

# Dengue- und Chikungunya-Fieber in der Allgemeinpraxis

## Die zwölf wichtigsten Fragen

Johannes A. Blum<sup>a</sup>, Christoph F. Hatz<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Schweizerisches Tropeninstitut, Basel

<sup>b</sup> Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Zürich

### Quintessenz

- Dengue und Chikungunya sind akute Viruserkrankungen mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Hautausschlägen, welche in zahlreichen Ländern des Südens sehr verbreitet sind und auch Touristen betreffen. Das Spektrum des Dengue-Fiebers ist aber sehr weit und reicht vom asymptomatischen Verlauf über das klassische Dengue-Fieber zum hämorrhagischen Dengue-Fieber und zu tödlichem Verlauf.
- Beim hämorrhagischen Dengue-Fieber kommt es zu einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren. Folgen davon sind Pleuraerguss, Aszites, Ansteigen des Hämatokrits, Hypoproteinämie und Blutungen der Gingiva, Haut (Petechien, Purpura) sowie des Magen-Darm-Trakts.
- Der Gelenkbefall beim Chikungunya-Fieber ist in der Regel symmetrisch und migratorisch, betrifft mehrere, vorwiegend periphere Gelenke. Es wurden auch periartikuläre Schwellungen beobachtet. Die Schmerzen sind morgens am stärksten und bessern sich nach leichter Belastung, verschlechtern sich aber, wenn die Belastung zunimmt. Die Arthritis dauert häufig länger als zwei Monate.
- Tropische Viren gehören sowohl in die Beratung vor Reiseantritt als auch in die Differentialdiagnose des febrilen Tropenrückkehrers.
- Zur symptomatischen Therapie ist der Flüssigkeitsersatz sowie Paracetamol zur Analgesie und Fiebersenkung empfohlen. Wegen der Gefahr von Blutungen wird auf Salizylate verzichtet.
- Schwangere Frauen, kleine Kinder und Reisende mit einer bedeutenden Grunderkrankung sollten nicht in Länder mit einer aktuellen Dengue- oder Chikungunya-Epidemie reisen.
- Chikungunya- und das hämorrhagische Dengue-Fieber sind in der Schweiz meldepflichtig.

### Einleitung



Johannes A. Blum

In den letzten Jahren haben tropische Viruserkrankungen in den Medien und in den Fachzeitschriften vermehrt Beachtung erhalten und führen nicht selten zur Beunruhigung von Patienten und Ärzten. Während die dramatischen Verläufe eines Ebola-, Marburg- oder Lassa-Fiebers kaum je bei einem Pauschalurlaub vorkommen dürften, ist bei der grossen Reisetätigkeit der Schweizer und bei den weltweiten Epidemien von Dengue und Chikungunya damit zu rechnen, dass sich ein Tourist nach der Rückkehr aus den (Sub-)Tropen mit einer dieser beiden Viruserkrankungen beim Hausarzt meldet. Im vorliegenden Artikel soll anhand der häufigsten zwölf Fragen auf die wichtigsten Punkte dieser Viren eingegangen werden.

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

### Was ist ein Dengue- und ein Chikungunya-Virus?

#### Dengue

Vier verschiedene Serotypen oder Stämme (Stamm Dengue 1 bis 4) dieses Flavivirus sind bekannt. Sie werden durch Aedes-Mücken übertragen. Das Dengue-Fieber ist eine akute virale Erkrankung mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Hautausschlägen und in seltenen Fällen Hämorrhagien.

#### Chikungunya

Chikungunya ist ein Alphavirus, gehört zur Familie der Togaviren und wird ebenfalls durch die Aedes-Mücke übertragen. Auch das Chikungunya-Fieber ist eine akute virale Erkrankung mit Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und Hautausschlägen, bei dem aber lang anhaltende Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen im Vordergrund stehen können.

