

Dengue-Fieber

Zusammenfassung

In Bezug auf Häufigkeit und Schwere des Krankheitsbildes stellt das Dengue-Fieber die wichtigste tropische Virusinfektion dar. Pro Jahr rechnet man mit mehreren Millionen Infektionen insgesamt. Auch mehrere Tausend deutsche Touristen erkranken schätzungsweise. Durch die Zunahme von Insekten und durch den Flugverkehr haben sich die vier Dengue-Stämme weltweit stark ausgebreitet. Es besteht die Möglichkeit, das Dengue-Fieber mehrfach und zwar mit zunehmender Schwere zu bekommen. Zweitinfektionen, die inzwischen auch bei Touristen gefunden werden, können besonders bei Kindern lebensbedrohlich sein, wenn sich ein hämorrhagisches Fieber entwickelt. Eine primäre Dengueinfektion kann durch Bestimmung von IgM- und IgG-Antikörpern gegen das Virus festgestellt werden. Für die Bestimmung des für die Infektion verantwortlichen Serotypes ist die PCR geeignet. Differentialdiagnostisch ist an eine Reihe von anderen Parasiten- und Virusinfektionen zu denken. Die Therapie ist symptomatisch. Infusionen können bei schwerem Dengue-Fieber lebensrettend sein.

Noch Mitte des 20. Jahrhunderts stand das Dengue-Fieber in seiner Bedeutung ganz im Schatten des Gelbfiebers. Dieses konnte durch die Einführung und Verbreitung eines hochwirksamen Lebendimpfstoffes sehr effizient bekämpft werden und tritt nun praktisch nur noch bei Ungeimpften auf. Für die vier Serotypen des Dengue-Fiebers steht ein ähnlich effektiver Impfstoff noch aus. Daher ist inzwischen das Dengue-Fieber die wichtigste Insekten-übertragene Virus-erkrankung des Menschen.

Epidemiologie

Dengue-Fieber kommt in allen tropischen und subtropischen Gebieten der Erde vor, wobei Südeuropa gegenwärtig ausgenommen werden kann. Die Verbreitung ist fest an das Vorkommen von Aedes-Insekten, insbesondere von *A. aegypti* und *A. albopictus* als häufigste Überträger gekoppelt. In den Tropen haben sich die Insekten in den letzten 20 Jahren wieder erheblich ausgebreitet, teils durch geringere Anwendung von Insektiziden wie DDT, teils durch Urbanisation mit Entstehung neuer Brutstätten in den Wasserstellen der Slums [1]. Nach einer Infektion vermehrt sich das Virus in den Speicheldrüsen der Insekten, die dann über die gesamte Lebenszeit von zwei bis vier Monaten infektiös bleiben. Als Reservoir sind daher vor allem die Insekten von Bedeutung.

Serotypen des Virus

Der schnelle Transport von infizierten Menschen und gelegentlich auch von infizierten Insekten durch den zunehmenden Flugverkehr hat inzwischen zu einer weltweiten Verteilung der vier verschiedenen Dengue-Stämme und Subtypen

geführt. Diese Situation begünstigt Mehrfachinfektionen mit den verschiedenen Dengue-Viren. Es ist verständlich, daß durch Einführung eines neuen Virus-Serotyps massenhafte Ausbrüche in den Tropen mit Tausenden von Krankheitsfällen beobachtet werden. Zwischenzeitlich kommt es dann in einer teilimmunen Bevölkerung nur zu sporadischen Infektionen.

„Durch die Zunahme von Insekten und durch den Flugverkehr haben sich die vier Dengue-Stämme weltweit stark ausgebreitet.“

Hauptinfektionsgebiete sind immer noch Südostasien und die Karibik, wo sich auch die meisten Touristen infizieren. Aber auch in Südamerika und Afrika kommen Infektionen vor. Jährlich werden mehrere Millionen Infektionen weltweit beobachtet, wobei in den Endemiegebieten gesicherte Labordiagnosen selten sind. Ca. eine Million Fälle von schwerem Dengue-Fieber mit Hämorrhagien hat die WHO in den letzten 25 Jahren gezählt [2]. Nach unseren Schätzungen dürften ca. 1000–1500 Touristen pro Jahr mit Dengue-Fieber-Infektionen nach Deutschland zurückkehren. Auch Dengue-Zweitinfektionen werden mehr und mehr bei Touristen beobachtet.

