

Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber

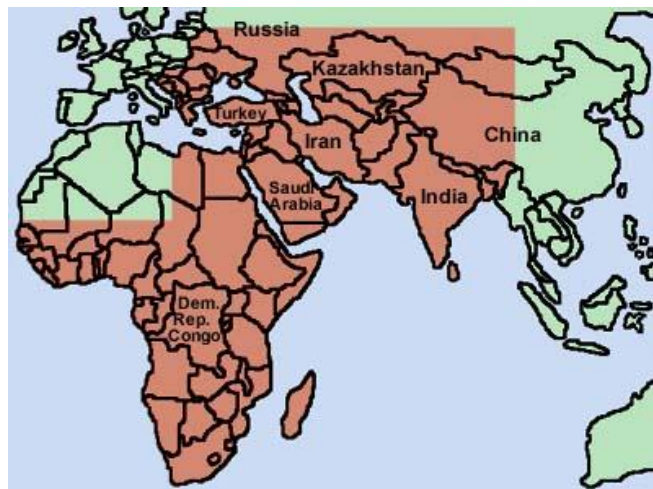
Erreger: *Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber-Virus (CCHFV)*

Beim CCHFV handelt es sich um ein Nairovirus, das wie auch die Hantaviren oder Phleboviren, zur Familie der Bunyaviren gehört. Das Virus besitzt eine sphärische Form mit einem Durchmesser von 100 nm. Das Genom, eine Negativ-Strang-RNA, besteht aus drei Segmenten (S, M und L), auf welchen die Information für drei strukturelle Proteine kodiert ist. Zwei Glycoproteine (Gn und Gc) sind in der Virusmembran eingelagert, während ein Nucleocapsidprotein (N) im Innern mit den RNA Segmenten assoziiert ist. Zusätzlich enthält das Virus ein Polypeptid (L), welches als Enzym für die Virusreplikation notwendig ist. Die Viren werden durch Exozytose (Ausschleusen aus der Zelle) freigesetzt.

Krim-Kongo Fieber wurde 1944/45 erstmals beschrieben, als auf der Krim 200 sowjetische Soldaten an einem noch unbekanntem hämorrhagischen Fieber erkrankten. Dass es sich beim Erreger um einen Virus handelte, wurde mittels Infektionsversuchen an mehreren freiwilligen Probanden bestätigt. Später stellte sich heraus, dass das Virus mit einem 1956 im Kongo isolierten Virus identisch war. Daraus wurde der Name hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber-Virus (CCHFV) abgeleitet.

Vorkommen

Das CCHFV infiziert neben dem Menschen eine Vielzahl von Nutz- und Wildtieren in grossen Teilen Afrikas, Südosteuropas und Asiens, insbesondere des mittleren Ostens. Das Endemiegebiet entspricht dem Verbreitungsgebiet der hauptsächlich für die Übertragung auf Tier und Mensch verantwortlichen Zeckenart *Hyalomma*. Die Zecken können das Virus über die Eier auf ihre Nachkommen übertragen. Diese bleiben über die verschiedenen Entwicklungsstadien infiziert und können das Virus im adulten Stadium auf grössere Säugetiere wie Schafe, Rinder, Pferde, Ziegen, Hunde sowie viele Wildtiere übertragen. Ausserdem können Zecken auf Vögeln das Virus über längere Distanzen transportieren. Mit Ausnahme von Straussen scheint das Virus die Vögel dabei nicht zu infizieren.



Übertragung

Menschen infizieren sich mit dem CCHFV durch Zeckenstich oder durch direkten Kontakt mit infiziertem Blut oder Gewebe. Die häufigsten Infektionen erfolgen in Landwirtschaftsbetrieben oder Schlachthäusern in den Endemiegebieten. Untersuchungen bei den Straussen haben gezeigt, dass das Virus ca. eine Woche im Blut der infizierten Tiere nachweisbar ist.

