

#### Redaktion

M. Meurer, Dresden  
S. Ständer, Münster  
E. von Stebut-Borschitz, Köln  
R.-M. Szeimies, Recklinghausen



CrossMark



### Online teilnehmen

## 3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

#### Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

#### Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

#### Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

# CME Zertifizierte Fortbildung

D. Wiemer · H. Frickmann · A. Krüger

Fachbereich Tropenmedizin am Bernhard-Nocht Institut, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Hamburg, Deutschland

## Denguefieber

### Klinik, Epidemiologie, Entomologie, Erregerdiagnostik und Prävention

#### Zusammenfassung

Dengueinfektionen gehören zu den häufigsten Ursachen fieberhafter Erkrankungen im tropischen Umfeld. Die Infektion wird durch ein Flavivirus verursacht, das durch *Aedes*-Moskitos übertragen wird. Hauptüberträger für Dengueviren sind die weltweit in den Tropen verbreiteten *Aedes-aegypti*-Stechmücken. Da diese einerseits tagaktiv und andererseits sog. „container breeder“ sind, bedarf es besonderer Vorbeugungs- und Bekämpfungsmaßnahmen. Die Schwere der Symptomatik variiert und kann vom milden grippeähnlichen klinischen Bild bis hin zu schweren Hämorrhagien und Schock reichen. Zu den häufigsten Symptomen bei Reisenden gehören Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Hautausschlag. Zur Diagnostik kommen, in Abhängigkeit vom Stadium der Infektion, patientennah einsetzbare Schnellteste oder – in der virämischen Phase – molekulare Erregerdirektnachweise infrage. Die serologische Diagnostik ist aufgrund von serologischen Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren hinsichtlich ihrer Interpretation anspruchsvoll.

#### Schlüsselwörter

*Aedes aegypti* · Tropen · Fieber · Reisen · Erregerdirektnachweis

Dieser Beitrag basiert auf einer Artikelreihe, die auf Englisch im MCI-Forum (Medical Corps International Forum) online publiziert wurde ([www.military-medicine.com](http://www.military-medicine.com), mit freundl. Genehmigung Beta Verlag & Marketinggesellschaft mbH).

Der größte Anteil der Dengueinfektionen wird aus Südostasien importiert

In den ressourcenarmen Regionen besteht oft nur die Möglichkeit, aufgrund des klinischen Bildes zu einer Diagnose zu finden

## Lernziele

### Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- wissen Sie um die Erreger und die Übertragungswege der Dengueinfektion,
- ist Ihnen die Problematik der Vorbeugungs- und Bekämpfungsmaßnahmen bekannt,
- kennen Sie die Symptomatik der Erkrankung,
- können Sie die diagnostische Wertigkeit gängiger Testsysteme abschätzen.

## Endemiegebiete und Infektionen von Reisenden gemäß GeoSentinel

Weltweit infizieren sich geschätzt 50 Mio. Menschen in etwa 100 Ländern mit dem Denguevirus. Ursächlich dafür ist die zunehmende Verbreitung der Vektoren, allen voran *Aedes albopictus*, in den Tropen- und Subtropen sowie mittlerweile auch im Mittelmeerraum [1].

Die proportionale Morbidität von Denguefieber bei allen Reiserückkehrern liegt zwischen 1,4 % [2] und 3,3 % [3]. In den letzten 10 Jahren ist sie bei Rückkehrern mit Fieber deutlich angestiegen von 1 % [3] auf 16 % [4].

Die Inzidenz von Denguevirusinfektionen bei Reiserückkehrern aus Endemiegebieten reicht von 10,2 bis 30 pro 1000 Personen, abhängig vom Reiseziel und der Reisedauer (■ Tab. 1; [5]).

Die Surveillance Netzwerke TropNet und GeoSentinel beobachten ebenfalls relativ konstant in den letzten 20 Jahren, dass der größte Anteil der Dengueinfektionen aus Südostasien importiert wird (■ Tab. 2).

Damit stellt heute die Denguevirusinfektion bei Reiserückkehrern aus Südostasien und der Pazifikregion, die Fieber haben, die wichtigste Differenzialdiagnose dar, während die Malaria eine mittlerweile sehr untergeordnete Rolle spielt.

## Krankheitsbild und Komplikationen

Die Denguevirusinfektion kann milde **grippeartige Symptome** verursachen oder zu ernstesten Komplikationen wie Hämorrhagien oder einem schweren **Schocksyndrom** führen. Der klinische Alltag zeigt, dass alle Syndrome fließend ineinander übergehen und der Schweregrad nicht immer eindeutig anhand der Falldefinitionen festzulegen ist.