### Sind Dengue- und Chikungunya-Fieber häufiger geworden?

#### Dengue

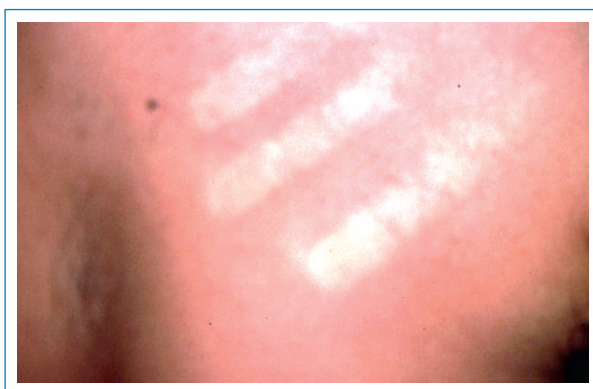
Die Anzahl der weltweit gemeldeten Dengue-Erkrankungen stieg in den letzten Jahrzehnten markant an. Sie betrug in den 1960er Jahren um 10 000–20 000 Fälle pro Jahr, in den 1970er und 1980er Jahren um 100 000 Fälle und um 2000 über 500 000 pro Jahr. 2007 wurden allein in Lateinamerika gegen eine Million Erkrankungen gemeldet. Bei 26 000 wurde eine schwere Form mit Hämorrhagien beobachtet. Als Ursachen für diese Zunahme des Dengue-Virus werden das Abholzen der Wälder, eine Bevölkerungsexplosion mit unkontrolliertem Anwachsen der Städte, eine mangelhafte Moskitokontrolle und Migrationsbewegungen genannt [1].

Die Angaben über das Risiko, im Rahmen einer Tropenreise an einem Dengue-Fieber zu erkranken, schwanken. Bei amerikanischen Soldaten und Langzeitaufenthalt wurde ein Risiko von ungefähr 1/1000 pro Aufenthalt geschätzt. Die Serokonversionen bei israelischen Touristen waren deutlich höher und betrugen bei einer Reise von einem Monat 2,9% und bei einer Dauer von 6 Monaten 6,7%. Die hohe Seropositivität von 8,7–19,5% bei deut-

**Als Ursachen für die Zunahme des Dengue-Virus werden das Abholzen der Wälder, eine Bevölkerungsexplosion, mangelhafte Moskitokontrolle und Migrationsbewegungen genannt**

Tabelle 1. Klinik von Dengue- und Chikungunya-Fieber.

	Dengue-Fieber	Chikungunya-Fieber
Fieber	++++	++++
Kopfschmerzen	+++	++
Hautausschlag	++	++
Retroorbitale Schmerzen	++	–
Muskelschmerzen	++	–
Gelenkschmerzen/-schwellungen	+	++++
Gastrointestinale Symptome	+	++
Pruritus/Dysästhesie	++	+
Petechien	+	–
Spontane Blutungen (Nasenbluten, Gingiva-Blutungen, Hypermenorrhoe, Hautblutungen)	+	+



**Abbildung 1**  
Generalisierte Rötung bei Dengue-Fieber (mit Fingerabdrücken des Untersuchenden).



**Abbildung 2**  
Morbilliformer Hautausschlag bei Dengue-Fieber.

sehen Touristen erschreckt auf den ersten Blick. Sie könnte aber durch Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren und durch Impfungen gegen Gelbfieber, Japanische Enzephalitis oder Frühsummer-Meningoenzephalitis verursacht sein oder auf frühere, zum Teil asymptomatisch oder oligosymptomatisch verlaufende Infektionen zurückzuführen sein.

### Chikungunya

Seit über 50 Jahren wurden Epidemien in Afrika und Asien beschrieben, die aber in der Schweiz kaum zur

Kenntnis genommen wurden. 2005/06 kam es jedoch zu einer grossen Epidemie auf den Inseln im Indischen Ozean. In La Réunion erkrankten 266 000 Patienten, ein Drittel der Bevölkerung. Als neues Phänomen wurden auch Todesfälle beschrieben. Die Epidemie griff auf Indien über, wo über 1,5 Millionen erkrankten und die Erkrankungsrate in gewissen Gebieten bis gegen 45% betrug. In dieser Zeit wurden auch 800 importierte Fälle in Europa beobachtet.

2007 kam es in Italien zu einer autochthonen Epidemie mit gegen 300 Fällen. Bei hohen lokalen Erkrankungs-raten während Epidemien muss auch mit einem hohen Risiko für die Touristen gerechnet werden [2].

