

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Andre hudmanifestationer****UV-fremkaldte dermatoser**

Solskoldning og soleksem (polymorft lysudslæt) er de mest almindelige reaktioner. Lys- og rødblonde personer er specielt udsatte. Klassisk solurticaria er tilsvarende ekstrem sjælden. Mange tilfælde kan forebygges ved enkle tiltag herunder til-dækning af huden med en let beklædning, anvendelse af en bredskygget hat og påsmøring af solfaktorpræparat med filter mod både UVA og UVB. Vigtig er det også at informere patienter, der rejser til varme himmelstrøg, om, at de skal være opmærksomme på, at behandling med visse medikamina, herunder sulfonamider, tetracyclin, quinoloner, NSAID og thiaziddiuretika kan være korreleret med risiko for, at der udvikles fototoksisk reaktion på lysudsatte hudområder. Endelig kan udslæt opstået under udlandsrejse være medikamentelle eksantemer, f.eks. forårsaget af påbegyndt malariaprophylakse med chloroquin, eller chloroquin kan have fremprovokeret en latent psoriasis.

**Seksuelt overførte sygdomme**

Seksuel aktivitet med lokalbefolkningen, herunder prostituerede, under udlandsrejser er forbundet med en øget risiko for

smitte med kønssygdom. Det gælder specielt ved rejsemål i fjernøsten, Afrika, Baltikum og Østeuropa. I de store europæiske metropoler er visse kønssygdomme, såsom hiv og syfilis, endemiske blandt seksuelt aktive homoseksuelle mænd. Hos patienter, der hjemvendt fra udlandsrejse får udslæt og slimhindeforandringer, skal man overveje diagnoserne akut hiv-eksantem eller sekundær syfilis. Anvendelse af kondom vil være det vigtigste forebyggende tiltag.

Korrespondance: Carsten Sand, Dermatologisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: csp01@bbh.hosp.dk

Antaget: 27. juni 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Freedberg I, Eisen A, Wolff K et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill, 2003.
2. Cook GC. Manson's Tropical Diseases. Saunders, 1996.
3. Mandell G. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, 2000.
4. Buhl MR, Petersen CS. Hudmanifestationer i relation til udlandsrejse. LEO temabog, 2001.

## Hæmoragisk marburgfeber i Angola i 2005

Reservelæge Zitta Barrella Harboe, reservelæge Katja Majlund Qureshi, professor Peter Skinhøj & overlæge Erik Deichmann Heegaard

Statens Serum Institut, Sektor for Epidemiologi, Center for Biologisk Beredskab og Epidemiologisk Afdeling, og H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Epidemiklinikken

Marburgvirus er et af de mest dødelige virus, der findes. Sammen med Ebolavirus tilhører den familien *Filoviridae*, og i dag, mere end 30 år efter de første erkendte tilfælde, er filovirusrelaterede sygdomme stadig mangelfuldt beskrevet. Filoviruspatogenicitet er mest undersøgt i forbindelse med hæmoragisk ebolafeber (EHF), idet der hidtil kun er erkendt få udbrud af hæmoragisk marburgfeber (MHF) (Tabel 1). I nogle tilfælde af filovirusinfektioner har der været dokumenteret smitte fra abe til menneske, men aber er, som mennesker, formentlig tilfældige værter. I langt størstedelen af tilfældene hos mennesker har smitekilden været andre mennesker. Tusindvis af hvirvel- og leddyrarter har været testet, uden at man har kunnet afsløre et naturligt reservoir for filovirus [1, 2].

Filovirusudbrud er sjældne, men skaber opmærksomhed pga. sygdommens høje mortalitet, epidemiske potentiale og de manglende specifikke behandlingsmuligheder. Det første erkendte MHF-udbrud i Marburg, Tyskland, og i Jugoslavien i 1967 skete blandt laboratoriepersonale, der arbejdede med aber importeret fra Uganda. Efterfølgende har der kun været rapporteret om sporadiske tilfælde i lande som Sydafrika og Kenya samt et større udbrud i Congo i 1998 (Tabel 1) [3]. Sidstnævnte udbrud med 154 tilfælde i to fjerntliggende landsbyer over en toårig periode nåede aldrig samme intensitet som det nuværende udbrud [4]. Arbejde i lokale guldminer og modtagelse af injektioner blev identificeret som risikofaktorer ved udbruddet i 1998 [4].

