

Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. Franz X. Heinz
Redaktion: Prof. Dr. H. Holzmann, Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp
Department f. Virologie d. Med. Universität Wien
1095 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

virologie

Update Gelbfieber

Nicole Perkmann-Nagele und Heidemarie Holzmann

Die Sommerzeit ist auch beliebte Reisezeit, und deshalb möchten wir uns in dieser Ausgabe der Virusepidemiologischen Information mit dem Gelbfieber beschäftigen.

In den letzten Jahrzehnten ist die Anzahl der Gelbfieberinfektionen angestiegen. Laut Schätzungen der WHO erkranken weltweit pro Jahr etwa 200 000 Menschen an Gelbfieber, wovon etwa 30 000 Menschen sterben. Vor allem in Afrika kommt es immer wieder zu Ausbrüchen. So zuletzt von Oktober 2010 bis Februar 2011 im Norden von Uganda mit mindestens 226 Erkrankungsfällen und 56 Todesfällen, nachdem dort über 40 Jahre lang kein Gelbfieberfall mehr verzeichnet worden war. Dieser Ausbruch zeigt damit, dass auch in Endemiegebieten, in denen lange kein Gelbfieber mehr aufgetreten ist, nach wie vor ein Infektionsrisiko besteht. Zudem wurden im heurigen Jahr Gelbfieberfälle an der Elfenbeinküste und in Sierra Leone registriert.

Für Reisende in Endemiegebiete besteht die Gefahr, sich mit dieser potentiell tödlichen Erkrankung zu infizieren. Dank der Gelbfieberimpfung treten jedoch nur sehr selten Krankheitsfälle bei Reiserückkehrern auf.

Gelbfieber ist eine ursprünglich auf dem afrikanischen Kontinent beheimatete Krankheit, die durch Handels- und Sklavenschiffe nach Amerika eingeschleppt wurde. Insgesamt leben über 900 Millionen Menschen in Endemiegebieten und sind somit dem Risiko dieses hämorrhagischen Fiebers ausgesetzt. In Afrika liegt die Gelbfieberzone vor allem südlich der Sahara und umfasst 33 Länder; in Mittel- und Südamerika erstreckt sich der Gelbfiebergürtel über zehn Länder und einzelne Inseln in der Karibik. Besonders gefährdet sind in dieser Region Bolivien, Brasilien, Ecuador, Kolumbien, Peru und Venezuela (siehe Abbildung 1a und 1b). In Asien hingegen kommt dieses Virus nicht vor, obwohl empfängliche Affenpopulationen und Überträgermücken existieren. Mit der verpflichtenden Gelbfieberimpfung für alle Reisenden, die von

Gelbfieberendemiegebieten kommend in asiatische Länder einreisen möchten, wird versucht, die Einschleppung von Gelbfieber in diese Gebiete zu verhindern.

Das Gelbfiebervirus, ein RNA-Virus, gehört zur Familie der Flaviviren, zu der auch die Erreger der FSME, der Japanischen Encephalitis und die Dengue-Viren zählen. Es wird durch Stechmücken der Gattungen *Aedes*, *Haemagogus* und *Sabethes* (in Südamerika) übertragen. Die Stechmücken können nicht nur Menschen und Affen infizieren, sondern das Virus auch vertikal über die Eier an ihre Nachkommen weitergeben, wodurch das Virus auch lange Trockenperioden überstehen kann. Das Virus zirkuliert im sogenannten sylvatischen Zyklus zwischen Stechmücken und wildlebenden Primatenpopulationen im tropischen Dschungel. Im Gegensatz zu den Affen in Südamerika werden die afrikanischen Affen nur sehr selten krank, was für eine evolutionäre Anpassung von Virus und Wirt spricht. Nur vereinzelt gelangt ein Mensch, meist Waldarbeiter, in diesen sylvatischen Kreislauf und wird infiziert. Diese sporadischen Fälle werden auch als Dschungel- oder Buschgelbfieber bezeichnet. Breitet sich das Virus jedoch in dichter besiedelte Gebiete oder Städte aus, kann sich ein Übertragungszyklus entwickeln, der ausschließlich auf *Aedes aegypti* als Vektor und dem Menschen als virämischem Wirt beruht. Wenn sich ein solcher urbaner Zyklus etabliert, kommt es zum sogenannten urbanen Gelbfieber, und bei entsprechender Dichte von Vektoren und nicht-immunen Menschen können auf diese Weise Epidemien entstehen.

Nach der Übertragung vermehrt sich das Virus in den regionalen Lymphknoten und gelangt im Rahmen der Virämie in unterschiedliche Organe, wobei das Leberparenchym ein wichtiges Zielorgan darstellt, das durch die Virusinfektion direkt geschädigt wird.

Die Inkubationszeit beträgt 3-6 Tage und der klinische Verlauf kann sehr unterschiedlich sein, vor allem bei den Bewohnern der Endemiegebiete verlaufen viele Gelbfieberinfektionen asymptomatisch oder mit nur milder Symptomatik. Das höchste Erkrankungsrisiko haben nicht immune Kinder und junge Erwachsene, wobei Männer etwa doppelt so häufig erkranken wie Frauen. Typischerweise verläuft die Erkrankung biphasisch. Zu Beginn kommt es zu plötzlich einsetzendem hohem Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskel- und Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit sowie Übelkeit, Erbrechen und Gelbfärbung der Skleren. Bei der Mehrheit der Erkrankungsfälle kommt es anschließend zur Genesung. Etwa 15% der Patienten entwickeln jedoch nach einem Intervall mit kurzfristiger, etwa 24h andauernder Besserung ein schweres Krankheitsbild

mit neuerlichem Fieberanstieg bei gleichzeitig fallendem Puls (Faget-Zeichen), Ikterus, Bauchschmerzen und Blutungen der Nasen- und Mundschleimhaut sowie der Augenbindehäute und des Magen-Darm-Traktes mit Hämatemesis und Melaena. Des Weiteren können Störungen der Nierenfunktion und zentralnervöse Störungen mit Tremor und Krämpfen auftreten. Etwa die Hälfte der Patienten, die sich in dieser toxischen Phase befinden, versterben 10-14 Tage nach Krankheitsbeginn an den Folgen des hämorrhagischen Schocks. Die Gesamletalität des Gelbfiebers liegt zwischen 10-20%, bei Ausheilung hinterlässt es eine lebenslange Immunität.

