

Een reiziger met koorts

Nederlanders gaan in totaal zo'n achttien miljoen keer per jaar op vakantie in het buitenland, en ze kiezen daarbij steeds vaker een (sub)tropische bestemming. Ook steeds meer zakenreizigers bezoeken (sub)tropische streken in bijvoorbeeld Zuidoost-Azië. Ongeveer de helft van deze verre reizigers krijgt te maken met een ziekte, meestal reizigersdiarree, gevolgd door luchtweginfecties, huidaandoeningen, koorts of de gevolgen van een ongeval. In die gevallen moet de huisarts rekening houden met een importziekte.^{1,2} In deze klinische les bespreken we hoe om te gaan met patiënten die koorts hebben na een reis (zie casus).

KOORTS NA EEN REIS

Chikungunya, dengue en rickettsiose zijn belangrijke oorzaken van koorts bij reizigers naar de tropen geworden.³⁻⁵ Omdat deze infectieziekten relatief onbekend zijn, volgt hieronder een korte beschrijving van deze ziekten.

Chikungunya

Het chikungunyavirus (CHIKV) is een alfavirus uit de familie der *Togaviridae*, dat in de jaren vijftig werd ontdekt als ziekteverwekker in Afrika. Rond de eeuwwisseling is het aantal ziektegevallen sterk toegenomen, eerst in Afrika en later in Azië. CHIKV is één van de zogeheten arbovirussen, virussen die door insecten worden overgedragen. CHIKV wordt overgedragen door *Aedes*-muggen en door de sterke verspreiding van vooral *Aedes albopictus*, de Aziatische tijgermug, is de laatste jaren in verschillende Zuid-Europese landen autochtone transmissie van deze virussen opgetreden.⁶ Ook in Nederland worden met enige regelmaat tijgermuggen gevonden, maar er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat zij ook hier arbovirusinfecties hebben overgebracht.⁷ Chikungunya is in de acute fase alleen vast te stellen met een polymerasekettingreactie

(PCR); met serologisch onderzoek is IgM pas drie en IgG pas zes dagen na aanvang van de klachten aantoonbaar. De oorzaak laat zich niet behandelen, maar ernstige complicaties doen zich zelden voor. Chikungunya geneest spontaan na drie tot zeven dagen, al kunnen de gewrichtsklachten vele maanden aanhouden en behoorlijk invaliderend zijn.⁸ De pathogenese van deze persisterende artralgie is nog niet opgehelderd.

Dengue

Het denguevirus (DENV), een flavivirus, wordt door dezelfde muggen overgedragen als CHIKV. Transmissie van DENV vindt inmiddels in vrijwel alle tropische en subtropische gebieden plaats.⁹ Klinisch zijn chikungunya en dengue moeilijk van elkaar te onderscheiden.¹⁰ Beide worden gekenmerkt door koorts en vaak huiduitslag. Bij gewrichtsklachten van de grote gewrichten wordt chikungunya meer waarschijnlijk, bij trombopenie en bloedingneiging dengue.¹¹ Een positieve NS1-antigeentest bevestigt de diagnose dengue, maar een negatieve uitslag sluit dengue zeker niet uit en bovendien is de test slechts op weinig plaatsen beschikbaar. Dengue kan door bloedingen en plasmalekkage ernstig verlopen; bij symptomen die hierop wijzen is ziekenhuisopname geïndiceerd. De complicaties van dengue worden vooral gezien kort na het verdwijnen van de koorts. Omdat de kans op complicaties groter is bij een diepe trombopenie adviseren sommige experts dagelijks het bloedbeeld te controleren.^{12,13} Verder moet de patiënt NSAID's vermijden zolang dengue niet is uitgesloten, vanwege het verhoogde bloedingsrisico. De kans op een ernstig beloop van dengue is groter bij een herhaalde infectie, maar is zeker

Samenvatting

Van Esch A, De Mast Q. Een reiziger met koorts. *Huisarts Wet* 2013;56(9):476-9.