Ätiologie

Bei den Dengue-Viren handelt es sich um ca. 50 nm große umhüllte, positiv-Strang-RNA-haltige, sphärische Partikel.

Dr. Herbert Schmitz
Abt. Virologie, Bernhard-Nocht-Institut,
Bernhard-Nocht-Str. 74, D-20359 Hamburg

H. Schmitz

Dengue fever

Summary

Considering its frequency and fatality rate dengue fever represents the most important tropical virus infection. Several millions of infected people including thousands of German tourists are recorded annually. Due to the increase of insect populations and intercontinental travelling the four dengue serotypes nowadays can be found worldwide. Sequential dengue fever infections have been reported to occur with increasing severity. Secondary infections, which are also found in tourists, may be associated with hemorrhagic fever and may be life-threatening, especially in children. During primary infection, a laboratory diagnosis can be made by detecting both IgM- and IgG-antibodies. The serotype involved can be identified by PCR. Dengue fever-like symptoms can also be caused by a variety of parasitic or virus infections. Although a specific therapy is not available, intravenous infusions may be of vital importance during dengue hemorrhagic fever.

Sie sind mit den anderen Flaviviren eng verwandt (Abb. 1), dies zeigt sich auch an kreuzreagierenden Epitopen auf der Virushülle (E-Glykoprotein). Auch wenn nur die RNA in Verozellen eingeschleust wird, kommt es zur Virusvermehrung. Durch Sequenzanalysen, vor allem im Glykoprotein kodierenden 5' Ende der RNA, kann man jeden der vier Serotypen nochmals in Topotypen unterteilen, welche die regionale Herkunft der Isolate widerspiegeln. Diese sind durch die Kästchen in Abb. 1 angedeutet.

Klinik

Die Inkubationszeit nach Mückenstich beträgt vier bis zehn Tage. Meist kommt es zu einem abrupten Fieberanstieg mit einer virämischen Phase (1.–4. Krankheitstag). Die Patienten klagen über starke retroorbitale Kopf-, Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen („breakbone fever“). Häufig kommt es zu einem erythematösen Hautausschlag, besonders im Gesicht und an der Brust, wobei die Rötung sich nicht wegdrücken lässt, weil sie aus ausgetretenen Erythrozyten besteht („Rash“). Bei erneutem Anstieg der Körpertemperatur am 4.–5. Krankheitstag kann wiederum ein scharlach- oder marnartiges Exanthem an den Beinen auftreten. Fast immer zeigen die Patienten eine Lymphknotenschwellung mit Leukopenie, eine unterschiedlich starke Thrombozytopenie sowie eine leichte Erhöhung der Transaminasen. Gelegentlich beobachten wir aber auch Symptome einer Meningoenzephalitis, wobei eine Pleozytose im Liquor festzustellen ist.

Insbesondere bei Kindern in Endemiegebieten kann sich ein hämorrhagisches Fieber evtl. mit Schocksyndrom entwickeln. Die Krankheit verläuft zuerst wie das übliche Dengue-Fieber, am 4.–5. Krankheitstag, wenn wie beim Gelbfieber nach einem Fieberabfall die zweite Krankheitsphase beginnt, entwickelt sich jedoch eine zunehmende hämorrhagische Diathese (Nasenbluten, Petechien an der Haut etc.) bzw. eine Koagulopathie. Diese kann durch intravasalen Flüssigkeitsverlust schnell in ein Schocksyndrom mit Bradykardie übergehen und Infusionen notwendig machen. Bei Hämatokrit-Messungen ist der

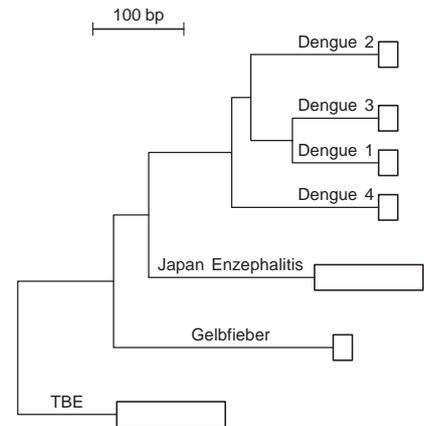


Abb. 1 ▲ Phylogenetischer Baum der wichtigsten human-pathogenen Flaviviren (envelope Genanalyse). Die Variabilität der verschiedenen Isolate eines Virus (Stämme, Topotypen, Quasispecies) ist durch die Breite der Kästen dargestellt

niedrige Ausgangswert der z.T. unterernährten Kinder zu beachten. Bei guter Behandlung sterben nur 1% der Kinder mit hämorrhagischem Fieber, ohne Behandlung können es u.U. 50% sein.