### Wann muss der Hausarzt an diese Erkrankung denken?

#### Dengue

Weil das Dengue-Fieber in den meisten tropischen Ländern endemisch ist, muss man bei jedem febrilen Tropenrückkehrer neben der Möglichkeit einer Malaria auch an ein Dengue-Fieber denken. Da die Inkubationszeit in der Regel nur einige wenige Tage beträgt, tritt die Erkrankung während der Reise oder innerhalb der ersten zwei Wochen nach Rückkehr auf. Die Symptome und Zeichen sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Das Vorhandensein von retro-orbitalen Schmerzen, die bei Augenbewegungen zunehmen, einer Hyperästhesie oder Pruritus (der Wasserstrahl beim Duschen wird als unangenehm empfunden) sowie von Hautausschlägen sollten an ein Dengue-Fieber denken lassen. Bereits in den ersten Krankheitstagen können eine Rötung am ganzen Körper (Abb. 1), ein *Flush* im Gesicht und eine konjunktivale Injektion auftreten. Erst nach ungefähr fünf Tagen kommt es zu einem morbilliformen Ausschlag (Abb. 2). Im Routinelabor fallen häufig eine Leukopenie und eine Thrombopenie auf. Wegen einer häufig beobachteten Exsikkose ist der Hämoglobinwert initial oft hochnormal.

#### Chikungunya

Eine genaue Kenntnis der Endemie- und Epidemiegebiete ist essentiell. Im vergangenen Jahr wurden Epidemien in Indien, Sri Lanka, den Malediven und Südostasien (Indonesien, Singapur, Malaysia, Thailand) gemeldet, und im kommenden Jahr muss mit weiteren Epidemien in Afrika und Asien gerechnet werden.

Da die Inkubationszeit nur wenige Tage beträgt, tritt die Erkrankung während der Reise oder innerhalb der ersten zwei Wochen nach Rückkehr auf. Bei einem Tropenrückkehrer mit Fieber, starken Gelenkschmerzen mit Gelenkschwellung (oder einer para-artikulären Schwellung; Abb. 3), allgemeinen viralen Erkrankungszeichen und einem Hautausschlag (Abb. 4) nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet muss an ein Chikungunya-Fieber gedacht werden [3]. Der Gelenkbefall ist in der Regel symmetrisch und migratorisch und betrifft mehrere vorwiegend periphere Gelenke. Periarthkuläre Schwellungen wurden beobachtet. Die Schmerzen sind am Morgen am stärksten und bessern sich nach leichter Belastung, verschlechtern sich aber nach

schwerer Belastung. Die Arthritis dauert häufig länger als zwei Monate [4]. Nicht selten wird der Arzt erst in dieser Phase aufgesucht.

Die Webseite [www.safetravel.ch](http://www.safetravel.ch) gibt über laufende Epidemien Auskunft.

### Was muss ich unternehmen, wenn ich einen Verdachtsfall habe?

Da sich die Verdachtsdiagnose eines Dengue- oder Chikungunya-Fiebers bei der ersten Konsultation meist nicht erhärten lässt, müssen andere fieberhafte Erkrankungen, vor allem solche, die eine Thrombopenie und eine Leukopenie verursachen, ausgeschlossen werden. Dabei sollten vor allem Krankheiten, deren Verpassen fatale Folgen haben könnten, ausgeschlossen werden: Malaria (Blutausstrich), Typhus (Blutkultur), Amöbenleberabszess (Serologie und klinische Untersuchung), HIV-Primoinfekt (Erfragen einer Exposition), Meningitis, Pneumonie und Harnwegsinfekt. Bei Gelenkschwellungen ist auch eine septische Arthritis auszuschliessen.

#### Dengue

Während der fieberhaften Phase besteht eine Virämie, und das Dengue-Virus kann mittels PCR nachgewiesen



**Abbildung 3**  
Gelenkschwellung des rechten Fusses bei Chikungunya-Fieber.



**Abbildung 4**  
Hautausschlag bei Chikungunya-Fieber.

werden. Frühestens 5–7 Tagen nach Fieberbeginn können Antikörper (IgM) nachgewiesen werden.