**Naturlig forekomst og klinisk præsentation****Patogenese**

Filovirus inficerer mange forskellige celletyper, hvilket forklarer sygdommens karakteristika. Initialt angribes især monocytter, makrofager og dendritiske celler, hvorved der trigges frigivelse af flere inflammatoriske kemo- og cytokiner. Dette medfører blandt andet lymfocytapoptose med lymfopeni. Aktivering af vævsfaktor inducerer koagulopati med mulighed for dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Senere

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Historisk oversigt over udbrud af hæmoragisk marburgfeber hos mennesker [1].

Årstal	Geografi	Kilde	Antal syge	Mortalitet %	Karakteristika
1967	Tyskland (Marburg) og Eksjugoslavien (Beograd)	Grønne aber importeret fra Uganda	31	23	Udbrud opstået primært hos laboratoriearbejdere, som håndterede aber fra Uganda. Det involverede 25 primære infektioner med syv dødsfald. Alle sekundære tilfælde seks patienter) havde været i direkte kontakt med blod fra de primære tilfælde. Ingen dødelighed blandt patienter med sekundære infektioner
1975	Sydafrika, muligvis via Zimbabwe	Ukendt	3	33	En 20-årig australsk mand havde boet i telt i Zimbabwe få dage inden indlæggelsen i Johannesburg, Sydafrika. Patienten døde fire dage efter indlæggelse. Både hans 20-årige rejsepartner og en sygeplejerske blev smittet, men begge overlevede
1980	Kenya	Ukendt	2	50	En 56-årig franskmænd havde kort tid inden indlæggelsen rejst i Kenyas Mount Elgon National Park. Patienten døde en uge efter indlæggelse i Nairobi. Lægen, der assisterede patienten under et hjertestop, fik symptomer, men overlevede
1987	Kenya	Ukendt	1	100	En 15-årig dansker havde kort tid inden indlæggelsen rejst i Kitum Cave i Kenyas Mount Elgon National Park. Patienten døde 11 dage efter sygdommens fremkomst. Der var ingen sekundære tilfælde
1998-2000	D.R. Congo	Ukendt	154	83	Første store udbrud af hæmoragisk marburgfeber. De fleste tilfælde blev set hos ungeminearbejdere i Durba (det nordøstlige Congo). Efterfølgende nye tilfælde i den nærliggende landsby Watsa. Evidens for parallelintroduktion af multiple primære tilfælde, men også betydelige sekundære
2004-2005 (nuværende)	Angola	Ukendt	374	88	Epicentret er Uige-provinsen. Få tilfælde har været uden for Uige-provinsen, de fleste er epidemiologisk relateret til epicentret

følger affektion af bl.a. lever- og binyrebarkceller, hvilket medvirker til koagulopati og til binyrebarkinsufficiens. Endotelceller inficeres senere i forløbet, og dette bidrager til vaskulær lækage og hypotension [5].

### Transmission

Smitte kræver tæt kontakt med blod eller andre kropsvæsker fra en patient. Et tilfælde af smitte via sæd er blevet beskrevet syv uger efter klinisk helbredelse [6]. Smitte kan også ses i forbindelse med eksponering for forurenede genstande, inklusive sengetøj. I sygehushmiljøet ses smitte som følge af utilstrækkelig anvendelse af infektionshygiejniske forholdsregler eller genbrug af kliniske instrumenter. Sundhedspersonale kan dermed være i speciel risiko, og nosokomial spredning blev beskrevet i forbindelse med MHF-udbrud i 1975, 1980 og 1998. Der er ingen holdepunkter for luftbåren smitte. Inkubationstiden er beskrevet at være 3-14 dage, men i det nuværende udbrud har inkubationstiden overvejende været kort, hvilket er en udfordring i forbindelse med inddæmning.

### Klinisk præsentation

MHF og EHF har samme kliniske præsentation. Næsten alle filovirustyper (Zaire-, Sudan-, Ivory Coast- Ebola- og Marburg-virus) viser sig som en alvorlig blødningsfeber, dog er sygdommens smittefarlighed afhængig af virustype. Undtagelsen er Reston-Ebola-virus, der som den eneste ikke er af afrikansk oprindelse og ikke er patogen hos mennesker [7].

