

Gelbfieber

L. Jung¹, A. Schneider¹, Ch. Lübbert²

Gelbfieber ist eine impfpräventable Infektionskrankheit, die zur Gruppe der viralen hämorrhagischen Fieber zählt und durch ein über Mücken übertragene Flavivirus verursacht wird. Im Rahmen eines biphasischen Verlaufs kann es bei einem Teil der Patienten nach dem Abklingen einer unspezifischen Prodromalphase zu einer schweren Leberentzündung mit gleichzeitigem Nierenversagen kommen, an der 30 bis 60 Prozent versterben. Eine kausale medikamentöse Therapie des Gelbfiebers steht bislang nicht zur Verfügung.

Verbreitung

Gelbfieber tritt in den (sub-)tropischen Gebieten Subsahara-Afrikas und Südamerikas auf. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden aktuell 47 Länder als Gelbfieberendemiegebiet eingestuft [1] (Abb. 1 und 2). Gebiete über 2.300 m Höhe gelten in der Regel als gelbfieberfrei [2].

Weltweit werden jährlich etwa 200.000 Fälle von Gelbfieber sowie über 30.000 Gelbfieberbedingte Todesfälle registriert. Der Großteil der Fälle tritt mit einem Anteil von über 90 Prozent in Subsahara-Afrika auf [2]. Es ist jedoch



Abb. 1: Gelbfieber-Endemiegebiete in Subsahara-Afrika (aus [12])

davon auszugehen, dass diese Zahlen das vollständige Ausmaß der Infektionslast unterschätzen, da es in vielen Ländern keine aktiven Surveillance-Systeme gibt.

Laut Schätzungen liegt das Risiko, sich mit Gelbfieber zu infizieren, für ungeimpfte Reisende während eines zweiwöchigen Aufenthalts in einem Endemiegebiet in Subsahara-Afrika bei 50:100.000, in Südamerika bei etwa 5:100.000 [3]. Da die Impfung für die Einreise in Endemiegebiete vorgeschrieben ist, kommt es in der Praxis nur sehr selten zu Infektionen bei Reisenden. Zuletzt wurden im Jahr 2018 drei Gelbfieberekrankungen unter ungeimpften deutschen Reisenden nach Aufenthalt in Brasilien registriert; einer der Patienten verstarb an den Folgen der Erkrankung [4]. Dies waren die ersten Fälle bei deutschen Staatsangehörigen seit 1999.

Durch den zunehmenden weltweiten Reiseverkehr sowie die globale Klimaerwärmung und die Verschiebung von



Abb. 2: Gelbfieber-Endemiegebiete in Südamerika (aus [12]). Grün markiert sind Regionen an der südamerikanischen Ostküste, für die eine Gelbfieberimpfung seit 2017 aufgrund eines Ausbruchs empfohlen wird.

Vektorhabitaten besteht das Risiko der Ausbreitung von Gelbfieber in neue Gebiete. In Süd- und Südostasien gibt es beispielsweise bereits heute Gelbfiebertvirus-kompetente Vektoren, die

¹ Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Leipzig; Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig

² Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig; Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Leipzig; Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig

das Potenzial haben, Gelbfieber zu übertragen, sollte das Virus dort eingeführt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Einschleppung wird aktuell noch als gering eingestuft, zukünftig ist allerdings ein allgemeiner Anstieg des Infektionsrisikos für Gelbfieber weltweit zu erwarten [3, 5].