Wichtig ist, den Patienten zu informieren, dass wegen der Möglichkeit von Hämorrhagien Paracetamol statt ein Salizylat zur Schmerzbekämpfung verwendet werden sollte.

#### Chikungunya

Die Diagnose eines Chikungunya-Fiebers beruht in der Initialphase auf dem Virusnachweis mittels PCR und in der zweiten Krankheitswoche auf dem Nachweis von Antikörpern.

Bestätigte Dengue- und Chikungunya-Fälle sind meldepflichtig.

### Ist die Erkrankung gefährlich, und kann man daran sterben?

#### Dengue

Das Spektrum des Dengue-Fiebers ist sehr breit und reicht vom asymptomatischen Verlauf über das klassische Dengue-Fieber zum hämorrhagischen Dengue-Fieber (siehe unten) bis zum fatalen Verlauf. Schwere Verläufe wurden bei 11% und ein hämorrhagisches Dengue-Fieber bei 2,7% von Reisenden mit klinischem Dengue-Fieber beobachtet [3, 5]. In Europa sind in den letzten Jahren mindestens drei Reisende an einem Dengue-Fieber gestorben.

Beim hämorrhagischen Dengue-Fieber kommt es zu einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren und zu einem Austreten von Plasma und Blut ins Gewebe. Folgen davon sind Pleuraerguss, Aszites, Ansteigen des Hämatokrits, Hypoalbuminämie, Hypoproteinämie und vor allem Blutungen (Gingivablutungen, Hautblutungen wie Petechien oder Purpura, gastrointestinale Blutungen). Die Blutungen und die Exsikkose können zu einem Schock und damit zum Dengue-Schock-Syndrom führen.

#### Chikungunya

Auch beim Chikungunya-Fieber sind hämorrhagische Formen beschrieben, doch sind diese wesentlich seltener und verlaufen harmloser als beim Dengue. Weitere Manifestationen eines schweren Verlaufs ist der Befall des ZNS und des Myokards [4].

### Wie kommt es zum hämorrhagischen Dengue-Fieber?

Die Pathophysiologie des hämorrhagischen Dengue-Fiebers ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Das Risiko für eine hämorrhagische Form hängt vom Virus, Wirt und von früheren Dengue-Infektionen ab. Auch chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Asthma bronchiale oder Sichelzellanämie erhöhen das Risiko. Das Vorhandensein von Antikörpern gegen einen heterologen Serotyp kann ein erhöhtes Risiko für ein hämorrhagisches Dengue-Fieber bedeuten, wobei auch der Abstand zwischen der Erst- und der Zweitinfektion eine Rolle spielt. Bei einem Abstand zwischen der Erst-

und der Zweitinfektion von 20 Jahren war das Risiko grösser als bei einem Abstand von vier Jahren, doch kann es auch bei Erstinfektionen zu schweren Verlaufsformen kommen [6, 7].

## Darf ich den Patienten in meiner Praxis behandeln?

### Dengue

Ein klassisches Dengue-Fieber ohne schweren Verlauf kann ambulant behandelt werden. In der Schweiz wer-

Beim Dengue-Fieber ist auf Warnzeichen wie Bauchschmerzen, Erbrechen, Unruhe, Änderung des Bewusstseinszustands und plötzlichen Fieberabfall zu achten

den Patienten mit einem Dengue-Fieber selten hospitalisiert. Da es bis heute keine Möglichkeit einer antiviralen Behandlung des Dengue-Fiebers gibt, stehen symptomatische Massnahmen wie analgetische Therapie und Korrektur des Flüssigkeitshaushalts im Vordergrund. Wegen des Blutungsrisikos sind Salizylate zu meiden. Ein hämorrhagisches Dengue-Fieber erfordert jedoch einen komplexen Flüssig-

keitsersatz und Bluttransfusionen, was nur unter stationären Bedingungen möglich ist.

