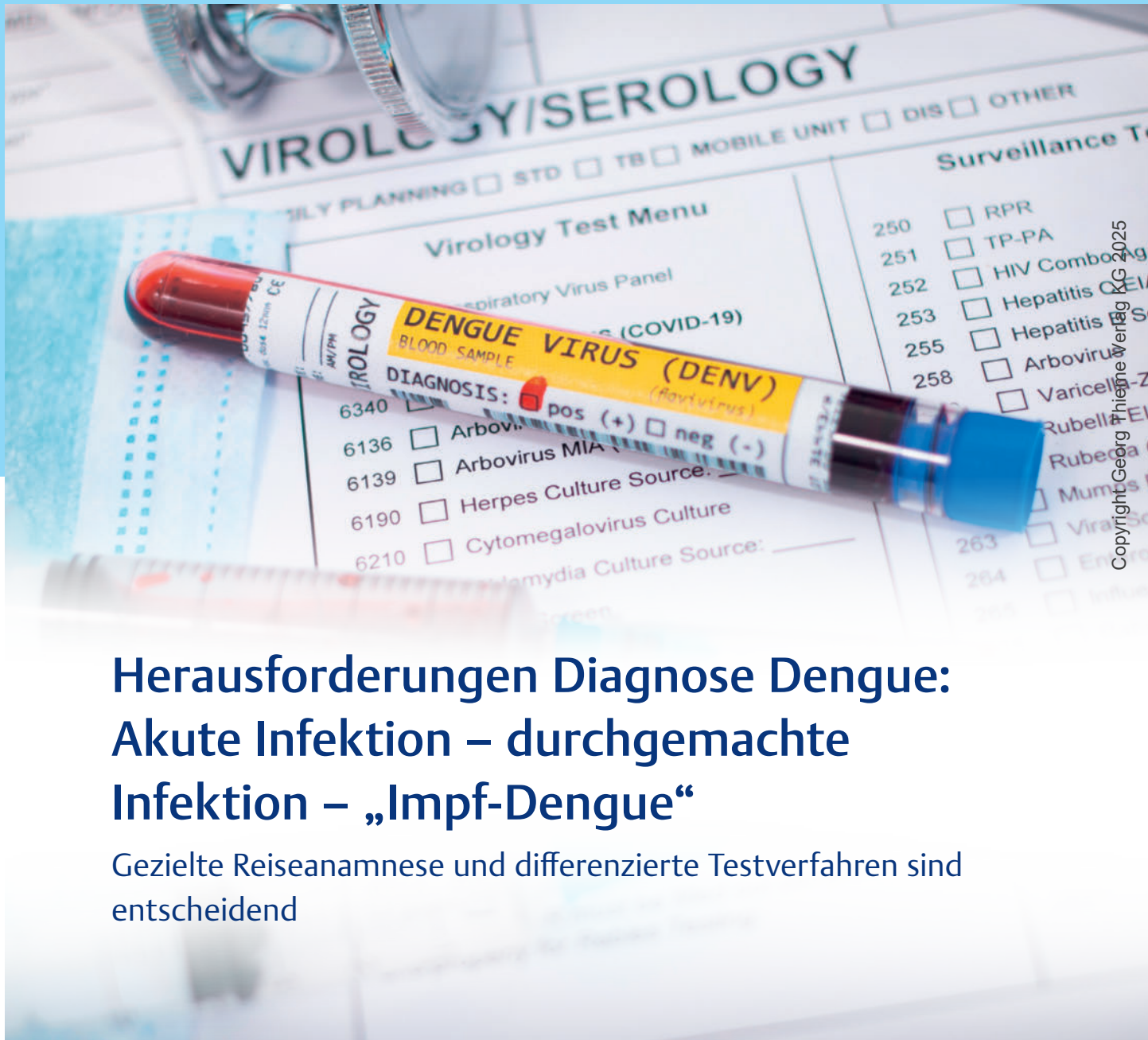




Herausforderungen Diagnose Dengue: Akute Infektion – durchgemachte Infektion – „Impf-Dengue“

