



# Epidemiologisches Bulletin

6. Juli 2001 / Nr. 27

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Ratgeber Infektionskrankheiten

Im Rahmen dieser Reihe präsentiert das Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien und weiteren Experten im *Epidemiologischen Bulletin* und im Internet (<http://www.rki.de/INFEKT/RATGEBER/RAT.HTM>) zur raschen Orientierung Zusammenstellungen praktisch bedeutsamer Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten. Hinweise auf weitere Informationsquellen und kompetente Ansprechpartner ergänzen das Angebot. Die Beiträge werden regelmäßig aktualisiert (zur Mitwirkung wird aufgefordert).

## 25. Folge: Gelbfieber

### Erreger

Das Gelbfieber-Virus gehört zur Familie der Flaviviridae. Das Virion besitzt einen Durchmesser von 40–50 nm und ist von einer Lipidhülle umgeben. Die Replikation des Virus findet im Zytoplasma der Wirtszellen statt und ist eng mit dem endoplasmatischen Retikulum assoziiert. Die reifen Virionen gelangen an die Zelloberfläche und werden dort durch Exozytose oder Lyse der Zelle ausgeschleust.

In Ost- und Westafrika werden zwei genetisch unterschiedliche Typen (sog. Topotypen), in den Endemiegebieten Amerikas ebenfalls zwei Typen unterschieden, von denen aber seit 1974 nur einer als Verursacher von Ausbrüchen in Erscheinung trat.

### Vorkommen

Gelbfieber tritt in tropischen Gebieten auf beiden Seiten des Atlantiks auf. Die Gelbfieberzone Afrikas erstreckt sich etwa von 15° nördlicher bis 10° südlicher Breite. Dort leben etwa 468 Millionen Menschen. In Südamerika reicht der Gelbfiebergürtel von 20° nördlicher bis 40° südlicher Breite, umfasst neun Länder und einzelne Inseln in der Karibik. Besonders gefährdet sind in dieser Region Bolivien, Brasilien, Ecuador, Kolumbien und Peru.

Weltweit werden pro Jahr etwa 200.000 Erkrankungsfälle und 30.000 Sterbefälle innerhalb der einheimischen Bevölkerung der Endemiegebiete geschätzt. Erkrankungen bei Reisenden sind dank der verfügbaren und für die Endemiegebiete vorgeschriebenen Impfung seltene Ereignisse. In Deutschland trat 1999 eine Gelbfiebererkrankung auf, die tödlich verlief und einen nicht gegen Gelbfieber geimpften Mann betraf, der die Republik Elfenbeinküste bereist hatte.

### Reservoir

Erregerreservoir sind Primaten und Stechmücken, die sich wechselnd infizieren. Nach Infektion einer Mücke bleibt diese infektiös und kann den Erreger über die Eier auf die Nachkommen weitergeben (Stechmückenzyklus). Durch diesen Vorgang kann es zum Überleben der Erreger in Trockenperioden bis zur nächsten Regenzeit kommen.

### Infektionsweg

Eine Übertragung ist nur über Stechmücken der Gattungen *Aedes* und *Haemagogus* (letztere nur in Amerika) möglich. Es werden drei Übertragungszyklen unterschieden:

Diese Woche 27/2001

### Gelbfieber:

Ratgeber Infektionskrankheiten  
25. Folge

### Leptospirose:

Fallberichte zu aus der  
Dominikanischen Republik  
importierten Erkrankungen

### Hämorrhagisches

### Krim-Kongo-Fieber:

- ▶ Ausbruch im Kosovo
- ▶ Übersicht



### 1. Sylvatischer Zyklus (Busch- oder Dschungelgelbfieber)

Die Infektionen spielen sich zwischen Affen und Mücken ab, Menschen werden bei entsprechender Exposition nur sporadisch infiziert.

### 2. Urbaner Zyklus (klassisches oder urbanes Gelbfieber, Stadtgelbfieber)

Er wird in einer menschlichen Population durch infizierte Mücken und als Infektionsquellen dienende Menschen unterhalten und kann in einer empfänglichen Population zu Epidemien führen.

