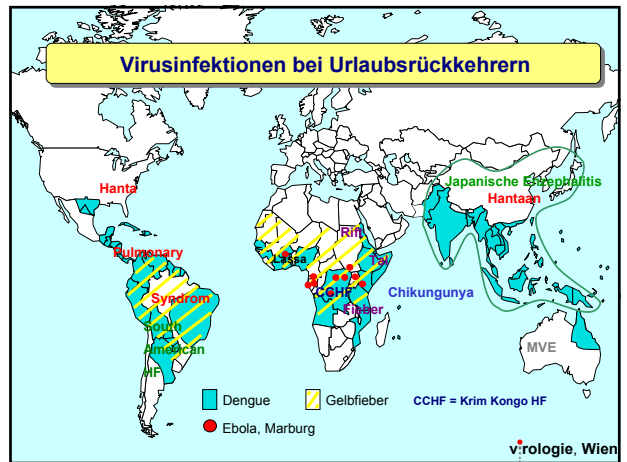


Virusinfektionen bei Urlaubsrückkehrern

Stephan Aberle
 Klinisches Institut für Virologie
 Medizinische Universität Wien



ÖGTP-Fortbildung 30.1.2007



Fieber bei Urlaubsrückkehrern

- Malaria 25%
- Dengue Fieber 8-13%
- Ungeklärtes Fieber 6-16%
- Influenza
- Hepatitis A
- HIV
- Epstein Barr Virus
- Hepatitis E
- Tollwut
- Chikungunya
- Hantavirus
- Pappataci-Fieber

O'Brien et al. CID 2001; 33:603-9
 Stienlauf et al. J Travel Med 2005; 12:136-41



Dengue Fieber



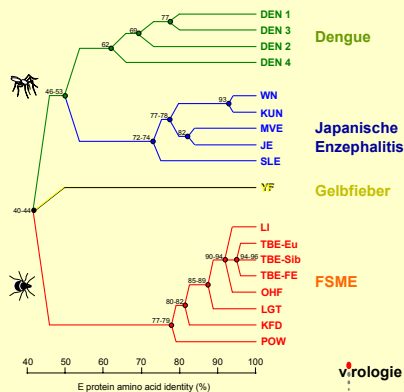
„Die bedeutendste durch Stechmücken übertragene Erkrankung des Menschen“

(CDC 2005)

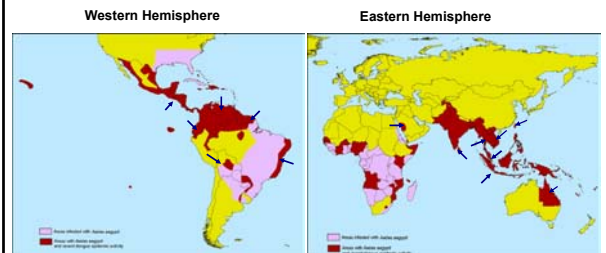
- >2.5 Milliarden Menschen leben in Risikogebieten
- 100 Millionen Fälle/Jahr von Dengue Fieber
 - 500.000 Fälle/Jahr von Dengue Hämorrhagischem Fieber und/oder Dengue Shock Syndrom
- 25.000 Todesfälle/Jahr



Phylogenetic Relationships of Flaviviruses



Verbreitung von Dengue



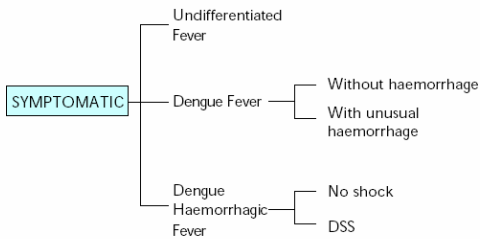
↑ Dengue Fieber 2006

CDC



Manifestation der Dengue Virusinfektion

ASYMPTOMATIC



WHO

virologie

Dengue Fieber

- **Inkubation:** 4 - 7 Tage max. 14 Tage
- **Klinik:** Fieber 5-7 Tage
 - Kopfschmerz
 - retro-orbitaler Schmerz
 - Myalgien/Arthralgien
 - Übelkeit/Erbrechen
 - Ausschlag
 - hämorrhagische Manifestationen
- **Labor:** Leukopenie, (milde) Thrombopenie

virologie

Dengue hämorrhagisches Fieber (DHF)