Im ersten Krankheitsstadium beruht die Diagnostik auf dem direkten Virusnachweis (PCR oder Virusisolierung), erst ca. 1 Woche nach Krankheitsbeginn lassen sich spezifische Antikörper serologisch nachweisen, jedoch können vorhandene Kreuzreaktionen von Antikörpern gegen andere Flaviviren die Diagnostik erschweren.

Eine spezifische Therapie gegen Gelbfieber existiert bisher nicht, so dass ausschließlich symptomatisch behandelt werden kann. Deshalb ist eine schützende Impfung besonders wichtig.

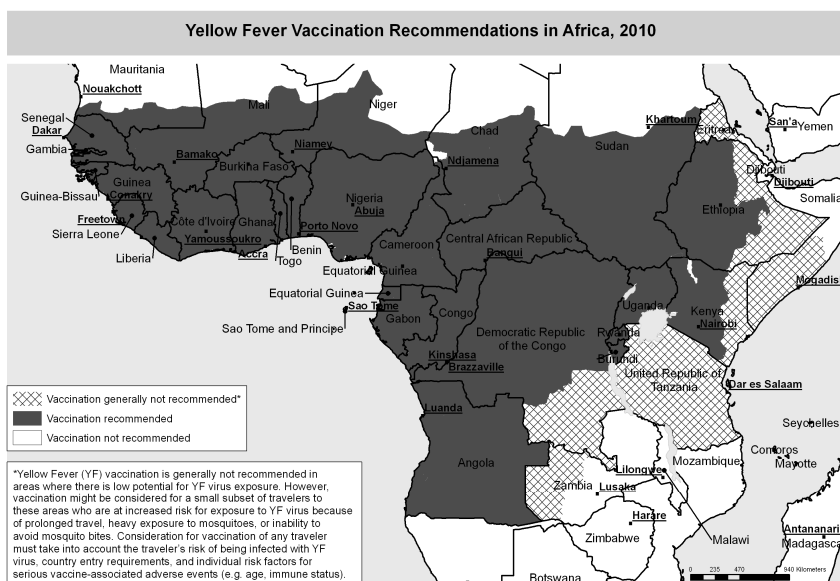
Zur Prophylaxe des Gelbfiebers steht ein sicherer und sehr effektiver Lebendimpfstoff (Stamm 17D) zur Verfügung, der auf Hühnerembryonen gezüchtet wird und bei über 95% der Geimpften innerhalb von 10 Tagen zu einem Impfschutz führt. Die im internationalen Reiseverkehr anerkannte Schutzdauer beträgt 10 Jahre, wahrscheinlich ist der Schutz deutlich länger. Die Gelbfieberimpfung ist im Allgemeinen gut verträglich und wird Reisenden in die Endemiegebiete dringend empfohlen. Bei Personen ab 60 Jahren und Personen nach Thymektomie ist jedoch aufgrund eines erhöhten Risikos für eine sehr seltene, aber schwere Nebenwirkung, die sogenannte vakzine-assoziierte neurotrophe oder viszerotrophe Erkrankung, eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung zu beachten. Die Impfung ist bei Kindern unter 9 Monaten, Schwangeren und Immunsupprimierten kontraindiziert. Ebenso darf der Impfstoff aufgrund der Herstellungsmethode bei einer bestehenden Hühnereiweißallergie nicht verabreicht werden. Ein neuer, in Verozellen gezüchteter, inaktivierter Gelbfieber-Ganzvirusimpfstoff befindet sich derzeit in einer frühen Phase der Entwicklung (Monath TP et al. *N Engl J Med* 2011 Apr 7; 364:1326).

Um einer Epidemie wirksam vorzubeugen, sollte ein Land laut Angaben der WHO eine Durchimpfungsrate von mindestens 60-80% aufweisen. Da dies allerdings in den

endemischen Gebieten meist nicht erreicht wird, ist die Gelbfieber-Überwachung von besonderer Wichtigkeit, um bei einem Ausbruch sofort ein Impfprogramm starten zu können. Zudem ist in den betroffenen Ländern die Kontrolle, beziehungsweise die Eliminierung der Vektoren, speziell von *Aedes aegypti*, ein wichtiges Instrument zur Bekämpfung des urbanen Gelbfiebers.

Nach wie vor ist Gelbfieber für Reisende in Endemiegebiete von Afrika und Mittel- und Südamerika eine ernstzunehmende Erkrankung, und auch wenn die Infektionsgefahr eher gering scheint, stellt die Gelbfieberimpfung bei fehlenden Kontraindikationen im Hinblick auf die Unbehandelbarkeit und den eventuell tödlichen Krankheitsverlauf eine wichtige Prophylaxe dar.

Gelbfieberendemiegebiete mit Impfempfehlungen laut WHO
Abb. 1a Afrika



Quelle:

http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/ITH_YF_vaccination_africa.png

Abb. 1b Mittel und Südamerika



Quelle:

http://gamapservr.who.int/mapLibrary/Files/Maps/ITH_YF_vaccination_americas.png