

Stephanie Petzold
Dr. med.

Diagnosen und Klassifikation von Dengue-Infektionen in ressourcen-limitierten Ländern

Fach/Einrichtung: Epidemiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Jänisch

Die beiden veröffentlichten Publikationen (Petzold et al., 2021, Petzold et al., 2022) thematisieren Dengue- und Zika-Infektionen, zwei der bedeutendsten durch Stechmücken übertragene Krankheiten in tropischen und subtropischen Regionen. Beide Viruserkrankungen verlaufen häufig asymptomatisch oder mit nur leichten Symptomen. Es gibt jedoch eine geringe Anzahl von Infektionen, die in einem schweren Verlauf resultieren. Insbesondere bei Dengue steigt das Risiko schwerwiegender Komplikationen bei einer Zweitinfektion deutlich an. Dieses Phänomen wird dem ADE-Mechanismus zugeschrieben. Bei ZIKV-Infektionen sind schwere Verläufe primär mit kongenitalen Schäden des Kindes nach maternaler Infektion während der Schwangerschaft assoziiert.

Die erste Publikation untersucht die potenziellen immunologischen Zusammenhänge zwischen DENV- und ZIKV-Infektionen sowie deren Auswirkungen auf die Entstehung angeborener Fehlbildungen. Im Rahmen eines systematischen Reviews wird analysiert, ob der ADE-Mechanismus auch bei einer Infektion mit ZIKV nach einer vorherigen DENV-Infektion von Bedeutung ist. In der systematischen Untersuchung zeigte sich, dass sieben Studien einen eher protektiven oder neutralen Effekt einer vorangegangenen DENV-Infektion auf eine ZIKV-Infektion beschreiben. Lediglich eine in-vivo Studie (Mäusemodell) weist auf einen ADE-Mechanismus zwischen DENV und ZIKV hin, wobei die Feten mit einem Phänotyp ähnlich dem von Mikrozephalie geboren wurden. Zudem wird deutlich, dass es einen großen Anteil an Literatur gibt, der zwar den ADE-Mechanismus zwischen ZIKV und DENV untersucht, aber nicht Mikrozephalie als primären Endpunkt berücksichtigt.

Die zweite Publikation legt den Schwerpunkt auf die syndromatische Diagnostik und das Management von Dengue. Hierbei spielen vor allem lokale, bereits etablierte Algorithmen eine Rolle, die mit dem IMCI (Integrated Management of Childhood Illness) Algorithmus verglichen werden. Die Analyse zeigt eine hohe Variabilität zwischen den

bestehenden Leitlinien. Zudem unterscheiden die vorhandenen Leitlinien nicht zwischen “Dengue vs. other febrile illness“ oder “Dengue vs. severe Dengue“, was jedoch für das Management von Dengue essenziell wäre. In diesem Zusammenhang gewinnt die frühzeitige Testung von Dengue an Bedeutung. Es konnte durch die Analyse der IDAMS-Daten gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer DENV-Infektion mit der Anzahl der Fiebertage steigt. Dennoch gibt es einen relevanten Anteil an Patienten, die nur ein oder zwei Tage Fieber haben. Das ist insofern relevant, da Daten zu Ausbruchsgeschehen fehlerhaft sein können oder Patienten sich nicht auf individueller Ebene vor einer Zweitinfektion schützen können, wenn serologische Testung erst ab dem dritten Fiebertag durchgeführt werden.

Gemeinsam ist beiden Publikationen, dass Unterschiede im Krankheitsmanagement durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden, insbesondere von sozialen, ökologischen und epidemiologischen Variablen. Ein zentrales Thema in den zwei Arbeiten ist die Rolle von Co-Faktoren hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung. In dem systematischen Review zeigt sich ein heterogenes Bild bezüglich der Wechselwirkung zwischen Zika-assoziierten angeborenen Fehlbildungen, insbesondere Mikrozephalie, und einer vorangegangenen DENV-Infektion. Interessanterweise wird ein Unterschied zwischen in-vivo- und in-vitro-Daten deutlich, was auf weiteren Forschungsbedarf hinweist. Die erste Publikation legt einen starken Fokus auf die Rolle von Immunantworten nach Infektionen mit DENV und deren potenzielle Auswirkungen auf Zika-Erkrankungen. Diese Wechselwirkungen könnten auch Implikationen für die zweite Publikation haben, da Dengue-spezifische Immunantworten in der IMCI-Strategie zur Bewertung und Behandlung von fieberhaften Erkrankungen berücksichtigt werden könnten. Dies ist insbesondere relevant, da eine Zweitinfektion durch ADE zu fulminanten Verläufen führen kann. Durch Beachtung der Krankheitsdynamik innerhalb der Leitlinie, besteht die Möglichkeit, Maßnahmen zur optimalen Behandlung der Patienten rechtzeitig zu ergreifen.