Definition laut WHO

DHF: 3-6 Tage nach Krankheitsbeginn

- Kriterien:
- akutes Fieber bzw. rezent akutes Fieber
 - hämorrhagische Manifestationen
 - Thrombozytopenie (<100.000/mm³)
 - Anzeichen eines Plasmaverlusts:
 - Hämatokritkonzentration >20%
 - Pleura- oder andere Ergüsse
 - Hypoalbuminämie / Hypoproteinämie

Schwerste Erkrankungsform: DENGUE SHOCK-SYNDROM (DSS)

Letalität: 10% bei Flüssigkeitssubstitution; Letalität <1%

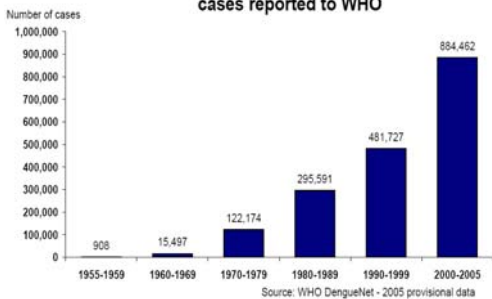
virologie

Risikofaktoren des DHF, DSS

- Prä-existierende Dengue Antikörper (anderer Serotyp)
 - Vorangegangene Infektion
 - Mütterliche Antikörper
- **Immun-Enhancement Phänomen:**
 - Anzahl infizierter Zielzellen ↑ Virusreplikation ↑
- **Virulenzunterschiede**
 - Dengue Serotyp 2 (Südostasiatischer Genotyp)
- Genetischer Hintergrund
- Alter

virologie

Average annual number of DF/DHF cases reported to WHO



virologie

Global distribution of dengue virus serotypes, 1970



Global distribution of dengue virus serotypes, 2004



Mackenzie et al., Nature Medicine 2004

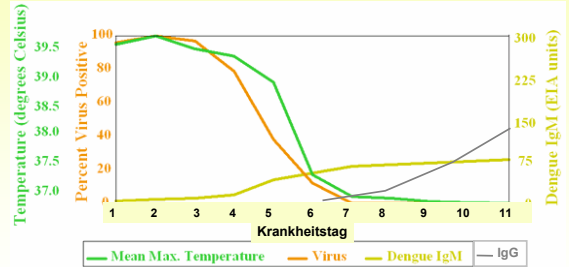
virologie

Punkte zum DHF

- Dengue Fieber + Hämorrhagien ≠ DHF
- Schlechte Behandlung von Dengue Fieber führt nicht zu DHF
- DHF ist keine Kinderkrankheit
- Alle sozialen Gruppen sind betroffen
- Reisende haben ein niedriges Risiko Selbst nach einer Dengue Infektion

CDC

Dengue Infektionsverlauf



Adapted from Figure 1 in Vaughn et al., J Infect Dis, 1997; 176:322-30.