Erreger und Infektionsweg

Das Gelbfiebertvirus ist ein RNA-Flavivirus, dessen Verbreitung vorrangig im Tierreich stattfindet. Im Rahmen des sylvatischen Zyklus zirkuliert das Virus zwischen Affen und Mücken im tropischen Regenwald (Abb. 3). In Subsahara-Afrika gelten dabei primär Mücken der Spezies *Aedes africanus* als Vektoren, während in Südamerika Haemagogus- und Sabethes-Mücken am Infektionszyklus teilnehmen. Afrikanische Affen erkranken selten und entwickeln nach Infektion eine lebenslange Immunität, während es bei südamerikanischen Affen häufig zu Todesfällen kommt [6]. In seltenen Fällen kann das Gelbfiebertvirus im sylvatischen Zyklus auch auf Menschen übertragen werden, die sich in tropischen Waldgebieten aufhalten. Man spricht dann vom sogenannten „Dschungel-Gelbfieber“ [6].

Häufiger sind menschliche Infektionen allerdings im urbanen Zyklus, der sich entwickeln kann, wenn das Gelbfiebertvirus Zugang zu Mücken der Spezies *Aedes aegypti* in der Nähe menschlicher Siedlungen erreicht. Bei hinreichendem Kontakt mit einer nicht-immunen Population kann es zu explosionsartigen Epidemien kommen [6]. Die Gelbfieber-Virämie, und damit auch die Übertragungswahrscheinlichkeit, ist in den ersten drei bis fünf Krankheitstagen am höchsten. Aufgrund der hohen Viruslast im Blut ist theoretisch eine Übertragung über Blutprodukte oder peripartal möglich; dies wurde allerdings bislang nur in Einzelfällen berichtet [7].

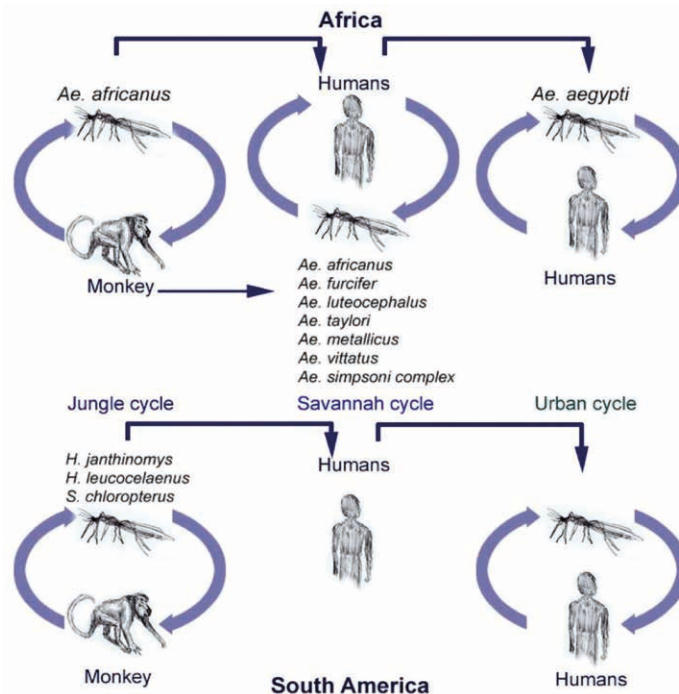


Abb. 3: Gelbfieber-Zyklus (nach Walsh [11])

Klinische Symptomatik

Eine Infektion mit dem Gelbfiebertvirus verläuft meist oligo- oder asymptomatisch, wobei der Krankheitsverlauf sehr variabel sein kann. Bei etwa zehn Prozent der Infizierten treten nach einer Inkubationszeit von drei bis sechs Tagen (bis maximal 15 Tage) akute, wenig charakteristische Symptome wie Fieber und Schüttelfrost, Kopf- oder Gliederschmerzen, Übelkeit und Abgeschlagenheit auf [3]. Darüber hinaus kann eine Fatigue über Monate anhalten. Bei circa 15 Prozent der symptomatischen Patienten ist ein biphasischer Verlauf zu verzeichnen, bei dem oben genannte Beschwerden nach drei bis vier Tagen für eine Dauer von circa 24 Stunden abklingen und anschließend in eine zweite, deutlich schwerere Krankheitsphase, gekennzeichnet durch hohes Fieber, Ikterus, Hepatitis, Nierenversagen und Gerinnungsstörungen, übergehen [8]. Häufig wird trotz erhöhter Körpertemperatur eine Bradykardie beobachtet, die als Faget-Zeichen bezeichnet wird [8]. Die zweite „toxische“ Phase der Erkrankung weist eine hohe Letalität von 30 bis 60 Prozent auf, während die Gesamtlealität des Gelbfiebers etwa 10 bis 20 Prozent beträgt [6, 9]. Bei überlebter Gelbfieber-Erkrankung