Eine wichtige Infektionsquelle sind auch erkrankte Menschen. Das Virus kann durch ungeschützten Kontakt zu infektiösem Blut, Urin oder Stuhl übertragen werden. Es wird ausserdem angenommen, dass eine aerogene Übertragung durch infektiöse Aerosole möglich ist. Die Infektiösität des CCHFV ist durch einen Fall in Pakistan dokumentiert, wo ein erkrankter Patient seinen Vater und 10 von 12 Pflegepersonen aus seinem Umfeld infizierte.

Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Die Dauer der **Inkubationszeit** scheint vom Übertragungsweg und der Infektionsdosis abzuhängen. Bei einer Übertragung durch Zecken kann die Inkubationszeit sehr kurz sein (1-3 Tage), es wurden aber auch viel längere Inkubationszeiten beobachtet. Bei Kontakt mit infiziertem Gewebe dauert es bis zum Eintreten erster Krankheitszeichen durchschnittlich 5-6 Tage (maximal dokumentiert sind 13 Tage).

Die **Symptome** des Krim-Kongo-Fiebers (CCHF) treten sehr abrupt auf, mit hohem Fieber (39-41°C), Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Benommenheit, Nackenschmerzen, Steifheit, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Augenschmerzen und Photophobia (Überempfindlichkeit der Augen). Zum Teil treten auch Übelkeit, Erbrechen und Halsschmerzen, begleitet von Durchfall und Bauchschmerzen auf. Die Bauchschmerzen lokalisieren sich im oberen rechten Quadranten und gehen oft mit einer Vergrößerung der Leber einher. Weitere mögliche Symptome sind ausgeprägte Stimmungsschwankungen und vergrößerte Lymphknoten. Das Fieber bleibt meist über 5-12 Tage konstant erhöht, bisweilen wird jedoch ein biphasischer Verlauf beobachtet.

Hämorrhagische, d.h. von **Blutungen** begleitete Verlaufsformen werden nur bei einem Teil der Fälle beobachtet. Petechien (kleinere Blutungen in die Haut) beginnen ab dem 3. Krankheitstag an Gaumen und Rücken und können sich auf Oberkörper und Extremitäten ausweiten. Bei leichteren Verläufen werden Nasen- und Zahnfleischbluten beobachtet. In schweren Fällen kann es zu Blutungen aus allen Körperöffnungen (blutiger Durchfall, Blutbrechen und blutigem Urin) kommen.

Die **Letalität** ist abhängig vom Virusstamm und wird mit ca. 10-50% angegeben. Bei tödlichem Verlauf sterben die Patienten in der Regel 7-9 Tage nach Krankheitsausbruch an den Folgen von Hirnblutungen, schwerer Anämie, Lungenödem, Herzinfarkt und kardiovaskulärem Schock, bedingt durch die anhaltenden Durchfälle und hämorrhagischen Blutungen.

Pathophysiologisch liegen die Gründe für die Blutungen zum einen in den ausgesprochen fragilen Blutgefäßen, wo es entlang unzähliger Läsionen zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und zum Verbrauch der Gerinnungsfaktoren kommt. Zum anderen werden in Folge von Leberversagen keine neuen Gerinnungsfaktoren gebildet. Ausserdem scheint die Stimulierung der Immunzellen das Gerinnungssystem zu deregulieren.



BILD: www.vnh.org/MedAspChemBioWar/images/

Nachweis (Diagnostik)

Eine frühe Diagnose von CCHF ist sowohl für die Therapie wie auch wegen der hohen Ansteckungsgefahr essentiell. Die klinischen Symptome und Patientengeschichte, insbesondere Reisen in endemische Gebiete und Kontakt mit Zecken, Blut oder Gewebe von Tieren oder Patienten sind die ersten Hinweise. Die Diagnostik eines Verdachtsfalles auf CCHF muss in Speziallabors unter der Biosicherheitsstufe 4 durchgeführt werden.

Der molekularbiologische Nachweis mittels RT-PCR (molekularbiologische Methode für die Detektion von Viren-RNA) ermöglicht einen schnellen, hoch sensitiven Nachweis, ohne das Virus kultivieren zu müssen. Die Virusisolation in Zellkulturen ist während der ersten 5 Krankheitstage möglich. Die Identifizierung geschieht üblicherweise mittels Immunfluoreszenz mit spezifischen Antikörpern. Der Virusnachweis über die Zellkultur braucht 4-7 Tage und ist nicht sehr sensitiv.