### 3. Intermediärer Zyklus

Er stellt die aus epidemiologischer Sicht gefährliche Verbindung zwischen beiden Zyklen dar und kommt in waldnahen kleinen Siedlungen zustande, in denen Vektoren und Wirte (Menschen und Affen) eng nebeneinander leben.

#### Inkubationszeit

Die Dauer der Inkubation beträgt 3–6 Tage.

#### Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nur im Ausnahmefall durch Blutspenden möglich.

#### Klinische Symptomatik

Der klinische Verlauf kann sehr unterschiedlich sein. Bei einem Teil der Infizierten kommt es zu asymptomatischen Verläufen oder auch zu Erkrankungen mit einer relativ milden Symptomatik (besonders bei Kindern). Die Erkrankung verläuft üblicherweise in **zwei Phasen**:

- ▶ Nach einem akuten Beginn mit Fieber (39–40°C) Schüttelfrost, Myalgien, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Nasenbluten und einer relativen Bradykardie kommt es innerhalb von 3–4 Tagen zu einem Rückgang der klinischen Symptome. Bei der Mehrzahl der Patienten tritt eine Genesung ein.
- ▶ Bei etwa 15% der Erkrankten entwickelt sich innerhalb kurzer Zeit eine sog. **toxische Phase**. Das Fieber steigt bei fallendem Puls (bis 40/min) erneut an und es treten kaffeesatzartiges Bluterbrechen, blutige Durchfälle und Blutungen aus verschiedenen Körperöffnungen, in Organe und in die Haut auf. Durch die Beteiligung der Leber kommt es zum Ikterus, der jedoch meist weniger intensiv ist, als es der Name der Krankheit vermuten lässt. Störungen der Nierenfunktion können von einer Albuminurie bis zur kompletten Anurie reichen. In manchen Fällen treten zentralnervöse Störungen auf, die sich u. a. in Sprachschwierigkeiten, Nystagmus, Bewegungsstörungen, Tremor und Krämpfen äußern können und Ausdruck einer metabolischen Enzephalopathie und eines zerebralen Ödems sind.

Etwa die Hälfte der Patienten mit einer toxischen Phase stirbt, die Gesamtl mortalität des Gelbfiebers beträgt 10–20%. Ein Überstehen der Krankheit, aber auch eine inapparente Infektion führen zu einer lebenslangen Immunität.

#### Diagnostik

Zur Diagnose eines Gelbfiebers ist heute die **RT-PCR** die Methode der Wahl (sie ist in der Regel bereits am ersten Krankheitstag positiv). Ein **direkter Virusnachweis** (am besten aus dem Blut) gelingt meist erst im Verlauf der Erkrankung (3.–8. Fiebertag). **Antikörper der IgM- und IgG-Klassen** können erst 5–10 Tage nach Krankheitsbeginn mit konventionellen immunologischen Verfahren (Immunfluoreszenz, ELISA, HHT, Neutralisationstest) im Serum nachgewiesen werden. Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen andere Flaviviren (Dengueviren, Japanische Enzephalitis, West-Nil-Fieber, FSME) müssen beachtet werden. – Nach 6 bis 12 Monaten verschwinden die IgM-Antikörper wieder. Neutralisierende IgG-Antikörper persistieren lebenslang und schützen vor Reinfektionen.

Im Blutbild sind virustypische Veränderungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie sowie Lympho- und Monozytose nachweisbar. Ab dem 4. Krankheitstag ist eine deutliche Proteinurie typisch. In der 2. Krankheitswoche können die Leberenzymwerte teilweise stark erhöht sein. Gerinnungsstörungen und hohe Konzentrationen von harnpflichtigen Substanzen können auf ein Multiorganversagen hinweisen.

#### Therapie

Eine spezifische Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung, so dass nur symptomatisch behandelt werden kann. Bei schweren Verläufen ist eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich.

#### Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

##### 1. Präventive Maßnahmen

Zur Prophylaxe des Gelbfiebers steht ein sicherer, hoch immunogener und gut verträglicher Impfstoff zur Verfügung. Es handelt sich um einen Lebendimpfstoff, der auf der Basis abgeschwächter und auf Hühnerembryonen vermehrter Viren des 17D-Stammes hergestellt wird, daher sind Kontraindikationen zu beachten (z. B. Lebendimpfstoff nicht bei Immungeschwächten und Schwangeren anwenden, Hühnereiweißallergie beachten). Nach Gabe einer einmaligen Dosis setzt der Impfschutz 7–10 Tage später ein und hält mindestens 10 Jahre an. Ernste Nebenwirkungen sind extrem selten. Bei über 90% der Geimpften lassen sich nach erfolgter Impfung protektive Antikörper nachweisen.

Nach den Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut wird die Impfung für Reisende in Gelbfieberinfektionsgebiete empfohlen. Weiterhin müssen die Impfanforderungen der Ziel- oder Transitländer (tropisches Afrika und Südamerika) beachtet werden. Erforderlich ist eine einmalige Impfung, die in einer gesundheitsbehördlich zugelassenen Gelbfieber-Impfstelle erfolgen muss, das Impfzertifikat erlangt am 10. Tag nach Applikation Gültigkeit. Eine Auffrischimpfung wird in 10-jährigen Intervallen empfohlen.

Allgemeine präventive Maßnahmen bestehen in dem Schutz vor Mückenstichen, z. B. durch geeignete Kleidung,

Moskitonetze und Repellents. Zu beachten ist, dass die übertragenden Spezies der Gattung *Aedes* sowohl tag- als auch nachtaktive sind.

## 2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

Wichtig ist es, bei fieberhaften Erkrankungen und entsprechender Reiseanamnese dieses Krankheitsbild rechtzeitig in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen, um frühzeitig die Diagnose zu stellen. Bei entsprechendem Krankheitsverdacht sollte sofort eine stationäre Einweisung in eine Klinik mit tropenmedizinischen Erfahrungen und der Möglichkeit einer intensivmedizinischen Betreuung erfolgen. Maßnahmen für Kontaktpersonen sind nicht erforderlich.

### Falldefinition für Gesundheitsämter: Gelbfiebervirus (Gelbfieber) – virales hämorrhagisches Fieber

**Klinisches Bild:** Klinisches Bild vereinbar mit Gelbfieber, charakterisiert durch akuten Krankheitsbeginn mit allgemeinen Krankheitszeichen (Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen u. a.), Hepatitis, Albuminurie. Nach kurzer Remission kann die Erkrankung unter dem Bild eines viralen hämorrhagischen Fiebers (hämorrhagische Manifestationen unterschiedlichen Ausmaßes, Multiorganversagen) verlaufen.

#### Labordiagnostischer Nachweis

Positiver Befund mit mindestens einer der nachfolgend aufgeführten Methoden:

- ▶ Virusisolierung,
- ▶ Nukleinsäure-Nachweis (z. B. RT-PCR),
- ▶ IgM-Antikörper-Nachweis (z. B. IFT, keine Frühdiagnose),
- ▶ IgG-Antikörper-Nachweis\* ( $\geq$  vierfacher Titeranstieg in zwei Proben, die im Abstand von ca. 10–14 Tagen entnommen wurden, z. B. NT, IFT),
- ▶ Antigen-Nachweis (z. B. IFT in klinischen Materialien).

\* Bei Antikörper-Nachweis muss ein zeitlicher Zusammenhang zu einer Impfung gegen das Gelbfiebervirus anamnestisch ausgeschlossen sein (z. B. Impfbuchkontrolle).

#### Über zuständige Landesbehörde an das RKI zu übermittelnde Infektion/Erkrankung

##### ▶ Klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankung

Klinisches Bild vereinbar mit Gelbfieber und Nachweis eines epidemiologischen Zusammenhangs mit einer durch labordiagnostischen Nachweis bestätigten Infektion (Inkubationszeit ca. 3–6 Tage).

Epidemiologischer Zusammenhang: gemeinsame Expositionsquelle wie z. B. gleiche Reiseroute in einem Endemiegebiet, wie eine Person mit labordiagnostisch bestätigter Infektion.