Gezielte Reiseanamnese und differenzierte Testverfahren sind entscheidend

Herausforderungen Diagnose Dengue: Akute Infektion – durchgemachte Infektion – „Impf-Dengue“: Gezielte Reiseanamnese und differenzierte Testverfahren sind entscheidend

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) verkündet für 2024 mehr Fälle von Dengue als je zuvor – auch in Deutschland schnellen die Zahlen bei Reiserückkehrenden in die Höhe [1, 2]. Im niedergelassenen Bereich stehen Ärztinnen und Ärzte deshalb immer häufiger vor der Frage, wie sie Dengue diagnostizieren können und welche Schritte im Verdachtsfall einzuleiten sind. In dem vorliegenden Blickpunkt Medizin geben Prof. Dr. med. Tomas Jelinek vom Berliner Centrum für Reise- und Tropenmedizin (BCRT), Prof. Dr. med. Jonas Schmidt-Chanasit vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg und Prof. Dr. Tino F. Schwarz vom Klinikum Würzburg Mitte einen Überblick über Symptome einer Dengue-Infektion und Tipps zum diagnostischen Vorgehen.

Die Zahl der Dengue-Fälle steigt seit Jahren weltweit an. Die WHO verzeichnete 2023 mit 6,5 Millionen gemeldeten Fällen und mehr als 7500 Todesfällen einen historischen Höchststand [1]. Für 2024 wurden der WHO bis zum 25. Oktober 12,7 Millionen Fälle mit bereits 8791 Todesfällen gemeldet – nochmal ein deutlicher Anstieg gegenüber dem Vorjahr [3]. Die Dunkelziffer wird aufgrund der häufig asymptomatischen oder milden Verläufe sogar auf weltweit 100–400 Millionen Infektionen pro Jahr geschätzt [1].

Fallzahlen in Europa steigen

Dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) werden seit 2010 Fälle der autochthonen Dengue-Virus Übertragung innerhalb Europas übermittelt [4]. In den ersten Jahren trat dies nur selten auf. 2022 waren es 65 Fälle in Frankreich und 6 weitere auf Ibiza. 2023 beliefen sich die Fallzahlen auf 45 in Frankreich, 82 in Italien und 3 in Spanien. 2024 wurden bis zum 25. Oktober 82 Fälle in Frankreich, 199 in Italien und 8 in Spanien gemeldet.

Dengue ist gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine meldepflichtige Erkrankung, deren Diagnose sich nicht auf das ärztliche Budget niederschlägt. Bei Reiserückkehrenden nach Deutschland hat Dengue inzwischen die Malaria überholt [2]. Nach dem bisherigen Höchststand von 1176 Fällen im Jahr 2019 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) in diesem Jahr bis zum 25. Oktober bereits 1445 Fälle gemeldet – auch hier ein neuer Höchststand. „Die Dunkelziffer der tatsächlich nach Deutschland eingeschleppten

Infektionen dürfte aufgrund der oft asymptomatischen oder milden Verläufe etwa 10-fach höher liegen. Werden die im Ausland durchgemachten Infektionen hinzuge-rechnet, sind es noch mehr Fälle“, schätzt Schmidt-Chanasit. Die Zahl der Reisenden mit schweren Verläufen ist bei den im Ausland behandelten Infektionen deutlich höher als in Deutschland [5]. Denn viele Erkrankte müssen erst die Infektion auskurieren, bevor sie die Heimreise antreten können. In Deutschland wurden autochthone Fälle noch nicht registriert. Da die überwiegend tagaktive asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) als eine der Überträgerinnen der Dengue-Viren inzwischen auch in einigen Regionen Deutschlands heimisch ist, könnten autochthone Übertragungen in Zukunft aber an Bedeutung gewinnen.