verbleibt eine lebenslange Immunität [6, 8].

Diagnostik

Bei Patienten mit fehlendem beziehungsweise unbekanntem Impfstatus oder Verdacht auf eine unzureichende Immunantwort sollte Gelbfieber unbedingt ausgeschlossen werden, wenn innerhalb von 15 Tagen nach Aufenthalt in Gelbfieber-Risikogebieten unspezifische Krankheitssymptome auftreten.

Laborchemisch findet sich in der Frühphase der Infektion durch das Gelbfiebertvirus meist eine Leukopenie (1.500 bis 2.000 Zellen/ μ l) mit relativer Neutropenie, im weiteren Krankheitsverlauf dann eine Leukozytose. Häufig ist außerdem ein rascher Anstieg der Transaminasen innerhalb weniger Tage, der bei schweren Verläufen mit Werten von >5.000 U/l dramatisch sein kann. Dabei ist durch den Katabolismus von Skelett- und Myokardmuskulatur typischerweise die ASAT führend erhöht. Parallel kommt es oft zum Anstieg des Serum-Bilirubins. Das C-reaktive Protein (CRP) bleibt wie bei vielen anderen viralen Erkrankungen in der Regel niedrig und ist somit nicht als Marker für die Krankheitsschwere heranzuziehen,

während ein Anstieg der Nierenretentionsparameter mit einer Allgemeinzustandsverschlechterung korreliert [8]. Schwere Verläufe gehen zudem häufig mit einer Thrombozytopenie, einem Fibrinogenmangel und einer D-Dimer-Erhöhung, bedingt durch eine Verbrauchskoagulopathie, einher [8].

Die frühe Diagnosestellung innerhalb der ersten zwei bis fünf Tage der Erkrankung gelingt durch einen PCR-Nachweis der viralen RNA im Blut. Der serologische Nachweis spezifischer Antikörper (IgM-Antikörper oder vierfacher IgG-Anstieg) gegen das Gelbfieberevirus ist frühestens fünf Tage nach Krankheitsbeginn möglich. Zu beachten ist, dass Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen andere Flaviviren, wie zum Beispiel das Denguevirus, auftreten und zu falsch-positiven Ergebnissen führen können [6, 8]. Differenzialdiagnostisch muss bei oben genannten Symptomen und passender Reiseanamnese an Leptospirose, Malaria, Denguefieber, EBV-Infektion, CMV-Infektion, Influenza, akute Virushepatitiden (HAV, HBV, HEV), Rickettsiosen, Zikafieber, Chikungunyafieber, Sepsis oder Typhus beziehungsweise Paratyphus gedacht werden.

Therapie

Eine antivirale Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung, weshalb die Infektionsprävention durch Impfung eine zentrale Rolle einnimmt [3, 8]. Die Therapie bei Gelbfieber basiert lediglich auf supportiven Maßnahmen, bestehend aus analgetischer Therapie zum Beispiel mit Metamizol (unter Vermeidung hepatotoxischer Medikamente wie Paracetamol) und adäquater Volumentherapie (circa 60 ml/kg KG i.v. pro Tag, kristalloide Lösungen). Darüber hinaus ist eine engmaschige Kontrolle der Nierenwerte und der Diurese empfohlen. Bei schweren Verläufen kann eine intensivmedizinische Behandlung er-

forderlich sein [6, 8]. Bei gastrointestinalen Blutungen durch Verbrauchskoagulopathie ist die Anwendung von Fresh Frozen Plasma (FFP, 10 mg/kg KG) und Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) indiziert [8].