Infektionen kan forløbe fulminant, mild med fuld helbredelse eller asymptomatisk [8]. Sygdommen begynder med pludseligt indsættende uspecifikke symptomer som almen utilpashed, muskelsmerter og hovedpine. Feber er i reglen til

stede fra første sygdomsdag. Faryngitis, konjunktivitis og lymfadenitis kan også observeres.

Fra omkring den tredje dag tilkommer der ofte gastrointestinale symptomer med opkastninger, kraftig vandtynd diarré og abdominalsmerter, som kan persistere i op til en uge. Patienterne bliver svært dehydrerede og afkræftede. Mellem den femte og den syvende dag får mange svær hæmoragisk tendens med blødning fra multiple steder (fra gingivae, næse, urogenitalregionen og gastrointestinkanalen samt spontan blødning fra tidligere indstiksteder). Ikterus opstår eventuelt sent i forløbet forudgået af oftest massiv leverpåvirkning. Under denne fase er patienten fortsat febril og kan få symptomer fra centralnervesystemet med konfusion, irritabilitet og aggressivitet. Døden indtræder oftest mellem den ottende og den niende dag, sekundært til svær anæmi, shock og multiorgansvigt. Der ses et forbigående makulopapuløst eksantem hos ca. 50% af patienterne.

### Det nuværende udbrud i Angola

I marts 2005 identificerede Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA) Marburg-virus i tilsendte prøver fra patienter fra et udbrud af ukendt blødningssygdom i Angola. Udbruddet, der er det hidtil største rapporterede udbrud af viral blødningsfeber, er den første MHF-epidemi i en by.

Det epidemiologiske center er provinsbyen Uige, der har 500.000 indbyggere og er beliggende i det nordøstlige Angola med jernbane- og vejforbindelse til Congo. Angola har ikke tidligere været betragtet som endemisk for MHF. Retrospektivt har man fundet tilfælde tilbage til oktober 2004, men epidemien tiltog i styrke i de første tre måneder af 2005. Børn under fem år udgjorde 75% af patienterne med over 90% mor-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

talitet i begyndelsen af epidemien, hvilket er et omfang, der ikke er observeret under tidligere udbrud af viral blødningsfeber. Sidstnævnte skyldes sandsynligvis, at MHF spredtes nosokomielt på børneafdelingen på hospitalet i Uige. Der er registreret dødsfald af 16 læger og sygeplejersker.

Pr. 5. juni 2005 rapporterede WHO om 423 tilfælde af MHF, heraf var 357 døde (Figur 1). I midten af juli har WHO revurderet tilfældene, sandsynligvis efter en nyere smallere *case definition*. Det officielle akkumulerede antal tilfælde er pr. 23. august 2005 374, heraf 329 døde (*case fatality rate* 88%). Den sidste halvanden måned inden tilkom der 24 nye tilfælde; dvs. at epidemien endnu ikke er fuldstændig overstået (Figur 1). Seks patienter var blevet diagnosticeret uden for Uige, og smitten synes indtil videre at være epidemiologisk relateret til epicentret. Der er ikke sket den frygtede spredning til hovedstaden, den befolkningstætte Luanda, med tre mio. indbyggere [6, 9].

### Epidemikontrol under komplekse omstændigheder

Verdenssundhedsorganisation (WHO), det internationale samfund og Angolas sundhedsministerium har reageret hurtigt med udsendelse af eksperter for at vurdere situationen og organisere forebyggende foranstaltninger til at bryde smittekæden. Epidemikontrollen har været besværlig pga. den dårlige infrastruktur i et land, der har været hærget af borgerkrig i mere end 30 år. Hospitalsudstyr og transportmidler er nogle gange blevet fløjet til byen, idet hovedvejene stadig er mineret.

Indsatsen for at dæmme op for epidemien har primært været baseret på aktiv opsporing af kontakter og karantæne af disse på specielle afdelinger med sundhedspersonale oplært i infektionskontrol og med fornødent beskyttelsesudstyr. Det forhold, at sundhedspersonalet ikke har været oplært i og været fortrolig med basale hygiejneprincipper, forværrede situationen.