De huisarts krijgt steeds vaker patiënten op het spreekuur die koorts hebben na een verblijf in de tropen. Een malaria-infectie is levensbedreigend en moet altijd als eerste worden uitgesloten. De laatste jaren worden ook andere ziekten, zoals dengue, chikungunya of rickettsiose, steeds vaker gezien. Deze kunnen soms ernstig verlopen. Systematische anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedbeeld en microbiologische diagnostiek zijn geboden. Deze klinische les bespreekt aan de hand van een casus de mogelijkheden en beperkingen van diagnostiek en behandeling in de eerste lijn.

De kern

- Informeer bij koorts of de patiënt de laatste maanden nog in het buitenland is geweest.
- Koorts na een bezoek aan de tropen vergt een systematische aanpak.
- Als de patiënt een gebied heeft bezocht waar malaria endemisch is, moet met spoed malariadiagnostiek worden aangevraagd.
- Andere tropische infecties met een potentieel fataal beloop zijn buiktyfus, hemorrhagische virale koorts, dengue, leptospirose, Oost-Afrikaanse slaapziekte en een amoebenabces van de lever.
- Dengue is een belangrijke oorzaak van koorts uit de tropen geworden.
- Denk bij persisterende artralgie aan chikungunya.
- Start laagdrempelige behandeling met doxycycline (kinderen < 8 jaar claritromycine) als er klinisch aanwijzingen zijn voor rickettsiose.
- Raadpleeg bij twijfel over diagnostiek of behandeling een internist-infectioloog met kennis van tropenziekten.

Casus

Een 35-jarige man is voor wetenschappelijk onderzoek tien dagen in Indonesië geweest. Hij heeft vijf dagen in vrij primitieve omstandigheden doorgebracht op het eiland Flores en is daarna doorgereisd naar Semarang, de hoofdstad van Centraal-Java. Als ervaren reiziger heeft hij alle aanbevolen vaccinaties gehad tegen DTP, hepatitis A en B en buiktyfus. Tijdens het verblijf slikte hij malariatabletten (atovaquon/proguanil) en op Flores sliep hij onder een klamboe. Tijdens het verblijf had de man geen gezondheidsklachten, maar in het vliegtuig op weg naar huis heeft hij het koud en merkt hij dat hij pijn heeft in het DIP-gewricht van zijn rechter middelvinger. Nog tijdens de vliegreis krijgt hij koorts, hoofdpijn, spierpijn en last van prikkelhoest. Op romp en extremiteiten verschijnen kleine maculae. De autorit van de luchthaven naar huis verloopt zeer onprettig vanwege toenemende artralgie van polsen, enkels en knieën. De man gaat onmiddellijk langs zijn huisarts en vertelt het verhaal.

De aanvullende anamnese geeft weinig aanknopingspunten. Wel is de man in verband met zijn wetenschappelijk onderzoek in contact geweest met patiënten in lokale ziekenhuizen. Bij onderzoek ziet de huisarts een matig zieke man. Naast de eerder beschreven huiduitslag levert het algemeen lichamenlijk onderzoek geen afwijkende bevindingen op. Gelet op de symptomen en het tijdsverloop is hier waarschijnlijk sprake van een tijdens de reis opgelopen infectieziekte met een korte incubatietijd (maximaal tien dagen, zie kader).

De huisarts laat cito-bloedonderzoek verrichten: Hb 9,6 mmol/l, trombocyten $203 \times 109/l$, leukocyten $6,2 \times 109/l$, CRP < 5 mg/l. Malariaonderzoek (quantitative buffy coat) en dengue-sneltest (NS1-antigeentest) zijn beide negatief. De huisarts vraagt serologisch onderzoek aan naar dengue, chikungunya en rickettsiose.