Dengue Fieber Diagnostik

- Krankheitsbeginn innerhalb 14 d nach Exposition
- Maximal 14 d Fieber
- spezifische Virusdiagnostik:
 - Direkter Virusnachweis:** VIS / PCR (<5 Tage, bei Fieber)
 - Antikörper Nachweis:**
 - IgM-Antikörper am 6. KHT zu 90% positiv
 - IgG-Antikörper ab 7.-10. KHT

„Sekundäre Infektion“

bei Dengue Virusinfektion nach vorangegangener
Flavivirus-Infektion oder Impfung (FSME, JB, GF)
Hohe IgG-Ak-Titer schon in der akuten Phase
IgM-Ak schwach positiv

virologie

Dengue Fieber Diagnostik

Diagnostik am Institut für Virologie, MUW

- Real Time PCR: Nachweis Dengue 1-4
- IgM Antikörper μ -capture ELISA
- IgG Antikörper ELISA
- Hämagglutinationshemmtest (HHT)
 - Dengue Virus 2 HHT 1:20
 - Dengue Virus 4 HHT 1:20
 - erfasst IgG und IgM Antikörper
 - HHT-Kosten werden von der Krankenkasse übernommen

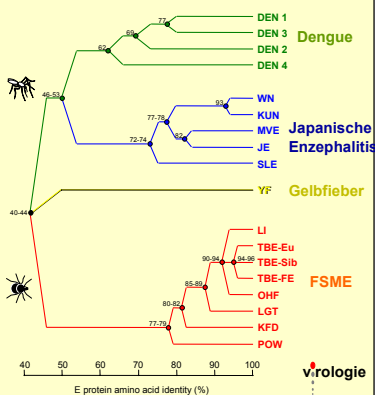
virologie

Kreuzreaktive IgG Antikörper zwischen Flaviviren

Dengue HHT
 $\leq 1:320$
kann normal sein

 $1:640$ erhöht

 $\geq 1:1280$
Wahrscheinlich
Flavivirus-Infektion



virologie

Dengue Fieber IgM Tests

keine Kreuzreaktivität zwischen Flaviviren
aber
unspezifische Reaktionen

- Wichmann et al. BMC Infectious Diseases 2006, 6:120
Untersuchung zur Dengue IgM unspez. Reaktion

N = 2 259 Urlaubsrückkehrern: 1 091 Fieber
1 168 Diarrhoe ohne Fieber

	127 Dengue IgM positive	richtig +	falsch +
Insgesamt	50%	50%	
Diarrhoe	30%	70%	
Fieber	70%	30%	

virologie

Dengue Fieber: Befundkonstellationen

- Gesicherte rezente Dengue Infektion
 - PCR positiv
 - 4-facher Titeranstieg + IgM positive
 - HHT $\geq 1:1280$
- Wahrscheinliche rezente Dengue Infektion
 - 4-facher Titeranstieg + keine IgM Untersuchung
 - HHT $\geq 1:1280$
 - IgM positive

Dengue Fieber – Fälle in Österreich 2002-2006

- Gesamt 164 diagnostizierte Dengue Fälle

	Österreich	Deutschland
2002	34	218
2003	23	131
2004	33	121
2005	38	144
2006	36	170

Dengue Fieber – Fälle in Österreich 2002-2006

- Gesamt 164 diagnostizierte Dengue Fälle
- Geschlecht: männlich 94 (57%), weiblich 70 (43%)
- Alter: \bar{x} 38 Jahre, (von 2,4,5,13 und 18-68 Jahre)
- Einsender:

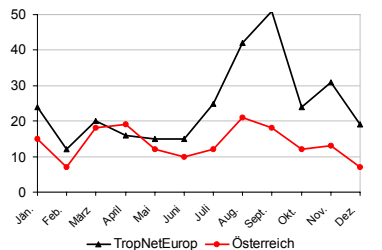
Wien:	97
Oberösterreich:	24
Salzburg:	18
Niederösterreich:	12
Steiermark:	10
Tirol:	3

Dengue Fieber – Fälle in Österreich 2002-2006

- Aufgeschlüsselt nach Diagnose-Monat

■ Österreich n=164 (2002-2006)

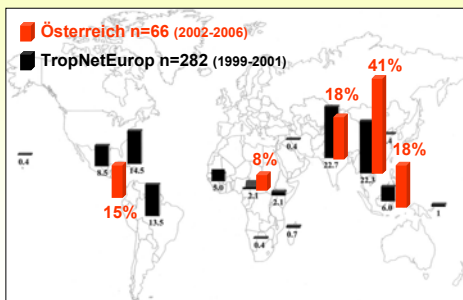
■ TropNetEurop n=294 (1999-2001)