Reiseanamnese

Weltweit sind die 4 Dengue-Virus Serotypen (DENV-1 bis DENV-4) in vielen tropischen und subtropischen Regionen verbreitet, sodass bei febrilen Reiserückkehrenden grundsätzlich Dengue als Diagnose in Betracht gezogen werden sollte [1]. Neben der wichtigen Frage nach dem Krankheitsbeginn und den Symptomen kann die Frage nach dem Reiseverlauf einen entscheidenden Hinweis geben. „Bei Fieber nach der Rückkehr aus einer Region mit aktuell hohen Dengue-Fallzahlen ist Dengue sehr wahrscheinlich. Deswegen ist es wichtig, dass Ärztinnen und Ärzte das Infektionsgeschehen in den Reiseländern im Blick haben“, so Jelinek. Wichtig ist auch die Frage nach einer bereits durchgemachten Infektion, da Sekundärinfektionen mit einem der 3 ande-

ren Serotypen schwerer verlaufen können als die Primärinfektion [6]. Neuere Beobachtungen zeigen jedoch auch, dass es bei Primärinfektionen von Reisenden zu schweren Verläufen kommen kann [7].

Symptomatik

Symptomatisches Dengue kann in Phasen verlaufen – mit einer fieberhaften, einer kritischen und einer Rekonvaleszenzphase [6]. Charakteristisch ist die Trias aus Fieber und Exanthem mit Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen (► **Kasten**) [8]. Die Inkubationszeit beträgt in 95 % der Fälle 3–10 Tage [6]. Charakteristisch für die febrile Phase ist ein abrupter Temperaturanstieg auf bis zu 40 °C, der mit starken Kopfschmerzen, retrobulbärem Schmerz, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie einem makulopapulösen oder morbilliformem Exanthem einhergehen kann – oft mit weißem Dermografismus [6, 9]. Liegen 2 oder mehr der genannten Symptome vor, sollte Dengue differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden [1, 6]. In der Regel geht das Fieber nach 3–7 Tagen

KRITERIEN FÜR DIE DIAGNOSE DENGUE

Wahrscheinliches Dengue [1]

Aufenthalt in einem Dengue-endemischen Gebiet und 2 dieser Kriterien:

- Übelkeit, Erbrechen
- Hautausschlag
- Muskel- und/oder Gelenkschmerzen
- Leukopenie und/oder Thrombopenie
- Fieber und/oder Kopfschmerzen

Klinische Warnzeichen für schweres Dengue

- Bauchschmerzen
- anhaltendes Erbrechen
- klinische Flüssigkeitsansammlung
- Schleimhautblutungen
- Lebervergrößerung
- positiver Tourniquet-Test

zurück, und die klinischen Symptome verbessern sich bei den meisten Patientinnen und Patienten. In seltenen Fällen beginnt aber die sogenannte kritische Phase mit den Symptomen eines schweren Verlaufes, der durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität mit Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäßsystem, schweren Blutungen und Organbeteiligung gekennzeichnet ist [6]. Unbehandelt kann die Sterblichkeitsrate in endemischen Ländern bei schwerem Dengue bis zu 13 % betragen. In Deutschland ist schweres Dengue intensivmedizinisch meist gut beherrschbar.

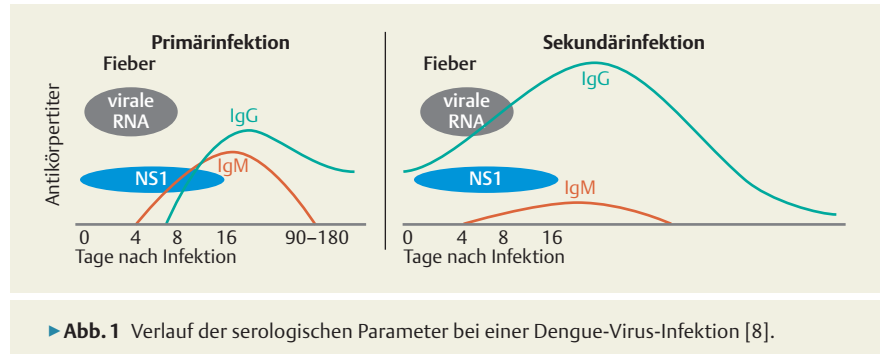
Dengue-Diagnostik

Tropenmedizinische Einrichtungen sind in Deutschland nicht flächendeckend vorhanden. Es liegt deshalb zumeist in den Händen der Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner, bei Verdacht auf Dengue die Diagnostik anzustoßen. Dies sollte zeitnah erfolgen, wie das Beispiel einer von Prof. Schwarz beschriebenen Patientin mit mildem Dengue zeigt. Sie wendete sich mit den typischen Symptomen an ihren Hausarzt, der unsicher bezüglich des diagnostischen Vorgehens war. Er überwies sie deshalb an die Uni-Klinik, wo sie aber erst in 4 Wochen einen Termin bekam. Der dort durchgeführte NS1-Antigen-Schnelltest war negativ, woraufhin eine serologische Diagnostik unterblieb und eine Infektion unbestätigt blieb.