Pathogenese

Bezüglich der Pathogenese sind verschiedene Hypothesen entwickelt worden. Besonders wichtig ist die „enhancement Theorie“. In vitro kann gezeigt werden, daß Dengue-Viren aus einer Zweitinfektion mit nicht neutralisierenden Antikörpern aus einer Erstinfektion Immunkomplexe bilden. Diese Komplexe aus Virus und Antikörper binden an die Fc-Rezeptoren von Monozyten/Makrophagen in Kultur. Dies führt im Vergleich zu Kulturen ohne Antikörperzusatz zu einer stärkeren Virusaufnahme in die Zellen und zu einer verstärkten Virusproduktion. Die In-vitro-Daten werden auch durch epidemiologische Daten untermauert. Hämorrhagische Verläufe werden u.a. bei Zweitinfektionen beobachtet und auf Immunkomplexbildung und „enhancement“ mit nicht-neutralisierenden Antikörpern aus einer Erstinfektion zurückgeführt.

So läßt sich in Endemiegebieten bei Kindern Dengue-hämorrhagisches Fieber bevorzugt auf Zweitinfektionen zurückführen, wobei die heterologen Antikörper gegen eine frühere Dengue-

Serotyp schon vor der Erkrankung nachzuweisen sind. Dagegen stellen sich die klinisch leichter verlaufenden Infektionen als primäre Infektionen dar, Dengue-Antikörper treten dabei erst im Verlauf der Erkrankung auf. Wir konnten kürzlich zeigen, daß bei zwei Touristen in den Serumproben vom ersten bzw. zweiten Krankheitstag sowohl IgG-Antikörper gegen Dengue-Virus als auch besonders hohe Viruskonzentrationen mit der RT-PCR nachzuweisen waren. Offenbar geht auch in vivo eine Zweitinfektion, die durch den Nachweis präformierter heterologer Antikörper diagnostiziert werden kann, mit einer besonders hohen Virämie einher.

Zusätzlich gibt es aber auch Hinweise, daß bestimmte Dengue-Topotypen, insbesondere solche von Dengue 2, besonders schwere und auch das Nervensystem betreffende Infektionen auslösen können. Histologisch wird beim Menschen eine Virusvermehrung im retikuloendothelialen System gefunden. Das Virus vermehrt sich wahrscheinlich auch in Endothelzellen. In der Haut sind perivaskuläre Infiltrate mit mononukleären Zellen nachweisbar.

Über die Natur der Gerinnungsstörung ist viel spekuliert worden. Es finden sich keine engen Korrelationen mit der Produktion bestimmter Chemokine (TNF alpha). Die zerebralen Komplikationen könnten nach neueren Erkenntnissen mit der Apoptose nach Infektion von Nervenzellen in Zusammenhang stehen [3].

Diagnostik

Das Dengue-Virus läßt sich sowohl in *Aedes albopictus*- (C6/36-Klon) Zellen als auch in Verozellen (Affenierte) gut aus frischen Serumproben anzüchten, wenn die Proben noch keine Antikörper enthalten (zwischen dem 1.–4. Krankheitstag). Zuverlässiger ist allerdings die RT-PCR, insbesondere, wenn die Proben längere Lager- oder Versandzeiten hinter sich haben. Mit letzterer Methode wird immer auch gleich der Serotyp bestimmt, was für Personen, die sich durch häufige Reisen mehrfach verschiedenen Dengue-Viren aussetzen, von Bedeutung sein kann [4]. Auf den schwereren Verlauf einer Zweitinfektion wurde be-

reits hingewiesen. Wir führen die RT-PCR im vollautomatischen TaqMan[®]-Gerät durch, was neben der Angabe des Serotyps auch eine Aussage über die Viruslast erlaubt.