Erfaringer fra tidligere udbrud af viral hæmoragisk feber i Afrika viser, at en af de vigtigste faktorer ved epidemikontrollen er etableringen af et samarbejde med den lokale befolkning. I Angola har dette vist sig at være meget vanskeligt, idet befolkningen har optrådt aggressivt, hvorfor opsporingsarbejdet måtte indstilles. Pårørende ønsker ikke deres familiemedlemmer indlagt, og afdelinger til isolation og karantæne har angiveligt været næsten tomme. Dele af den lokale befolkning har forsøgt at skjule deres syge pårørende og er dermed blevet udsat for smitsomme kropsvæsker ved sygeplejen og de efterfølgende begravelsesritualer, der inkluderer vask af de døde. Højeste prioritet har derfor været at genvinde befolkningens tillid og at skabe forståelse for sygdomsspredningen og -bekæmpelsen og derved accept af kontrolforanstaltningerne.

### Biologisk våbenbrug

Filovirus har været forsøgt våbengjort og er af CDC klassificeret som en potentiel sikkerhedstrussel (klasse A-agentia) med baggrund i deres epidemiske potentiale, høje mortalitet og forventede påvirkning af sundhedssystemet og samfundet [10]. Der er ikke kendte tilfælde af filovirusinfektion som følge

af bevidst spredning. Våbengørelse af filovirus forudsætter en betydelig mikrobiologisk ekspertise, som på nuværende tidspunkt formentlig ikke er tilgængelig uden for de statsfinansierede programmer. Det offensive amerikanske biologiske våbenprogram blev nedlagt to år efter, at Marburg-virus blev identificeret, og syv år før det første tilfælde af EHF, hvorfor man i USA næppe har våbengjort disse virus. Derimod beskrives det fra flere kilder, at man i det sovjetiske våbenprogram, Biopreparat, forskede i frysetørring og aerosolisering af Marburg-virus, hvilket, i kombination med en meget lille inokulationsdosis (1-10 partikler), med stor sandsynlighed vil gøre det velegnet som biologisk kampstof. Patogenesen af aerosoliseret Marburg-virus er blevet undersøgt i forskellige dyremodeller [2].

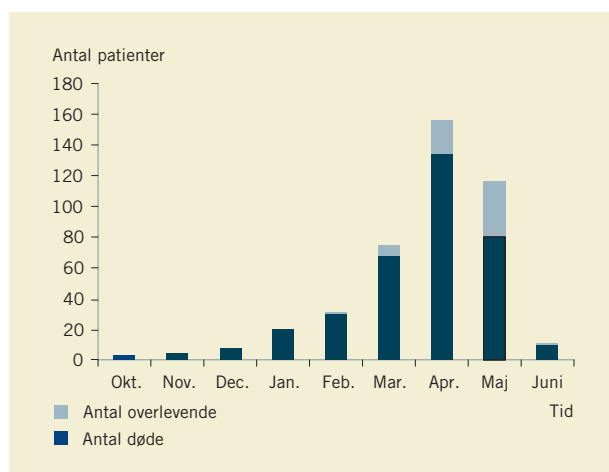
### Anbefalinger i Danmark

#### Klinisk mistanke og udredning

Det vigtigste grundlag for klinisk mistanke er patientens rejseanamnese og kliniske symptomer. Differentialdiagnoser inkluderer alvorlig sepsis, malaria, tyfus og rickettsiose. Paraklinisk kan der hos patienten findes anæmi, lymfopeni, trombocytopeni, tegn på dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) og udtalt serum-aminotransferase-forhøjelse. Specifik virologisk diagnostik udføres i Tyskland efter aftale med Statens Serum Institut (SSI). Relevante laboratorieprøver inkluderer a) virusisolering (10 ml blod i sterilt tørglas, 5 ml urin i 5 ml 2% humant albumin i saltvand, svælgpudning i sterilglas med 1 ml 1% humant albumin) og b) immunglobulin M-undersøgelse (10 ml blod i sterilt tørglas). Vagthavende på SSI skal forinden orienteres telefonisk.