Bei Patientinnen und Patienten mit leichten Symptomen ist es entscheidend, diese über die Warnzeichen eines schweren Verlaufes aufzuklären (► **Kasten**) – verbunden mit dem Hinweis, ggf. unverzüglich ärztliche Hilfe zu suchen. „In Anbetracht der steigenden Fall-Zahlen sollten die Krankenhauslabore Schnelltests bereithalten“, betont Schwarz.

Serologische Diagnostik

Um eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität zu erreichen, sollten im Rahmen der serologischen Diagnostik in den ersten Wochen nach Krankheitsbeginn 3 Parameter erhoben und beim Labor dezidiert „Verdacht auf akutes Dengue“ angekreuzt werden: das DENV-spezifische NS1-Antigen sowie DENV-spezifisches Immunglobulin M (IgM) und IgG (► **Abb. 1**) [8]. In der 1. Krankheitswoche ist die Reverse Tran-



► **Abb. 1** Verlauf der serologischen Parameter bei einer Dengue-Virus-Infektion [8].

skriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) zum Nachweis der Virus-Nukleinsäure eine Option [6]. „In der Praxis spielt die PCR aber eher eine untergeordnete Rolle: z. B. zur Klärung des DENV-Serotyps“, gibt Schmidt-Chanasit zu bedenken. Nach Abklingen des Fiebers ist der PCR-Test nicht mehr sinnvoll. Das NS1-Antigen ist im Blut infizierter Patienten bereits früh in der Fieberphase nachweisbar. Der Schnelltest ist einfach durchzuführen und liefert innerhalb von 30 Minuten ein Ergebnis [9].

IgM-Antikörper weisen auf eine frische Infektion hin und sind ab Woche 1 nach Infektion für bis zu etwa 3 Monate detektierbar [6]. Die IgG-Antikörper steigen etwas später an, sind dann aber meist über mehrere Jahrzehnte hinweg nachweisbar. Infektionen werden als primär eingestuft, wenn in den ersten 7 Tagen nach Auftreten der Symptome kein IgG nachweisbar ist oder das Verhältnis von IgM/IgG $\geq 1,8$ beträgt [10]. Ist DENV-spezifisches IgG bereits initial nachweisbar, spricht dies für eine Sekundärinfektion. Die IgM-Spiegel sind bei einer Sekundärinfektion niedriger als bei einer Primärinfektion (► **Abb. 1**) [8].

Der Tourniquet-Test

Als zusätzliches Zeichen einer möglichen Dengue-Infektion wird in der WHO-Klassifizierung der Tourniquet-Test zur Überprüfung der Fragilität der Kapillaren aufgelistet [9]. Bei dem Test wird eine Blutdruckmanschette oder Stauschlauch am Oberarm angelegt, auf den Mitteldruck zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck aufgepumpt und für 5 Minuten belassen [11]. Zwei Minuten nach Entfernung der Manschette werden die Petechien am Vorderarm gezählt. Bei ≥ 20 Petechien auf einer Fläche von $2,5\text{ cm} \times 2,5\text{ cm}$ gilt der Test als positiv. „Fällt der Test negativ aus,

können Patientinnen und Patienten ambulant betreut werden. Ist das Ergebnis positiv, ist die stationäre Aufnahme angezeigt“, betont Jelinek.