Er wordt een thoraxfoto gemaakt in verband met de hoest, maar hierop zijn geen afwijkingen te zien.

Vanwege de negatieve testuitslagen en het ontbreken van trombopenie acht de huisarts malaria en dengue minder waarschijnlijk. Omdat patiënt geen contact met zoet oppervlaktewater heeft gehad en er ook geen conjunctivale roodheid en leukocytose geconstateerd is, is leptospirose eveneens minder waarschijnlijk, en het ontbreken van buikklasten pleit tegen buiktyfus. Vanwege de opvallende artralgie staat chikungunya boven aan de lijst, gevolgd door rickettsiose. Omdat rickettsiose een soms ernstig beloop heeft, start de huisarts met doxycycline 2 dd 100 mg en maakt hij een controleafspraak voor de volgende dag.

De dagen daarna blijft de patiënt flink ziek. Naast koorts zijn de belangrijkste klachten hoofdpijn, misselijkheid en artralgieën van vooral de grote gewrichten. Op de vijfde ziektedag ontwikkelt zich een grofvlekkig, confluerend maculopapulair exantheem op romp en extremiteiten [figuur 1 en 2].

De koorts verdwijnt en acht dagen na het ontstaan van de klachten voelt patiënt zich beter. Wel houdt hij nog een maand of vier last van milde artralgieën die hem niet noemenswaardig hinderen in zijn dagelijkse activiteiten.

In onze casus was het serologisch onderzoek dat op de eerste ziektedag werd ingezet negatief voor dengue en chikungunya. Antistoffen van Rickettsia (IgG positief en IgM negatief) wezen op een vroeger doorgemaakte infectie, wat niet verwonderlijk was omdat de patiënt zijn jeugd in Afrika had doorgebracht en vaak naar de tropen reist. Herhaling van het serologisch onderzoek twee weken later liet een seroconversie zien voor chikungunya (IgM en IgG positief), maar de uitslag voor dengue was nog steeds negatief. Dit bevestigde de diagnose chikungunya.

Figuur 1 Maculopapulair exantheem op de onderarmen



Figuur 2 Confluerend exantheem op de pols



Differentiaaldiagnose bij koorts, gewrichtsklachten en huiduitslag met korte incubatietijd na verblijf in Zuidoost-Azië

- Dengue
- Chikungunya
- Rickettsiose
- Leptospirose
- Buiktyfus
- Acute hiv-infectie
- Cave: malaria

Hoewel gewrichtsklachten niet kenmerkend zijn voor malaria, mag malariadiagnostiek niet achterwege blijven

Abstract

Van Esch A, De Mast Q. *The traveller with fever. Huisarts Wet* 2013;56(9):476-9.

General practitioners increasingly see patients with fever who have travelled to tropical countries. Malaria is a life-threatening disease and needs to be ruled out without delay. Dengue, chikungunya, and rickettsiosis are increasingly diagnosed causes of fever among travellers and are potentially serious. The patient's history should be carefully taken and a physical examination and laboratory investigations performed. This case study discusses the possibilities and limitations of diagnosis and treatment in primary care.

Internetbronnen over koorts bij reizigers

- Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers or migrants. Lausanne: FeverTravel project, 2012. <http://www.fevertravel.ch>, geraadpleegd juli 2013.
- Huisarts-migrant.nl, informatie over onder andere reizigersgeneeskunde en ziektebeelden. Utrecht: Pharos, 2013. <http://www.huisarts-migrant.nl>, geraadpleegd juli 2013.
- ProMED-mail, uitbraaknieuws. Brookline (MA): International Society for Infectious Diseases, 2010. <http://www.promedmail.org>, geraadpleegd juli 2013.

niet afwezig bij de eerste keer.¹⁴ In de literatuur zijn verscheidene sterfgevallen door dengue bij reizigers beschreven.¹⁵