In den ressourcenarmen Regionen dieser Welt besteht oft nur die Möglichkeit, aufgrund des klinischen Bildes zu einer Diagnose zu finden. Wie schwierig es sein kann, hier die richtigen Schwerpunkte zu setzen, spiegeln die mehrfachen Anpassungen der **Falldefinitionen der WHO** seit 1975 wider (■ Tab. 3). Die neue Klassifikation von 2009 scheint nun im klinischen Setting der Hochendemiegebiete mit hoher Sensitivität den Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen

## Dengue fever. Symptoms, epidemiology, entomology, pathogen diagnosis and prevention

### Abstract

Dengue infections are among the most frequent causes of febrile disease in tropical climates. Infections are caused by a flavivirus transmitted by the *Aedes* mosquito. *Aedes aegypti* mosquitos are the main transmitters of Dengue viruses. Since these insects are both diurnal and container breeders, particular prevention and control measures are required. Symptom severity varies and can range from a mild, flu-like clinical picture to severe hemorrhage and shock. The most common symptoms experienced by travelers include fever, muscular pain, headaches and skin rash. Depending on the stage of infection, either rapid point-of-care tests or—during the viraemic phase—direct molecular detection of pathogens can be used as diagnostic methods. Serological diagnosis is challenging in terms of interpretation due to serological cross reactions with other flaviviruses.

### Keywords

*Aedes aegypti* · Tropics · Fever · Travel · Detection of pathogens

**Tab. 1** Inzidenz der Denguevirusinfektionen nach Regionen

Inzidenz (2008)	Pro 1000 Reisende/pro Monat
Afrika	13,4
Asien	10,2–16,9
Südamerika	11,5

[6]. Dennoch blieb die letzte Version von 2009 nicht ohne Kritik. Es wurde bemängelt, dass die Unterscheidung in nur 2 Kategorien ungenau und aufgrund der gewählten Parameter fehlerbehaftet sei [7]. Auch die Nützlichkeit in Bezug auf Spezifität und Sensitivität außerhalb von Hochendemiegebieten wurde als gering angesehen [3].

Eine Bedingung bleibt grundsätzlich mit der Diagnose einer Denguevirusinfektion verbunden, nämlich

die adäquate Exposition als Reisender, Einwohner eines Endemiegebietes oder im Rahmen eines aktuellen Ausbruchs.

In der Regel treten bei der Denguevirusinfektion Fieber und eine dazugehörige Allgemeinsymptomatik auf mit deutlichem Krankheitsgefühl, Kopf-Glieder-Schmerzen und Abgeschlagenheit. Der **Tourniquet-Test** wird positiv<sup>1</sup>.

Ob es tatsächlich völlig asymptomatische Verläufe gibt, ist unklar, da aufgrund der Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren einfache serologische Antikörpernachweise unspezifisch sind [1].

Die Inkubationszeit beträgt etwa 4 bis 10 Tage; der Verlauf ist wie bei vielen Viruserkrankungen dreiphasig („All infectious diseases are kinetic, consisting of the invasion of the microorganism [afferent phase] followed by the host response [efferent phase], including disease and elimination of the organism.“) [8].

In der ersten Phase, die zwischen 2 und 7 Tagen andauern kann, hat der Patient ein deutliches Krankheitsgefühl, Fieber bis 40 °C und heftige Kopf-Muskel- und Gelenkschmerzen. Ein makulopapulöser Hautausschlag, milde Blutungszeichen (Petechien, Blutungen aus Einstichstellen) und Erbrechen können hinzukommen. Laborchemisch finden sich eine leichte Leuko- und Thrombopenie und mäßig erhöhte Transaminasen. Nach dieser Phase gesundet ein Großteil der Patienten.

In der zweiten Phase können v. a. Kinder und junge Erwachsene das Dengue-Schocksyndrom entwickeln, das von Halstead [8] jüngst auch als „**dengue vascular permeability syndrome**“ (DVPS) bezeichnet wurde. Damit wird der Pathomechanismus des progredienten Flüssigkeitsverlusts in den sog. „dritten Raum“ in den Mittelpunkt gestellt. Auch Wilder-Smith und Tambyah [9] konstatierten, dass die größte Gefahr für den Patienten vom Kapillarlecksyndrom ausgehe. Blutungen sind sekundär bei diesem Phänomen, eine eigentliche Blutungsneigung durch Veränderung der Gerinnung besteht bei der Denguevirusinfektion in der Regel nicht [10].

Das DVPS tritt plötzlich auf, erkennbar am Anstieg des Hämatokrits, der Hypoproteinämie und dem Auftreten von Pleuraergüssen oder Aszites. Entwickelt sich ohne adäquate Therapie ein manifester Schock mit Hypotension, kann dieser zum Organversagen und Tod führen. Wenn **Blutungen** auftreten, so finden sich diese bei Erwachsenen vorwiegend aus den Schleimhäuten oder in die Haut [1]. Signifikante gastrointestinale Blutungen beruhen häufig auf bereits vorbestehenden Ulzera oder Gastritiden. Bei Kindern wurden Blutungen meist nur infolge einer inadäquaten, verspäteten oder gar nicht initiierten Schocktherapie gesehen [7]. Enzephalopathien und sehr selten Myokarditiden und Hepatitiden ohne das Vorhandensein eines Kapillarlecks wurden ebenfalls beobachtet. Das Leck schließt sich von selbst innerhalb von 24–36 h [8].