Der Nachweis von Antikörpern gegen CCHFV kann ab dem 6. Krankheitstag durchgeführt werden. Der Antikörpernachweis spielt in der Akutphase der Erkrankung meist keine Rolle, auch weil Patienten mit fatalem Ausgang normalerweise keine Antikörper produzieren. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern hat aber epidemiologische Bedeutung, wobei IgM während 4 Monaten und IgG noch bis zu 5 Jahren nach Infektion detektierbar sind.

Therapie

Da eine spezifische Therapie gegen das Virus nicht möglich ist, werden nur die Symptome der Patienten behandelt. Die Behandlung konzentriert sich auf die Einstellung des Flüssigkeitshaushaltes. Der Ersatz von Blutkomponenten und Volumen muss dabei vorsichtig abgestimmt werden und kann unter Umständen kontraproduktiv sein. Invasive Methoden (Eingriffe) sollten wegen der empfindlichen Gefäße auf ein Minimum beschränkt werden. Zur spezifischen antiviralen Therapie wurde Ribavirin eingesetzt und scheint wie bei anderen hämorrhagischen Fiebern (Lassa-Fieber, Rift-Valley-Fieber, hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom oder dem argentinischen Fieber) eine gewisse Wirksamkeit zu haben, was aber noch genauer untersucht werden muss. Die therapeutische Wirksamkeit von Immunglobulinen und Hyperimmuns serum konnte bis jetzt nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Prävention

Obwohl Impfversuche mit inaktivierten CCHFV durchgeführt wurden, ist zurzeit kein effektiver Impfstoff erhältlich. Die Bekämpfung der Zecken als Vektoren scheint schwierig, da die Zecken sehr verbreitet sind und eine Vielzahl verschiedener Zecken das Virus übertragen können. Reisende in CCHF-Endemiegebiete sollten den Kontakt mit Zecken meiden (Kleidung, Repellents, Vorsicht bei Tierkontakt).

Bei hospitalisierten CCHF-Patienten besteht ein erhebliches Risiko der Übertragung auf das Personal, verschiedene Spitalausbrüche haben sich bereits ereignet. Patienten mit CCHF-Verdacht müssen isoliert werden und unter der Bedingung von "Barrier nursing" (strenge Regeln bei der Pflege des Patienten, Schutzkleidung, Handschuhe etc.) behandelt werden. Prophylaktische Abgabe von Ribavirin an das Pflegepersonal ist wegen der Schwere der Nebenwirkungen nur beschränkt geeignet.

Krim Kongo Viren als biologische Kampfstoffe

Das CCHFV ist wegen seiner hohen Pathogenität (Fähigkeit eine Krankheit hervorzurufen) in die Liste der potentiellen biologischen Kampfstoffe aufgenommen worden. Die Letalität von CCHF ist hoch. Das Virus lässt sich von Mensch zu Mensch übertragen und wird wahrscheinlich auch über Aerosole übertragen. Frei in der Umwelt ist das Virus eher empfindlich und überlebt nicht gut. Hingegen sind die CCHFV in den Zecken sehr stabil. Diese bleiben ein Leben lang infiziert und kommen in weiten Gebieten von Südosteuropa, Zentralasien über die Ukraine bis zum Kongo und Zentralafrika vor. Das Virus lässt sich aber in der Zellkultur kaum auf hohe Konzentrationen vermehren, was es für den Masseneinsatz als eher ungeeignet erscheinen lässt. Die Freisetzung des Virus in Form eines terroristischen Aktes dagegen ist denkbar.

Literatur

WHITEHOUSE C. A.: Crimean-Congo hemorrhagic fever; Antiviral research 64 (2004), 145-160.

WHO - Crimean-Congo haemorrhagic fever, Fact sheet (online publication).

SWANEPOEL B.: Congo Fever, some fascinating facts (online publication).

BAKIR M.: Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures; Journal of Medical Microbiology 54 (2005), 385-389.