##### ▶ Klinisch und durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Erkrankung

Klinisches Bild vereinbar mit Gelbfieber und labordiagnostischer Nachweis.

##### ▶ Durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte asymptomatische Infektion

Labordiagnostischer Nachweis bei fehlendem klinischen Bild.

##### ▶ Nur durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Infektion

Labordiagnostischer Nachweis vorhanden, Angaben zum klinischen Bild nicht ermittelbar (Anmerkung: Impftiter beachten).

**Anmerkung:** Zusätzlich zu der Übermittlungspflicht nach § 11 ist das Auftreten von Gelbfieber vom Gesundheitsamt unverzüglich über die zuständige oberste Landesgesundheitsbehörde gemäß § 12 an das RKI zu übermitteln. Der Begriff »Auftreten« schließt neben der Infektion/Erkrankung und dem Tod auch Verdachtsfälle, definiert als klinisches Bild vereinbar mit Gelbfieber ohne labordiagnostischen Nachweis (Inkubationszeit ca. 3–6 Tage) und ohne den Nachweis eines epidemiologischen Zusammenhangs, ein. Der Erreger ist im tropischen Afrika und in Südamerika (sog. »Gelbfiebergürtel«) verbreitet.

## 3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Die Bekämpfung von Ausbrüchen in Endemiegebieten erfolgt in erster Linie durch Impfungen ungeschützter Personen (Riegelungsimpfungen). Sinnvoll sind ausgedehnte Mückenbekämpfungsmaßnahmen durch Einsatz von Insektiziden zur Vernichtung vorhandener Mückenpopulationen. Sehr wichtig ist eine möglichst rasche Erfassung der ersten Fälle eines Ausbruchs, um mit Impfungen und Mückenbekämpfungsmaßnahmen reagieren zu können.

### Meldepflicht

Entsprechend § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sind Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod an virusbedingtem hämorrhagischem Fieber namentlich durch den Arzt an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Nach § 7 des IfSG besteht eine Meldepflicht für den direkten oder indirekten Nachweis des Gelbfiebervirus. Diese Meldungen werden gemäß § 11 über die zuständigen Landesbehörden an das RKI übermittelt.

Zusätzlich ist das Auftreten einer Erkrankung auch nach § 12 IfSG übermittlungspflichtig. Dies bedeutet, dass – zusätzlich zum Übermittlungsweg nach § 6 und 7 – bestätigte Gelbfiebererkrankungen vom Gesundheitsamt aus unverzüglich an die zuständige oberste Gesundheitsbehörde und von dort unverzüglich an das Robert Koch-Institut zu übermitteln sind, welches dann die Informationen an die WHO weitergibt.

### Beratung und Spezialdiagnostik: Konsiliarlaboratorium für tropische Virusinfektionen

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin  
Leitung: Herr Prof. Dr. Herbert Schmitz  
Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg  
Tel.: 040.42818-460  
Fax: 040.42818-400

### Ausgewählte Informationsquellen:

1. Tropenmedizin in Klinik und Praxis: 164 Tabellen/hrsg. von Werner Lang und Thomas Löscher. Mit Beitr. von M. Alexander. – 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. – Stuttgart; New York; Thieme 2000, S. 349–355
2. Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag H-G (Hrsg.): Lexikon der Infektionskrankheiten. Springer-Verlag, 1997, S. 214–217
3. Mandell GL, Bennett J E, Dolin R (Hrsg.): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Inc 1995, S. 1465–1474
4. Chin J (ed.): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association, 2000, S. 553–558
5. Teichmann D, Grobusch M.P, Wesselmann H, Temmesfeld-Wollbrück B, Breuer Th, Dietel M, Emmerich P, Schmitz H, Suttrop N: A haemorrhagic fever from the Côte d'Ivoire. Lancet 1999; 354: 168
6. RKI: Gelbfieber: Übersicht; Bericht über eine importierte Erkrankung. Epid Bull 1999; 32: 235–239
7. RKI: Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Januar 2000. Epid Bull 2000; 2: 9–20
8. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2000; 43: 845–869. Springer-Verlag, 2000 (im Internet: <http://www.rki.de>)
9. WHO: Yellow Fever. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact100.html>
10. CDC: Yellow Fever – Disease and Vaccine. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/yellowf.htm>