Rickettsiose

Rickettsiose is een heterogene groep infectieziekten die wereldwijd voorkomen, en een onderschatte oorzaak van koorts bij reizigers.^{16,17} Er bestaan twee belangrijke groepen: een tyfusgroep en een groep *spotted fevers*, waaronder de Afrikaanse tekenkoorts (*African tick bite fever*), de Mediterrane tekenkoorts (*Mediterranean spotted fever* of *fièvre boutonneuse*) en de *Rocky Mountain spotted fever*. De verwekker wordt overgedragen door teken, mijten, kleeuizen of vlooiën. Vaak is een inoculatiezweer (*tache noir*, eschar) zichtbaar, maar het ontbreken hiervan sluit een rickettsiose niet uit. Bij reizigers die na terugkomst koorts hebben, zeker in combinatie met huiduitslag, moet rickettsiose altijd worden overwogen.¹⁸ Er is een kans op complicaties als behandeling te laat wordt ingesteld of achterwege blijft, en de diagnose wordt meestal pas laat bevestigd door serologie. Daarom is het raadzaam om bij klachten die kunnen passen bij rickettsiose te starten met doxycycline 100 mg 2 dd gedurende 7 dagen. Kinderen jonger dan 8 jaar kan men claritromycine voorschrijven, 7,5 mg/kg 2 dd gedurende 7 dagen.

DIAGNOSTIEK

Huisartsen krijgen steeds vaker te maken met aandoeningen die reizigers mee naar huis nemen. Koorts na een bezoek aan de tropen is vaak een lastig diagnostisch dilemma. De differentiaaldiagnose is breed, en omvat naast tropische infecties

ook kosmopolitische (dat wil zeggen, wereldwijd voorkomende) aandoeningen, zoals luchtweginfecties, acute infectieuze diarree, mononucleoseachtige beelden en urogenitale infecties. In het grootste gepubliceerde Europese onderzoek naar koorts bij reizigers ging het bij 39% om een tropische infectie, bij 34% om een kosmopolitische infectie en kon bij 24% geen oorzaak voor de koorts worden aangetoond.¹⁹

De differentiaaldiagnose bij koorts na een reis wordt onder meer bepaald door de bestemming, het tijdsverloop en de bevindingen bij anamnese en (aanvullend) onderzoek. Kennis van de geografische verspreiding van infectieziekten is onontbeerlijk bij de beoordeling van reizigers met koorts. Het internet kan hierbij behulpzaam zijn (zie kader).

De oorzaken van koorts zijn voor elk werelddeel verschillend. Naast de kosmopolitische infecties zijn de meest voorkomende oorzaken, in grote lijnen, bij reizigers uit Zuid- en Zuidoost-Azië: dengue, buiktyfus, bacteriële enteritis, chikungunya en malaria tertiana (*P. vivax*); bij reizigers uit tropisch Afrika: malaria tropica, rickettsiose, bacteriële enteritis en acute schistosomiasis; en bij reizigers uit Midden- en Zuid-Amerika: dengue, malaria (tropica en tertiana) en buiktyfus.^{19,20} Brucellose moet overwogen worden bij reizigers uit het Midden-Oosten.

Ook de incubatietijd van de verschillende infectieziekten is een belangrijk gegeven in de differentiaaldiagnose. Ziekten als dengue, chikungunya en rickettsiose hebben een korte incubatietijd, meestal enkele dagen tot maximaal twee weken. Een langere incubatietijd hebben bijvoorbeeld acute schistosomiasis, amoebenabces van de lever en infecties door een mycobacterium.