Beide Arbeiten betonen die diagnostischen Herausforderungen in tropischen und subtropischen Ländern. Eine frühzeitige, präzise Diagnostik wird als entscheidend für das weitere Krankheitsmanagement hervorgehoben. Für Dengue zeigt sich, dass diagnostische Laboruntersuchungen zu Beginn der Erkrankung (idealerweise innerhalb

der ersten drei Tagen) sowie die Aufnahme einer erweiterten Altersgruppe in die IMCI-Richtlinien zur Verbesserung der frühzeitigen Diagnosestellung beitragen könnten.

Das dritte, noch unveröffentlichte Manuskript setzt an diesem Punkt an und analysiert die Sensitivität und Spezifität der WHO 1997 DCC und der WHO 2009 DCC bezogen auf eine Interventionskategorie als Richtlinie. Zudem wird die Dynamik des Krankheitsverlaufs auf täglicher Basis untersucht und miteinander verglichen. Hierbei zeigt sich, dass die WHO 2009 DCC schwere Dengue-Verläufe (gemessen an der Klassifikation 1-3) im Schnitt 1,2 Tage früher detektiert als die WHO 1997 DCC, was durch einen t-Test mit statistischer Signifikanz bestätigt wurde. Ein frühes Erkennen schwerer Verläufe ermöglicht eine effizientere Nutzung begrenzter Ressourcen zur verbesserten Patientenversorgung und zur Reduzierung der Belastung des Gesundheitssystems. Allerdings zeigt die WHO 2009 DCC insbesondere bei der Diskriminierung milder Verläufe Schwächen auf, was sich auf die effiziente Nutzung begrenzter Ressourcen auswirkt.

Sozioökonomische Faktoren spielen in allen drei Arbeiten eine wichtige Rolle. Insbesondere in ressourcenarmen Regionen fehlt häufig die Möglichkeit, fieberhafte Erkrankungen adäquat zu diagnostizieren. Die gesundheitlichen Auswirkungen des Klimawandels, ein zunehmend zentrales Thema in der Global-Health-Forschung, werden in den Publikationen ebenfalls angesprochen.

Steigende Temperaturen führen zu einer Ausbreitung der Vektoren, was insbesondere sozial benachteiligte Bevölkerungsgruppen betrifft, die aufgrund eingeschränkter Ressourcen besonders anfällig für die negativen Folgen klimatischer Veränderungen sind.

Besonders hervorzuheben ist außerdem, die herausfordernde Situation für sozial benachteiligte Frauen, die Kinder mit Mikrozephalie zur Welt bringen. Dies ist eine der schwerwiegendsten Folgen einer ZIKV-Infektion während der Schwangerschaft. Diese Familien stehen vor enormen Herausforderungen, da die Pflege und Förderung von betroffenen Kindern oft mit hohen finanziellen und zeitlichen Aufwänden verbunden ist. In vielen Ländern des Global Südens sind diese Kosten nicht tragbar, was soziale Ungleichheit weiter verschärft und den Zugang zu notwendigen Gesundheitsdienstleistungen erschwert. Daraus resultiert die dringende Notwendigkeit,

globale Gesundheitsstrategien zu entwickeln, die die spezifischen Bedürfnisse sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen adäquat adressiert.

Die Publikationen zeigen, wie wichtig es ist, regionale Unterschiede in der Krankheitsausprägung zu verstehen und integrierte Ansätze zu entwickeln, die neben lokalen und epidemiologischen Faktoren auch immunologische Mechanismen berücksichtigen. Hierzu wird die Notwendigkeit weiterer Forschung zur Optimierung der Diagnostik und Behandlung ebendieser Infektionen betont. Verbesserte Leitlinien, die epidemiologische und immunologische Aspekte berücksichtigen, könnten einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung leisten.