TropNetEurop (n = 282) Jelinek et al. CID 2002; 35:1047-52

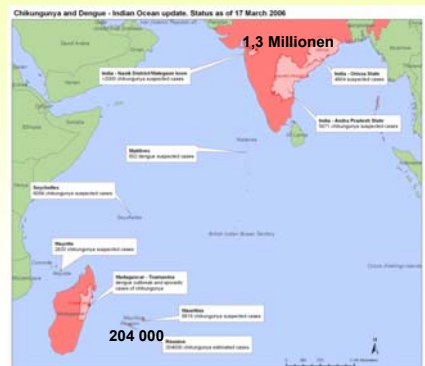
Dengue Fieber – Fälle in Österreich 2002-2006

- Nach geographischen Regionen: n = 66



TropNetEurop (n = 282) Jelinek et al. CID 2002; 35:1047-52

Chikungunya Fieber – Re-emerging



Chikungunya Fieber – Re-emerging

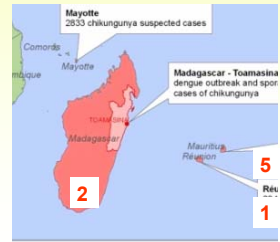
- Alphavirus: O'Nyong Nyong, Ross River, Sindbis
- Übertragung: Aedes aegypti, Ae. Albopictus
- Inkubation: 3-12 Tage
- Klinik: abrupt Fieber, starke Gelenkschmerzen, Ausschlag
10% Gelenksbeschwerden wiederkehrend über Monate
- Letzte Ausbrüche:
Indien: 1974
Asien: 1975-82

Chikungunya Fieber – Fälle in Österreich 2006

- Importierte Fälle: in Europa >340 Fälle
- Österreich: 9 diagnostizierte Fälle (März – Juni 2006)
- Diagnostik: HHT

1x neg – 1:1280
8 x HHT ≥1:1280

- Alter: Ø 48 Jahre (21-87)
- Geschlecht:
4 männlich
5 weiblich
- Einsender:
5 x W, 2 x Sbg, 1 x Stm



Bitte an unsere Einsender

- Angaben zu:
 - Reiseort:
 - Rückkehr am:
 - Krankheitsbeginn am:
- Klinik:
- Folgeserum: ca. nach 14 Tagen
wenn Labordiagnostisch notwendig

Dengue Virus 2	HHT	1:20	>1:1280
Dengue Virus 4	HHT	1:20	>1:1280
Dengue IgM ELISA	pos		pos

notwendig	interessant
-----------	-------------

„Tropen“ – Untersuchungen am Institut für Virologie, MUW

Erweitertes Arbovirusprogramm nach Tropenreisen (AK-Nachweise)

Dengue	<input type="checkbox"/> HHT	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> PCR
Gelbfieber	<input type="checkbox"/> HHT			
Japan. Enc.	<input type="checkbox"/> HHT	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	
Murray Valley Enc.	<input type="checkbox"/> HHT			
West Nile	<input type="checkbox"/> HHT	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> PCR
Usutu	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG		
Chikungunya	<input type="checkbox"/> HHT			
Semliki Forest	<input type="checkbox"/> HHT			
Sindbis	<input type="checkbox"/> HHT			

Hantavirus (Puumala)

IgG IgM
Hantavirus (Hantaan)
nur bei Reiseanamnese
 IgG IgM

Sandfly Fever

IgG IgM

Ärztliche Beratung und Auskunft: 01 40490 / 79517

andere Untersuchungen:
European Network for Diagnostics of „Imported“ Viral Diseases (ENIVD)
Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg
Lassa, Ebola, Marburg, Rift Tal Fieber, Krim-Kongo HF