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Bij een reiziger die koorts heeft, is systematisch onderzoek belangrijk. In de anamnese moet apart gevraagd worden naar de reis, het verblijf, eventuele bijzondere activiteiten en welke preventieve maatregelen de patiënt genomen heeft [tabel 1]. Het tijdspad moet goed in kaart worden gebracht. Ook de achtergrond van de reis is belangrijk, zeker bij migranten, omdat die vanwege de aard van hun verblijf vaak meer risico lopen op reizigersziekten. Bij het lichamelijk onderzoek moet er speciale aandacht zijn voor lever, milt, lymfomen en inspectie van de huid [tabel 2]. Patiënten die na een reis ernstig ziek zijn, zullen in de regel direct verwezen worden. In andere gevallen hangt het van de ervaring en kennis van de huisarts af of diagnostiek en behandeling in de eerste lijn verantwoord kunnen plaatsvinden.

Tabel 1 Reisanamnese

Waar ben je geweest?	ook tussenstops
Wat heb je gedaan?	verblijfswijze, bijzondere activiteiten, voedingshygiëne, contact met zieken, contact met dieren, insecten- en tekenbeten, contact met zoet oppervlaktewater, nieuwe (onbeschermd) seksuele contacten,
Ziek geweest tijdens de reis?	medische behandeling gehad?
Wat was de reisduur, wanneer ben je teruggekomen?	
Preventieve maatregelen?	malaria middelen, vaccinaties, antibiotica
(Tractus)anamnese huidige klachten	koude rillingen, nachtzweeten, gewichtsverlies, hoofdpijn, fotofobie, hoesten, sputum, gelokaliseerde pijn, pijn bij ademen, diarree (vooral met bloed of slijm), mictieklachten

Tabel 2 Lichamelijk onderzoek

Pols, bloeddruk, temperatuur	
Algemeen lichamelijk onderzoek	let vooral op hepatomegalie, splenomegalie, lymfeklierzwellings, drukgevoelige lever met percussiepijn
Inspectie huid	let op exantheem, petechiën, purpura, icterus, inoculatiezweer, conjunctivale injectie

Malaria altijd uitsluiten

Koorts na een bezoek aan de tropen kan een eerste uiting zijn van een levensbedreigende infectie. Malaria tropica (*Plasmodium falciparum*) moet altijd dezelfde dag nog worden uitgesloten, wanneer koorts optreedt na een bezoek aan een endemisch gebied, óók wanneer de patiënt malariaprofylaxe heeft gebruikt.²¹ Andere infecties met een potentieel fataal beloop zijn buiktyfus, hemorrhagische virale koorts (waaronder dengue), leptospirose, Oost-Afrikaanse slaapziekte en amoebenabces van de lever.

Het klachtenpatroon bij malaria is vaak aspecifiek, daarom is bij een patiënt met koorts altijd diagnostiek naar malaria nodig, ook als de klachten een andere diagnose suggereren (hoesten en dyspneu, of buikpijn en diarree). Dubbelinfecties komen voor, dus malaria moet zelfs nog uitgesloten worden als er al een andere focus voor de infectie gevonden is. Herhaal het onderzoek de volgende dag als de test negatief is. De gebruikte test verschilt per laboratorium; de gouden standaard is nog steeds een dikke druppel preparaat met bloeduitstrijk, ook al is deze in sommige centra vervangen door de *quantitative buffy coat*. Steeds vaker worden ook malaria-antigeentests gebruikt, maar deze mogen voornamelijk niet als enige test voor de malariadiagnostiek gebruikt worden. Malaria tropica uit zich in de regel binnen twee maanden na vertrek uit een malariagebied of het beëindigen van de malariaprofylaxe. Malaria door *P. vivax* en *P. ovale* kan zich nog maanden tot jaren na terugkeer openbaren. Indien koorts optreedt binnen een week na aankomst in een malariagebied is malaria onwaarschijnlijk.