Diagnostische Hürde nach Infektion: Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren

Der Nachweis einer früher durchgemachten DENV-Infektion („Seronarbe“) wird aufgrund der zunehmenden Verbreitung anderer humanpathogener Flaviviren immer schwieriger [6]. Zu diesen Viren zählen das West-Nil-Virus [12], das Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Virus, das Japanische-Enzephalitis-Virus und das Gelbfieber-Virus. Aufgrund struktureller Ähnlichkeiten werden bei einer Infektion oder nach einer Impfung Antikörper gebildet, die mit anderen Flaviviren kreuzreagieren und so ein falsch positives Testergebnis hervorrufen können.

Serologische DENV-Tests mit einer höheren Spezifität wie der Neutralisationstest sind etabliert, für die Routinediagnostik aber nicht breit verfügbar [6]. In der Zulassungsstudie des Dengue-Impfstoffs TAK-003 (Qdenga®) wurde der Serostatus der Studienteilnehmer mittels Mikroneutralisationsassay nachgewiesen [13]. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt keine Untersuchung zur Erhebung des Serostatus vor einer Dengue-Impfung [6].

„Echtes“ oder „Impf-Dengue“

Dengue-ähnliche Symptome – im Sinne eines „Impf-Dengue“ – können auch nach einer Impfung auftreten. Da der Dengue-Impfstoff Qdenga® NS1-Antigen enthält, können bei geimpften Personen in den ersten Wochen nach Impfung laborchemische Untersuchun-



► **Abb. 2** Wahrscheinliches „Impf-Dengue“; Quelle: Prof. Dr. Tomas Jelinek, BCRT, Berlin.

gen auf DENV-spezifische IgG- und IgM-Antikörper sowie auf das NS1-Antigen positive Ergebnisse aufweisen. Prof. Jelinek berichtet über einen Fall von „Impf-Dengue“. Im Februar 2023 entwickelte eine Patientin – 9 Tage nach der in Deutschland erfolgten Impfung – in Vietnam einen den gesamten Oberkörper betreffenden Hautausschlag (► **Abb. 2**) sowie leichte Kopfschmerzen im Bereich der Augen. Nach einem positiven Dengue-Schnelltest verordnete der Arzt Prednisolon und Amoxicillin/Clavulansäure und sprach von einer Superinfektion. Dabei handelte es sich aber mit hoher Wahrscheinlichkeit um „Impf-Dengue“, da sich die Frau erst seit 3 Tagen in Vietnam befand.

Diagnostische Standardtests auf Dengue eignen sich deshalb nicht zur Unterscheidung einer Impf-Virämie von einer Infektion mit dem Wildtyp-Virus [14]. „Bei Verdacht auf ‚Impf-Dengue‘ muss eine über die Routine hinausgehende, weiterführende Diagnostik erfolgen. Über die Sequenzierung von bestimmten Bereichen des Virusgenoms lässt sich ‚Impf-Dengue‘ von tatsäch-

lichem Dengue unterscheiden“, erläutert Schmidt-Chanasit. „Impf-Dengue“ liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit vor, wenn die Symptome 7–14 Tage nach der Impfung auftreten und eine Wildvirus-Infektion unwahrscheinlich ist. Eine Fallmeldung an das zuständige Gesundheitsamt ist im Falle von „Impf-Dengue“ nicht notwendig, da es sich nicht um eine „Durchbruchinfektion“ handelt [6].

Klinisches Management

Kausale Behandlungsmaßnahmen bei Dengue existieren nicht [6]. Bei milden Verläufen stehen symptomlindernde Maßnahmen wie Ruhe, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, fiebersenkende Maßnahmen und die Gabe von Schmerzmitteln im Vordergrund. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) – insbesondere Acetylsalicylsäure (ASS) – sollten wegen ihrer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion vermieden werden. Bestätigte Fälle von Dengue sind durch das Labor namentlich an das zuständige Gesundheitsamt zu melden (Labormeldepflicht nach § 7 IfSG).