**Hinweise** zur Reihe »Ratgeber Infektionskrankheiten« nimmt für alle an der Erarbeitung Beteiligten entgegen:

Frau Dr. G. Laude, Robert Koch-Institut, Fachgebiet 23 »Infektionsepidemiologie«, Stresemannstr. 90–102, 10963 Berlin; Tel.: 01888.754–3312, Fax: 01888.754–3533, E-Mail: [laudeg@rki.de](mailto:laudeg@rki.de).

## Leptospirose als importierte Erkrankung aus der Dominikanischen Republik

*Leptospirose ist eine weltweit verbreitete Zoonose, verursacht durch bakterielle Erreger der Spezies *Leptospira interrogans* (2000 Serovare, 23 Serogruppen). Die Infektion von Menschen erfolgt durch Kontakt mit Böden, Gegenständen oder Wasser, die durch Urin infizierter Säugetiere, überwiegend Nagetiere, kontaminiert sind.<sup>1</sup> Als besonderes Infektionsrisiko gelten bestimmte berufliche Tätigkeiten z. B. in Abwasser- und Kläranlagen und verschiedene Outdoor-Aktivitäten wie z. B. Dschungeltouren, Kanufahren auf oder Schwimmen in kontaminierten Gewässern.<sup>2</sup>*

*Innerhalb von drei Monaten wurde unabhängig voneinander bei drei Patienten in einer Berliner Infektionsklinik eine Leptospirose diagnostiziert und behandelt. Gemeinsames Merkmal war die Infektion in der Dominikanischen Republik:*

1. Im Dezember 2000 wurde ein 60 Jahre alter Mann mit einer akut aufgetretenen Erkrankung mit hohem Fieber, Abgeschlagenheit und Muskelschmerzen in die Klinik aufgenommen. Er war drei Tage vorher von einem dreiwöchigen Urlaub in einer Hotelanlage nahe Puerto Plata zurückgekehrt. Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich eine mäßig ausgeprägte hepatische, renale und pulmonale Beteiligung. Sämtliche Blutkulturen blieben steril. Die in einer vor der Entlassung abgenommenen Blutprobe nachgewiesenen Antikörper gegen Bakterien der Gattung *Leptospira* (ELISA: IgG 28,6 U/ml) sprachen für eine Leptospirose. Malaria, Denguefieber, Brucellose, Rickettsiose, Hantavirus-Infektion und andere differenzialdiagnostisch in Betracht gezogene Infektionen konnten ausgeschlossen werden. Der Patient erholte sich unter der Therapie mit Co-Amoxiclav binnen weniger Tage vollständig. Anhaltspunkte für eine Leptospiren-Exposition konnten nicht identifiziert werden.

2. Im April 2001 kehrte eine 25 Jahre alte, aus der Dominikanischen Republik gebürtige, aber seit Jahren in Deutschland lebende Frau von einem dreiwöchigen Verwandtenbesuch in der Heimat zurück nach Berlin. Neun Tage später erkrankte sie akut mit heftigen Arthralgien, Myalgien, initial wässrigen Durchfällen und einer febrilen Continua. Der Zustand der Patientin verschlechterte sich rasch; es entwickelten sich ein Perikarderguss, eine hepatische Beteiligung und eine Rhabdomyolyse mit konsekutivem akutem Nierenversagen. Alle Blutkulturen blieben steril. Der Nachweis von Antikörpern gegen *Leptospira* gelang nach wenigen Tagen (ELISA: IgM 34,5 U/ml). Andere mögliche als Haupt- oder Nebendiagnose in Frage kommenden Infektionskrankheiten (u. a. Malaria, Denguefieber, Virushepatitis, Brucellose) konnten ausgeschlossen werden. Die Patientin erholte sich nach Einleiten einer intensivmedizinischen Behandlung und der Chemotherapie mit Co-Amoxiclav nur langsam. Auch bei ihr konnten spezielle Risikofaktoren nicht benannt werden.