Bloedonderzoek

Bij koorts door onbekende oorzaak wordt, naast malariadiagnostiek, als initieel onderzoek aanbevolen: bloedbeeld met differentiatie, leverfunctie en urineonderzoek. Het bloedbeeld kan belangrijke informatie opleveren: een normaal of verlaagd leukocytenaantal past bij buiktyfus, rickettsiose of een virale infectie zoals dengue, terwijl leukocytose kan wijzen op een *Leptospira*-infectie of een amoebenabces. Trombocytopenie is kenmerkend voor dengue, acute hiv-infectie of malaria; eosinofilie wordt gezien bij parasitaire infecties als acute schistosomiasis. Op indicatie worden een bloedkweek, X-thorax en echo van de lever verricht, maar deze onderzoeken vinden in de regel pas plaats na verwijzing. Sommige laboratoria bieden ook een denguesneltest (NS1-antigeentest) aan.²² Laagdrempeilig moet ook een hiv-test verricht worden.

RESISTENTIE

Over de hele wereld is het aantal bacteriën dat resistent is tegen antibiotica de afgelopen jaren snel gestegen. Daaronder zijn *extended-spectrum* bètalactamaseproducerende bacteriën

(ESBL), penicillineresistente pneumokokken en methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Een recent Scandinavisch onderzoek bij patiënten met reizigersdiarree die een bestemming buiten Europa hadden bezocht, wees op een onrustbarend hoge prevalentie van ESBL-dragerschap (36%).²³ Bij het voorschrijven van antibiotica moet men hiermee ter dege rekening houden. ■

LITERATUUR

- Caumes E, Legros F, Duhot D, Cohen JM, Arnould P, Mosnier AJ. Health problems in returning travelers consulting general practitioners. *Travel Med* 2008;15:457-9.
- Van Gompel AML, Sonder GJB, redactie. Reizen en ziekte. 2e druk Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.
- Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, Warrell D, Bailey R, Pasvol G, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management. *J Infect* 2009;59:1-18.
- Chen LH, Wilson ME. Dengue and chikungunya infections in travelers. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:438-44.
- Chen LH, Wilson ME. Dengue and chikungunya in travelers: Recent updates. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:523-9.
- Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M. CHIKV study group. Infection with chikungunya virus in Italy: An outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;370:1840-6.
- Jager MM, Hofhuis A, De Boer AS, Takken W, Scholte EJ, Reimerink JHJ, et al. Import van de tijgermug, risico voor volksgezondheid? *Infectieziekten Bulletin* 2008;19:108-12.
- Schilte C, Staikovskiy F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2137.
- Van de Logt P, Knuistingh Neven A, Visser LG. Dengue. *Huisarts Wet* 2010;53:399-401.
- Hassing RJ, Heijstek MW, Van Beek Y, Van Doornum GJJ, Overbosch D. Chikungunya voor het eerst gediagnosticeerd in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:101-3.
- Lee VJ, Chow A, Zheng X, Carrasco LR, Cook AR, Lye DC, et al. Simple clinical and laboratory predictors of chikungunya versus dengue infections in adults. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1786.
- Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005;353:924-32.
- Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, Warrell D, Bailey R, Pasvol G, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. *J Infect* 2009;59:1-18.
- Da Silva-Voorham JM, Tami A, Juliana AE, Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut JC, Smit JM. Dengue: Een toenemend risico voor reizigers naar tropische en subtropische landen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A778.
- Bomers MK, Lettinga KD, Van Gorp EC, Martina BE, Peerbooms PG, Veenstra J. Dengue-infectie met fatale afloop. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A725.
- Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, Schwartz E, Keystone JS, Leder K, et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996-2008. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1791-8.
- Jensenius M, Parola P, Raoult D. Threats to international travellers posed by tick-borne diseases. *Travel Med Infect Dis* 2006;4:4-13.
- Tan L, Beersma TM, Van Beek Y, Van Genderen PJJ. Twee reizigers met vlektyfus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A3845.
- Bottiau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med* 2006;166:1642-8.
- Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al.; GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006;354:119-30.
- Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J* 2012;11:328.
- Stelma FF, Galama J. Dengue: epidemiologie, kliniek, diagnostiek en pathofysiologie, een update. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2011;19:21-7.
- Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010;42:275-80.