reiseland?



Newton P, *et al.*
 Fake artesunate in southeast Asia.
 Lancet 2001; 357: 1948-50

- 104 Packungen mit dem Malaria-Mittel Artesunate gekauft
- Diese auf den Inhaltstoff untersucht
- **In 38 % kein Artesunate nachgewiesen!**



for

Welche Antibiotika?

- ✗ Rifaximin
 - ✗ Nicht-resorbierbares Rifamycin-Derivat
 - ✗ Therapie der akuten Reisediarrhoe
 - ✗ Xifaxan ®
- ✗ Ciprofloxacin
 - ✗ Standardmittel zur Durchfalltherapie
 - ✗ Ciprobay ®
- ✗ Azithromycin
 - ✗ Durchfalltherapie
 - ✗ Infektionen der oberen Atemwege
 - ✗ Zithromax ®
- ✗ Clindamycin
 - ✗ Weichteilinfektionen
- ✗ Metronidazol
 - ✗ Therapie von intestinalen Protozoen



Welche Mittel gegen Schmerzen und Fieber?

- ✗ Kein ASS
- ✗ Paracetamol
- ✗ Metamizol
- ✗ Ibuprofen
 - ✗ Gegen Höhenkopfschmerz



Welche Mittel gegen GI-Probleme?

- ✗ Tanninalbuminat/Ethacrinlactat
- ✗ Loperamid
 - ✗ Nur zusammen mit Antibioticum
- ✗ Butylscopolamin
- ✗ Metoclopramid
- ✗ Antibiose
- ✗ Probiotika



Welche Mittel gegen Reisekrankheit?

- ✗ Metoclopramid
 - ✗ Wirkt kaum
 - ✗ Ingwer
 - ✗ Nachgewiesener Effekt
 - ✗ Akupressur
 - ✗ Effekt nicht objektivierbar
 - ✗ Dimenhydrat
 - ✗ Guter Effekt, aber ZNS-NW
 - ✗ Cinnarizin
 - ✗ Sehr guter Effekt, keine ZNS-NW
 - ✗ MCP + Vomex i.v.
- ✗ Scopolamin?



Welche Mittel bei Hautproblemen?

- ✗ Jodlösung o.ä.
 - ✗ Desinfektion Hautwunden
- ✗ Hydrocortison-Salbe
 - ✗ Früheinsatz bei juckenden Insektenstichen
- ✗ Clotrimazol-Salbe
 - ✗ Allfällige Pilzinfektionen
- ✗ Clindamycin
 - ✗ Ulcus tropicum



Spritzen und Nadeln mitnehmen ?

Pro

- Gefahr durch unsteriles Material gebannt
- Besseres Material dabei

Con

- Echter Bedarf bei Unfall kann unmöglich mitgenommen werden
- Ärger an der Grenze



Noch Fragen?