Literatur

- [1] WHO: Dengue and severe dengue. Im Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>; Stand: 25.10.2024
- [2] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI: 2.0, Im Internet: <https://survstat.rki.de>; Stand: 25.10.2024

- [3] WHO: Global dengue surveillance, January to August 2024. Im Internet: https://world-healthorg.shinyapps.io/dengue_global/; Stand: 25.10.2024
- [4] ECDC: Local transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present. Im Internet: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>; Stand: 25.10.2024
- [5] Phothong P et al. 6th Asia Dengue Summit, Bangkok, Thailand, 15.–16. Juni 2023, Abstract #014
- [6] Robert Koch-Institut: Epid Bull 48/2023. Im Internet: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/48_23.html; Stand: 25.10.2024
- [7] Huits R, Schwartz E. J Travel Med 2021; 28: 1–6
- [8] Schmidt-Chanasit J et al. Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 681–692
- [9] World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition; 2009. Im Internet: <https://iris.who.int/handle/10665/44188>; Stand: 25.10.2024
- [10] Innis BL et al. Am J Trop Med Hyg 1989; 40: 418–427
- [11] Mansella G et al. Swiss Med Forum 2020; 20: 94
- [12] Kasbergen LMR et al. PloS Negl Trop Dis 17: e0011651
- [13] Biswal S et al. N Engl J Med 2019; 381: 2009–2019
- [14] Fachinformation Qdenga®; Stand: Oktober 2024

Impressum

BLICKPUNKT MEDIZIN

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschriften FTR – Flugmedizin Tropenmedizin Reisemedizin und CRM Handbuch Reisemedizin.

Eine Sonderpublikation unterstützt von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin.

Berichterstattung: Matthias Herrmann, Berlin
Redaktion: Guido Strehlau, Düsseldorf
Titelbild: © Mauro Rodrigues – stock.adobe.com
Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden.

© 2024. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Medikamentenhinweis

Qdenga Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [in einer Fertigspritze] Dengue-Fieber tetravalenter Impfstoff (lebend, attenuiert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Wirkstoff: Dengue-Virus-Serotypen 1, 2, 3 und 4 (lebend, attenuiert). **Zusammensetzung:** Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml): Dengue-Virus-Serotyp 1 (lebend, attenuiert): $\geq 3,3 \log_{10} \text{PBE}^*/\text{Dosis}$; Dengue-Virus-Serotyp 2 (lebend, attenuiert): $\geq 2,7 \log_{10} \text{PBE}^*/\text{Dosis}$; Dengue-Virus-Serotyp 3 (lebend, attenuiert): $\geq 4,0 \log_{10} \text{PBE}^*/\text{Dosis}$; Dengue-Virus-Serotyp 4 (lebend, attenuiert): $\geq 4,5 \log_{10} \text{PBE}^*/\text{Dosis}$; * PBE = Plaque-bildende Einheiten. Sonstige Bestandteile: Pulver: α, α -Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 407, Humanalbumin, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumchlorid. **Lösungsmittel:** Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Qdenga wird angewendet zur Prävention von Dengue-Fieber bei Personen ab 4 Jahren. Qdenga ist gemäß den offiziellen Empfehlungen anzuwenden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder die sonstigen Bestandteile oder Überempfindlichkeit gegen eine frühere Dosis von Qdenga. Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, einschließlich Personen, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie hoch dosierte systemische Kortikosteroide erhalten haben, oder andere Arzneimittel mit bekannten immunsuppressiven Eigenschaften, einschließlich Chemotherapie. Der Zeitraum, in dem nach einer immunsuppressiven Behandlung keine Impfung erfolgen sollte, muss individuell festgelegt werden. Personen mit symptomatischer HIV-Infektion oder einer asymptomatischen HIV-Infektion, bei der Hinweise auf eine eingeschränkte Immunfunktion vorliegen. Schwangere. Stillende Frauen. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Verminderter Appetit, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Myalgie, Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Asthenie, Fieber; Häufig: Nasopharyngitis, Pharyngotonsillitis, Arthralgie, Schwellung und blaue Flecken und Juckten an der Injektionsstelle; Grippeähnliche Erkrankung; Gelegentlich: Bronchitis, Rhinitis, Schwindelgefühl, Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Blutung an der Injektionsstelle, Ermüdung / Fatigue, Verfärbung an der Injektionsstelle; Selten: Petechien; Sehr selten: Thrombozytopenie, Angioödem; Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion, einschließlich anaphylaktischer Schock, Augenschmerzen. **Verkaufsbegrenzung:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH, Deutschland. **Stand der Information:** Juli 2025