Das hämorrhagische Dengue-Fieber verläuft zuerst wie ein klassisches Dengue-Fieber. Nach einigen Tagen (2.–9. Tag) kommt es zur klinischen Verschlechterung, oft zu einem Zeitpunkt, an dem das Fieber schon sinkt. Bei den Konsultationen ist auf Warnzeichen wie Bauchschmerzen, Erbrechen, Unruhe, Änderung des Bewusstseinszustands, plötzlichen Fieberabfall sowie einen raschen Rückgang der Thrombozyten und auf ein Ansteigen des Hämatokrits zu achten. Bei Verschlechterung des Allgemeinzustands oder der Laborwerte, bei Kreislaufinstabilität, Blutungen oder den oben genannten Warnzeichen muss eine Hospitalisation erfolgen.

### Chikungunya

Ein Chikungunya-Fieber kann in der Regel ambulant mit Analgetika und Flüssigkeitsersatz behandelt werden. Analgetika müssen unter Umständen über längere Zeit gegeben werden.

## Muss mit Spätschäden gerechnet werden?

### Dengue

Ein Dengue-Fieber heilt in der Regel im Lauf von zwei Wochen ab, die Erholungszeit kann jedoch mehrere Wochen in Anspruch nehmen, und die Patienten können in dieser Zeit müde sein und eine depressive Verstimmung entwickeln. Bleibende Schäden sind nicht bekannt.

### Chikungunya

Chikungunya-Fieber kann bei einem Drittel der Patienten zu monatelangen starken Gelenkschmerzen führen, zum Glück ohne Zeichen einer Gelenkszerstörung. Ältere Patienten und solche mit einer ausgeprägten Thrombopenie oder erhöhten Leberwerten haben ein höheres Risiko für einen protrahierten Verlauf [8]. Therapeutisch werden in der Regel nichtsteroidale Antirheumatika eingesetzt.

## Wenn die Patientin schwanger ist?

### Dengue

Eine Dengue-Infektion während der Schwangerschaft führt kaum zu einer Zunahme des Erkrankungsrisikos oder des Schweregrades der mütterlichen Erkrankung. Die Missbildungsrate ist nicht erhöht, aber es werden gelegentlich kongenitale Dengue-Fieber beobachtet. Frühgeburten und Aborte sind möglicherweise bei Dengue-Patientinnen häufiger. Die Infektion des Fetus erfolgt schon vor der Geburt in den letzten Schwangerschaftswochen [9].

### Chikungunya

Es wurden bisher keine Missbildungen, Embryo- oder Fetopathien beobachtet, Totgeburten scheinen aber vermehrt vorzukommen. Kongenital-infizierte Neugeborene entwickeln innerhalb von 3–7 Tagen Fieber, Schmerzen und eine Thrombozytopenie, selten auch eine Enzephalopathie.

Bei beiden Infektionen besteht kein protektiver Effekt durch eine Sectio.

## Muss mit Übertragungen in der Schweiz gerechnet werden?

Im Tessin und kürzlich auch nördlich der Alpen wurde das Vorhandensein von *Aedes albopictus* dokumentiert. Diese Mücke scheint ein guter Überträger für Chikungunya und ein mässiger Überträger für Dengue zu sein. Somit können theoretisch beide Viren bei uns übertragen werden. Da aber sowohl die Anzahl der Mücken als auch die Anzahl der Erkrankten in der

Im Tessin und kürzlich auch nördlich der Alpen wurde das Vorhandensein von *Aedes albopictus* dokumentiert

Schweiz niedrig ist, ist das Risiko einer autochthonen Übertragung gering. Dennoch ist es sinnvoll, dass das Bundesamt für Gesundheitswesen sowohl Dengue- als auch Chikungunya-Erkrankungen als meldepflichtig erklärt hat. Damit kann eine mögliche Übertragung in der Schweiz früh erfasst werden.

## Dürfen Patienten nach abgeheilter Erkrankung wieder in Endemiegebiete reisen?

Patienten, die ein Chikungunya-Fieber durchgemacht haben, können problemlos wieder in die Tropen reisen. Da es beim Dengue-Fieber bei einer erneuten Reise zu einer Infektion mit einem heterologen Stamm kommen kann, besteht theoretisch ein erhöhtes Risiko für ein hämorrhagisches Dengue-Fieber. Dies gilt natürlich auch für Patienten, die einen asymptomatischen Verlauf hatten und das Dengue-Fieber nicht bemerkt haben. Auch wenn keine Garantien abgegeben werden können, darf in Anbetracht der vielen Reisenden in Endemiegebiete und der nur sehr geringen Anzahl von insgesamt drei Todesfällen bei europäischen Reisenden von einem nur geringen Risiko ausgegangen werden.