#### Visitation

Efter Sundhedsstyrelsens retningslinjer skal mulige tilfælde indlægges på en regional infektionsmedicinsk afdeling. Patienten skal isoleres på en slusestue, og personalet skal an-



Figur 1. Epidemioledediagram over udbruddet af hæmoragisk marburgfeber i Angola 2004 til juni 2005. Baseret på WHO's officielle caseantal før den 1. juli. Det ses, at epidemien kulminerede i april 2005. Indsatsen for at inddæmme epidemien lykkedes i løbet af 3-4 måneder, og det sidste tilfælde af marburgfeber blev konstateret den 21. juli 2005.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Praktisk håndtering ved mistanke om viral hæmorrhagisk feber**

Visiteres altid akut til infektionsmedicinsk afdeling  
Anamnesen ±3 uger fra sidste eksponeringsmulighed  
Blodtryk og udstryk for malaria  
Blod, urin, svælgsekret til virusdyrkning samt blod til serologi (Statens Serum Institut)  
Isolation på en slusestue, hvor personalet skal benytte overtrækskittel, handsker, maske, evt. briller  
Desinfektion med f.eks. hypoklorit  
Behandling: Symptomatisk behandling af blødning og shock  
Lassa-, Krim-Congo-, Hanta-virus: Forsøgsvis ribavirin  
Marburg- og Ebola-virus: Ingen specifikke antivirale midler

vende personlige værnemidler, inklusive maske, ansigtsvisir, overtrækskittel og handsker. Infektionsrisikoen har tidligere været overvurderet, men er størst hos familie og pårørende, der har passet patienten, og ved nosokomial spredning i områder med begrænset mulighed for etablering af relevante isolationshygiejniske forholdsregler. De danske isolationsregler er fuldt dækkende. Formodede tilfælde anmeldes både telefonisk og skriftligt til embedslægen på patientens opholdssted samt til Epidemiologisk afdeling, SSI og Sundhedsstyrelsen. Embedslægeinstitutionen er ansvarlig for identifikation og information af kontakter. Kontakter defineres som personer, der har været i direkte kontakt med indekspatienten eller dennes sekreter eller ekskretorer inden for tre uger fra sygdomsdebut.

**Behandling**

Der er ingen specifik behandling, immunisering eller post-eksponeringsprofylakse for filovirusinfektioner. Antivirale midler til behandling eller profylakse efter massiv eksponering er ikke tilgængelige. Behandling retter sig alene mod komplikationer, som dehydrering, shock, DIC etc.

**Rejseanbefalinger**

Der er ikke indført forholdsregler vedrørende rejser til Angola; dog anbefales det at undgå kontakt med syge personer i Uige [10]. Aktuelle data viser, at almindelig kontakt med MHF-patienter ingen rolle har i transmissionen. Rejsende til Angola skal informeres om at søge læge ved feber og andre relevante uforklarede symptomer. WHO anbefaler, at rejsende med oplagt eksponering for Marburg-virus-patienter skal håndteres som kontakter og overvåges i 21 dage med daglig temperaturmåling og monitorering af symptomer.

Korrespondance: Erik Heegaard, Center for Biologisk Beredskab, Statens Serum Institut, DK-2330 København S. E-mail: erh@ssi.dk

Antaget: 29. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Monath TP. Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S127-38.

2. Leffel EK, Reed DS. Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. *Biosecure Bioterror* 2004;2:186-91.
3. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 2004;4:487-98.
4. Bausch DG, Borchert M, Grein T et al. Risk factors for Marburg hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1531-7.
5. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 2004;10(suppl 12):S110-21.
6. World Health Organization: Marburg Haemorrhagic Fever in Angola. *Communicable Diseases Surveillance and Response in Disease Outbreak News* 2005. [www.who.int/csr/disease/marburg/en/sept2005](http://www.who.int/csr/disease/marburg/en/sept2005).
7. Isaacson M. Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. *Clin Infect Dis* 2001;33:1707-12.
8. Gonzalez JP, Nakoune E, Slenczka W et al. Ebola and Marburg virus antibody prevalence in selected populations of the Central African Republic. *Microb Infect* 2000;2:39-44.
9. Ndayimirije N, Kindhauser MK. Marburg hemorrhagic fever in Angola – fighting fear and a lethal pathogen. *N Engl J Med* 2005;352:2155-7.
10. Borio L, Inglesby T, Peters CJ et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002;287:2391-405.