IgM-Antikörper gegen Dengue-Virus sind etwa am 4. Krankheitstag nachweisbar. Einen Tag später finden sich meist auch IgG-Antikörper. Auffallend lange dauert die Bildung spezifischer Antikörper nach unseren Beobachtungen, insbesondere bei einer Dengue-Typ-2-Infektion, so daß manchmal zwei bis drei Wochen vergehen können, bevor eine serologische Diagnose möglich ist. Für die Bestimmung von IgM-Antikörpern werden μ -capture Testsysteme verwendet, wir verwenden als Antigen Dengue-Virus aus Gewebekulturüberstand. Die Gewebekulturzellen (Vero) dienen zur Bestimmung von IgG-Antikörpern mit der Immunofluoreszenz. Eine ausschließliche Bestimmung von Dengue IgM-Antikörpern ist zumindest für die Diagnose einer Zweitinfektion nicht ausreichend, da dann häufig keine IgM-Antikörper mehr gebildet werden. Insoweit ist auch ein käuflicher Dengue-Antikörperschnelltest (Panbio) problematisch, da er nach unseren Erfahrungen IgG-Titer erst ab einer Höhe von 1:640 erfaßt.

Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostisch ist an erster Stelle an eine Malaria tropica zu denken. Eine Vielzahl von Tropenviren wie Chikungunya-, Ross-River-, West Nile-, Riftal- und Sandfliegen-Virus können Dengue-artige Krankheitsbilder hervorrufen. Am häufigsten diagnostizieren wir Chikungunya-Virus- und Ross-River-Virusinfektionen bei Dengueverdacht, letztere besonders bei Rückkehrern aus Australien. Zusätzlich in Betracht zu ziehen sind auch Röteln-, Masern-, Influenza- und Parvovirus-Infektionen.

Therapie und Prophylaxe

Eine spezifische antivirale Therapie des Dengue-Fiebers gibt es bislang nicht. Wie bei allen Erkrankungen mit Blutungsneigung ist Acetylsalicylsäure mit Vorsicht zu verabreichen. Beim Dengue-

Hämorrhagischen Fieber kann je nach Hämatokritwert eine Infusionstherapie notwendig werden. Auch Plasmagaben können erforderlich sein. Bei Dengue-Hämorrhagischem Schock werden Hydrokortison und Blutplättchenkonzentrate verabreicht.

„Eine spezifische antivirale Therapie des Dengue-Fiebers gibt es bislang nicht. Auch Impfstoffe stehen noch nicht zur Verfügung.“

Impfstoffe gegen Dengue-Fieber stehen bislang noch nicht zur Verfügung, obwohl schon Sabin 1944 die amerikanischen Rekruten im Pazifik mit einem wohl kaum attenuierten Virus geimpft hat. Ein Problem bei der Dengue-Impfung besteht darin, daß gegen alle Dengue-Serotypen eine Immunität erreicht werden muß, um keine schwere Zweitinfektion zu provozieren. Es werden allerdings verschiedene Tot- und Lebendimpfstoffe (inaktivierte ganze Viren, multivalente DNA-Vakzinen, rekombinante E- oder NS1-Proteinprodukte) [5] geprüft.

Generell sind die üblichen prophylaktischen Maßnahmen gegen Insekten zu beachten. Da *Aedes* auch am Tag aktiv ist, sind Repellentien sicher effektiver als der alleinige Gebrauch von imprägnierten Netzen in der Nacht. Natürlich wäre auch eine Elimination der Brutplätze der Insekten in den Slums der Großstädte hilfreich.

Literatur

1. Pinheiro FP, Corber SJ (1997) **Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas.** *Wld Hlth Statist Quart* 50: 161–169
2. Igarashi A (1997) **Impact of dengue virus infection and its control.** *FEMS Immunol Med Microbiol* 18: 291–300
3. Despres P, Frenkel MP, Ceccaldi PE, Durate-Dos Santos C, Deubel V (1998) **Apoptosis in the mouse central nervous system in response to infection with mouse neurovirulent dengue viruses.** *J Virol* 72: 823–829
4. Schmitz H, Emmerich P, ter Meulen J (1996) **Imported tropical virus infections in Germany.** *Arch Virol [Suppl]* 11: 67–74
5. Chambers TJ, Tsai TF, Pervikov Y, Monath T (1997) **Vaccine development against dengue and Japanese encephalitis: report of a World Health Organization meeting.** *Vaccine* 15 (14): 1494–1502