## Wie kann man sich schützen?

Aedes-Mücken sind vorwiegend tagaktiv. Deshalb wird ein Mückenschutz durch das Tragen von langärmeligen, mit Insektiziden besprayten Kleidern sowie das Auftragen der üblichen Mückenschutzmittel (DEET) auf der Haut tagsüber, vor allem in den frühen Morgenstunden und in den Abendstunden, empfohlen. Dies ist aber vom Reisenden, der schwitzt, den Schweiß abwischt, ein Bad nimmt und deshalb das Mückenschutzmittel mehrmals am Tag auftragen müsste, kaum konsequent durchzuführen.

Obwohl an Impfungen gegen beide Viren geforscht wird und zum Teil ermutigende Resultate vorliegen, ist zurzeit keine Impfung im Handel. Die Anforderungen an

**Tropische Viren gehören sicher in die Differentialdiagnose der Fieberabklärung eines Tropenrückkehrers, aber auch in die Beratung vor Reiseantritt**

eine Impfung gegen Dengue sind besonders hoch, da sie vollständigen Schutz gegen alle vier Serotypen gewähren muss. Sollte es nämlich bei suboptimalem Schutz gegen einen Stamm zu einer Infektion kommen, könnte das Risiko eines schweren Verlaufs bei vorhandener Abwehr gegen andere Stämme ähnlich wie bei einer früheren Infektion durch einen anderen

Stamm besonders hoch sein. Da die Pathophysiologie des hämorrhagischen Fiebers noch nicht endgültig geklärt ist und da es keine Möglichkeiten gibt, dieses Risiko der Imp-

fung im Tierversuch zu klären, hat sich die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Dengue verzögert [10].

Tropische Viren gehören sicher in die Differentialdiagnose der Fieberabklärung eines Tropenrückkehrers, aber auch in die Beratung vor Reiseantritt. Dabei ist besonders auf das Besprechen der Analgesie und Fiebersenkung (Paracetamol an Stelle von Salizylaten) und die Information über die Risiken dieser Viren zu achten. Generell wird schwangeren Frauen, kleinen Kindern und Reisenden mit einer bedeutenden Grunderkrankung abgeraten, in ein Gebiet zu reisen, in dem eine Dengue- oder Chikungunya-Epidemie herrscht.

## Danksagung

Wir danken Dres. J. Werlein und M. Stöckle für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

## Korrespondenz:

PD Dr. med. Johannes A. Blum  
Leitender Arzt  
Schweizerisches Tropeninstitut  
Socinstrasse 57  
CH-4002 Basel  
[johannes.blum@unibas.ch](mailto:johannes.blum@unibas.ch)

## Empfohlene Literatur

- Townson H, Nathan MB. Resurgence of chikungunya. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:308-9.
- Guzman MG, Kouri G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:522-3.

- Monath TP. Dengue and yellow fever - challenges for the development and use of vaccines. *N Engl J Med.* 2007;357:2222-5.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# Dengue- und Chikungunya-Fieber in der Allgemeinpraxis / Les fièvres tropicales dengue et chikungunya au cabinet du praticien

## Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med.* 2004;10:S98–109.
- 2 Townson H, Nathan MB. Resurgence of chikungunya. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:308–9.
- 3 Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1401–7.
- 4 Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis.* 2007;45: e1–e4.
- 5 Wichmann O, Jelinek T. Dengue in travelers: a review. *J Travel Med.* 2004;11:161–70.
- 6 Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB Jr, Feres VC, Rocha B, Levi JE, et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. *J Infect Dis.* 2008;197:817–24.
- 7 Guzman MG, Kouri G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987–2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:522–3.
- 8 Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis.* 2008;47:469–75.
- 9 Carroll ID, Toovey S, Van Gompel A. Dengue fever and pregnancy – a review and comment. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5:183–8.
- 10 Monath TP. Dengue and yellow fever – challenges for the development and use of vaccines. *N Engl J Med.* 2007;357:2222–5.