3. Im Mai 2001 wurde eine 39 Jahre alte Patientin am Tag nach der Rückkehr von einem dreiwöchigen Urlaub in einem Touristenort nahe Santo Domingo mit einem akuten

polysymptomatischen Krankheitsbild zur stationären Behandlung aufgenommen. Es bestanden eine hochfebrile Continua, Cephalgien, Myalgien und ein diffuser abdominal- und Flankenschmerz sowie zu Beginn auch wässrige Diarrhöen. Während der folgenden Tage entwickelte sie einen Subileus mit milder renaler Beteiligung. Die Blutkulturen blieben steril. Nach einer Woche gelang der Nachweis von Anti-*Leptospira*-Antikörpern (ELISA: IgM 41,0 U/ml). Malaria, Denguefieber, Rickettsiose und andere differenzialdiagnostisch relevante Infektionen wurden ausgeschlossen. Die Patientin erholte sich unter der Therapie mit Co-Amoxiclav binnen weniger Tage vollständig. Auch in diesem Fall konnten spezielle Risikofaktoren nicht identifiziert werden.

In allen drei Fällen wird retrospektiv eine serologische Genotypisierung angestrebt, deren Ergebnis noch nicht vorliegt.

Für diese Fallberichte danken wir Herrn Dr. M. Grobusch, Medizinische Klinik (Infektiologie), Charité, Humboldt-Universität Berlin (E-Mail: martin.grobusch@charite.de)

1. Farr RW: Leptospirosis. CID 1995; 1–8

2. Teichmann D, Göbels K, Simon J, Grobusch MP, Suttrop N: A severe case of leptospirosis acquired during an iron man contest. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2001; 20: 137–138

### Kommentar:

Die Leptospirose ist in unseren Breiten gegenwärtig keine häufige Erkrankung. In Deutschland wurden in den letzten Jahren 20–45 Erkrankungsfälle pro Jahr gemeldet. Allerdings ist die tatsächliche Zahl höher zu veranschlagen, da nicht alle Erkrankungen als solche diagnostiziert und nicht alle diagnostizierten Fälle gemeldet werden. Gebiete mit erhöhtem Vorkommen sind tropische und subtropische Länder, aber auch gemäßigte, feuchte Klimazonen in Europa.

Die drei in Berlin beobachteten Leptospirose-Erkrankungen erinnern daran, dass diese Infektionen auftreten und ernste Erkrankungen auslösen können, dass sie aber vor allem eine reisemedizinische Relevanz besitzen. Dass alle drei Patienten aus der Dominikanischen Republik kamen, sagt lediglich aus, dass auch dort Infektionsmöglichkeiten bestehen. Ungewöhnlich ist, dass keinerlei Hinweise auf eine Exposition eruiert werden konnten. Der indirekte Tierkontakt über kontaminiertes Wasser, kontaminierten Boden u. a. bleibt häufig unbemerkt. Mögliche Eintrittspforten sind auch nur geringfügig verletzte Haut und die Schleimhäute im Gesichtsbereich. Bei akuten fieberhaften Krankheitserscheinungen mit einer Beteiligung innerer Organe im Zusammenhang mit einer Auslandsreise ist das differenzialdiagnostische Erwägen einer Leptospirose wichtig, weil es eine gezielte antibiotische Therapie besonders in der ersten Phase dieser potenziell gefährlichen Krankheit ermöglicht.

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) besteht gemäß § 7 beim direkten oder indirekten Nachweis von *Leptospira interrogans* im Zusammenhang mit einer akuten Infektion eine Meldepflicht für Laborleiter. Die bisherige Meldepflicht für behandelnde Ärzte entfällt.

## Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber im Kosovo

Seit dem 18. Mai 2001 entwickelte sich ein Ausbruch von hämorrhagischem Krim-Kongo-Fieber im Südwesten des Kosovo (Djakovica, Gjakove, Orahovac/Rahovec, Malisevo/Malisheve). Der Ausbruch wurde von der WHO am 8. Juni 2001 bestätigt, nachdem das WHO Collaborating Centre für Arboviren und hämorrhagische Fieber in Lubljana, Slowenien, die Diagnose durch virologische Untersuchungen (PCR, Nachweis von IgM-Antikörpern) gesichert hatte.