Prävention – Gelbfieberimpfstellen im Freistaat Sachsen

Bereits seit den 1930er Jahren steht ein sicherer und hochimmunogener Lebendimpfstoff gegen das Gelbfieber zur Verfügung. In Endemiegebieten (Abb. 1 und 2) ist die Gelbfieberimpfung als Standardimpfung in der Kindheit empfohlen. Sie ist zudem für alle Reisenden in Risikogebiete verpflichtend und muss laut den internationalen Gesundheitsvorschriften im Impfausweis dokumentiert sein. In Deutschland steht ein Impfstoff mit dem attenuierten Gelbfieberevirus-Stamm 17D-204 zur Verfügung [2]. Dieser ist in Sachsen in derzeit 16 speziell zugelassenen Gelbfieberimpfstellen erhältlich (www.gesunde.sachsen.de → [Gesundheitsförderung, Prävention](#) → [Vorsorge](#) → [Impfschutz](#) → [Impfempfehlung](#)). Für die Zulassung als Gelbfieberimpfstelle muss der Nachweis über den Institutscharakter der Einrichtung sowie die entsprechenden Qualifikationen des leitenden Arztes vorliegen. Dieser benötigt entweder die Zusatzbezeichnung „Tropenmedizin“, eine reisemedizinische Basisqualifikation (zum Beispiel Zertifikat „Reisemedizinische Gesundheitsberatung“) oder den Nachweis über die klinische Arbeit in einer Abteilung für Infektions-/Tropenmedizin für mindestens zwei Jahre [10].

Eine Immunität ist ab dem 10. Tag nach Impfung anzunehmen. Sehr selten kann es zu einer Gelbfieber-Vakzine-assoziierten neurologischen und/oder viszeralen Erkrankung als schwere Nebenwirkungen der Impfung kommen, weshalb der Impfstoff bei Säuglingen unter neun Monaten, Schwangeren und

immunkompromittierten Patienten kontraindiziert ist. Bei Personen über 60 Jahren ist die Impfindikation aufgrund des erhöhten Nebenwirkungsrisikos strenger zu stellen. Seit August 2022 empfiehlt die Ständige Impfkommission beim Robert-Koch-Institut (STIKO) eine einmalige Auffrischung der Gelbfieberimpfung nach zehn Jahren bei erneuter oder fortbestehender Exposition [2]. Neben der Impfung spielt auch die Expositionsprophylaxe zum Schutz vor Mückenstichen eine tragende Rolle.

Da der Übertragungszyklus des Gelbfieberevirus primär im Tierreich stattfindet und das Virus nicht auf den Menschen angewiesen ist, ist eine Ausrottung durch die alleinige Impfung von Menschen nicht möglich [6]. Eine zweite Säule der Prävention in Endemiegebieten ist daher die Vektorbekämpfung. Diese ist vor allem gekennzeichnet durch die Eliminierung von *Aedes aegypti*-Brutstätten unter Einsatz von Insektiziden [6]. Eine Abdruckgenehmigung durch den Thieme-Verlag liegt vor. ■

Hinweis:

Wesentliche Teile des Manuskripts wurden in leicht veränderter Form bereits in der Zeitschrift für Gastroenterologie [Jung L, Schneider A, Lübbert C. Gelbfieber. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 1759–1762. doi: 10.1055/a-1965-4267] von denselben Autoren veröffentlicht.

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierender Autor
Prof. Dr. med. habil. Christoph Lübbert, DTM&H
Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin,
Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig;
Bereich Infektiologie und Tropenmedizin,
Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum
Leipzig; Interdisziplinäres Zentrum für Infektions-
medizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
E-Mail: christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de