Bis zum 26.06.01 wurden 69 Verdachtsfälle erfasst, von denen 18 bestätigt wurden (15 durch Labordiagnostik, 3 klinisch-epidemiologisch). Bisher sind vier der Erkrankten an der Krankheit gestorben. Die meisten primären Fälle haben sich in einer Region ereignet, in der Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber auch schon seit 1954 beobachtet wurde; der bisher größte Ausbruch ereignete sich 1995 (65 bestätigte Fälle, 19 Sterbefälle). Während der Jahreszeit, in der die infizierten Zecken aktiv sind – vom Sommer bis zum

Herbst –, ist mit einer fortbestehenden Infektionsgefährdung in diesem Gebiet zu rechnen. Durch die zuständigen Gesundheitsbehörden sowie das Institut für Public Health in Pristina wurde eine weitere Untersuchung und Bekämpfung des Ausbruchs sowie präventive Maßnahmen eingeleitet. Unterstützung in der ersten Phase gaben ein Kliniker mit spezieller Erfahrung aus Manchester, ein Experte der WHO sowie die Vertretung der WHO in Pristina.

Der Ausbruch begründet nach Auffassung der WHO keine Reisebeschränkungen in den Kosovo. Die gegenwärtig in der Region stationierten Kräfte der Bundeswehr sind nicht betroffen.

**Quellen:** 1. WHO Regional Office for Europe: CD Update v. 12.06.01. 2. Outbreak of Crimean Congo hemorrhagic fever in Kosovo. Eurosurveillance Weekly 2001; 5: 14.06.01. 3. Outbreak of Crimean Congo hemorrhagic fever in Kosovo – Update. Eurosurveillance Weekly 2001; 5: 21.06.01.

### Übersicht: Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber

**Erreger:** 1956 wurde im früheren Belgisch-Kongo (Zaire) ein Virus isoliert, das, wie Untersuchungen 1969 zeigten, mit dem Erreger des bereits länger bekannten hämorrhagischen Krim-Fiebers identisch war. Seither wird das Virus als Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber-Virus (CCHFV) bezeichnet. CCHFV gehört zum Genus Nairovirus der Bunyaviridae.

**Vorkommen:** Die Krankheit ist im zentralasiatischen Raum bereits seit mehreren Jahrhunderten bekannt. Heute sind Reservoirs des CCHFV im südöstlichen Europa, Asien, dem Mittleren Osten und Afrika zu verzeichnen.

**Reservoir und Übertragung:** Tierisches Reservoir von CCHFV sind pflanzenfressende Haus- und Wildtiere (Rinder, Schafe, Ziegen, Kamele, Hasen). Bei den meisten Tieren verläuft die Infektion asymptomatisch. Vektoren sind Zecken der Familie Hyalomma, die vorwiegend Säugetiere befallen. Das Virus kann unter natürlichen Bedingungen durch den Stich dieser Zecken auch auf den Menschen übertragen werden. Daher ereignen sich diese Infektionen meist nur durch engen, in der Regel berufsbedingten Kontakt mit zeckenbefallenen Tieren (Landwirtschaft, Tierzucht, Schlachten oder Fleischverarbeitung). – Im Umfeld erkrankter Menschen, also im Krankenhaus oder engen Familienkreis, kann das Virus durch ungeschützten Kontakt zu infektiösem Blut, Urin oder Stuhl übertragen werden.

**Inkubationszeit:** Die Inkubationszeit weist Unterschiede auf und scheint von der Infektionsdosis abzuhängen. Nach dem Zeckenstich beträgt sie 3–9 (–12) Tage, bei nosokomialer Übertragung kann sie kürzer sein.

**Klinik:** Die Erkrankung beginnt mit abrupt einsetzendem Fieber, Schüttelfrost, allgemeinem Krankheitsgefühl, Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Glieder- und Muskelschmerzen. Es folgen Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchbeschwerden und andere Symptome. Das Fieber kann gleichbleibend oder auch biphasisch verlaufen. Hämorrhagische Verlaufsformen werden nur in einem Teil der Fälle beobachtet, dieser Anteil hängt möglicherweise von der unterschiedlichen Virulenz der Stämme ab. Hämorrhagische Symptome zeigen sich, wenn sie auftreten, ab dem 3. Krankheitstag. Um den 4. und 5. Erkrankungstag können dann schwere Hämorrhagien mit Darmlutungen, Hämatemesis, Hämaturie, Ekchymosen und weiteren Erscheinungsformen einer hämorrhagischen Diathese auftreten. Die beobachtete Letalität liegt zwischen 2 und 50%. – Bei mehreren Passagen von Mensch zu Mensch nimmt die Virulenz des Erregers deutlich ab. In Endemiegebieten sind auch seropositive Personen ohne Krankheitsvorgeschichte entdeckt worden. Bei Rückkehrern aus dem Kosovo ist differenzialdiagnostisch auch an Hanta-Fieber zu denken.

**Diagnostik:** Der **Erregernachweis** ist mittels Virusisolierung in Zellkultur (Vero-E6-Zellen) möglich. Die Identifizierung erfolgt üblicherweise mittels indirekter Immunfluoreszenz (IFT) mit CCHFV-Antiserum. Eine weitere Nachweismethode ist die intrazerebrale Inokulation in Mäuse mit anschließendem IFT. Als weitere Methode wurde inzwischen die geschachtelte Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR) etabliert. Als Untersuchungsmaterial für die RT-PCR ist Serum geeignet. Die RT-PCR erlaubt eine schnelle Bestätigung eines eventuellen klinischen Verdachts.

Der **Antikörpernachweis** spielt meist in der Akutphase der Erkrankung keine Rolle und ist lediglich für epidemiologische Zwecke von Bedeutung. Keiner der Antikörpernachweistests ist bisher kommerziell erhältlich. Die einzigen Laboratorien, die routinemäßig serologische Untersuchungen durchführen, sind die WHO Referenzzentren für hämorrhagische Fieber.

**Therapie:** Die Therapie der CCHFV-Infektion erfolgt mit dem Nukleosid-analogon Ribavirin, das sich sowohl in intravenöser als auch oraler Applikation unmittelbar nach Erkrankungsbeginn als wirksam erwiesen hat (in Deutschland bisher nicht zugelassen). Eine rasche Diagnose ist von großer Bedeutung für den Behandlungserfolg. Neben der antiviralen Therapie erfolgt die weitere Behandlung der CCHFV-Infektion symptomatisch.

**Maßnahmen:** Reisende in CCHFV-Endemiegebieten sollten Kontakte mit Zecken meiden (Vorsicht bei Tierkontakten, Kleidung, ggf. Repellents). – Das Risiko einer Infektion für Reisende ist jedoch als sehr gering einzuschätzen. Bei der Behandlung von CCHFV-Erkrankten sind die krankenhaushygienischen Grundsätze zur Vermeidung von Kontaktinfektionen zu beachten (Behandlung im Einzelzimmer, Tragen von Handschuhen und Schutzkitteln, spezielle Entsorgung von Ausscheidungen und kontaminierter Materialien etc.).

Gemäß Infektionsschutzgesetz gehören virusbedingte hämorrhagische Fieber zu den meldepflichtigen Krankheiten. So sind der Verdacht auf sowie die Erkrankung und der Tod an hämorrhagischem Krim-Kongo-Fieber unverzüglich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden.

### Informationsangebote:

1. T. Schwarz: Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber – Epidemiologie, Klinik, Diagnostik. In: Mikrobiologie 1997; 6: 164-166
2. Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber. In: Steckbriefe seltener und importierter Virusinfektionen – Informationsschrift des Robert Koch-Institutes, 1998
3. Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber. In: Tropen- und Reisemedizin, Hrsg.: Prof. Dr. J. Knobloch. Gustav Fischer Verlag, Jena 1996
4. CDC: Management of Patients with Suspected Viral Hemorrhagic Fever – United States. MMWR 1995; 44: 475-479