Die dritte Phase umfasst die Rekonvaleszenz, die durchaus länger andauern kann und in der häufig Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen und Juckreiz beobachtet werden.

Epidemiologische Daten zur Denguevirusinfektion, aber auch Informationen zum klinischen Verlauf und möglichen Komplikationen stützen sich auf die Daten der Surveillance-Systeme der Länder, in denen diese Erkrankung auftritt. In den südostasiatischen Staaten wie Thailand, Kambodscha oder Vietnam ist hier neben einer erheblichen Minderererfassung auch von einem Beobachtungsbias auszugehen, da die Meldesysteme z. B. in Thailand nur hospitalisierte oder bestätigte Fälle erfassen oder in Kambodscha nur Fälle von Kindern unter 15 Jahren [11]. Es scheint, dass es sich bei der Denguevirusinfektion in diesen Ländern um eine „Kinderkrankheit“

<sup>1</sup> Tourniquet-Test (Rumpel-Leed-Test): Eine Blutdruckmanschette wird am Oberarm des Patienten angelegt und auf einen Druck zwischen dem diastolischen und dem systolischen Druck (90 mmHg) aufgeblasen. Der Test ist positiv, wenn nach 10 min mehr als 10 Petechien nachweisbar sind.

Die Inkubationszeit beträgt 4 bis 10 Tage

In der ersten Phase hat der Patient ein deutliches Krankheitsgefühl

In der zweiten Phase können v. a. Kinder und junge Erwachsene das Dengue-Schocksyndrom entwickeln

Die dritte Phase umfasst die Rekonvaleszenz

**Tab. 2** Anteil der Denguevirusinfektionen zwischen 1999 und 2014 nach Regionen (in %)

	Südostasien, Pazifik	Mittel- und Südamerika	Afrika	Referenz
TropNet 1999–2001	53,4	36,5	10,1	[38]
GeoSentinel 1997–2006	70	25	5	[39]
GeoSentinel 2000–2010	67	28	5	[40]
TropNet 2012–2014	68	26	6	[41]

**Tab. 3** Übersicht der WHO-Falldefinitionen

Falldefinitionen			
1975	<i>Denguefieber (DF)</i>	<i>Dengue-hämorrhagisches Fieber (DHS)</i>	<i>Dengue-Schocksyndrom (DSS)</i>
	Fieber + – Mindestens 2 Symptome – Erregernachweis	Fieber + – Hämorrhagien – Oder Thrombopenie (<100.000/mm <sup>3</sup> ) – Oder Kapillarlecksyndrom	Alle DHS-Kriterien + – Schockzeichen: – Schneller, schwacher Puls mit kleiner Pulsamplitude (<20 mmHg) – Oder Hypotension – Kaltschweißigkeit – Unruhe
1997	<i>Undifferenziertes Fieber</i>	<i>Denguefieber (DF)</i>	<i>Dengue-hämorrhagisches Fieber (DHS)</i>
	Fieber + – Mindestens 2 Symptome: – Übelkeit – Erbrechen – Hautausschlag – Kopfschmerzen – Gliederschmerzen – Positiver Tourniquet-Test – Leukopenie	Fieber + – Mindestens 2 Symptome – Epidemiologische Hinweise oder Erregernachweis	Fieber + – Hämorrhagien – Thrombopenie (<100.000/mm <sup>3</sup> ) – Kapillarlecksyndrom – Schockzeichen  Keine Bestätigung der Infektion im Labor erforderlich
2009	<i>Denguefieber</i>	<i>Prädiktor für schweren Verlauf</i>	<i>Schweres Denguefieber</i>
	Fieber + – Mindestens 2 Symptome (s. oben) – Und Exposition: – Reise – Endemiegebietsbewohner – Ausbruch	– Bauchschmerzen – Anhaltendes Erbrechen – Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse – Schleimhautblutungen – Lethargie – Unruhe – Lebervergrößerung – Hämatokritanstieg – Thrombozytenabfall	(Dengue-)Fieber + – Kapillarlecksyndrom – Schock (DSS) – ARDS – Ergüsse – Oder schwere Blutungen – Oder Organdysfunktion (z. B. Transaminasen >1000 IU/l, Bewusstseinsstörung, Herzinsuffizienz)

ARDS „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (Akutes Lungenschädigungssyndrom)

handelt, bei der die meisten Fälle in der Altersgruppe zwischen 5 und 24 Jahren auftreten [12]. Daraus folgt, dass die meisten Daten zum Krankheitsverlauf aus der Beobachtung von Kindern stammen [7].

Reisende scheinen ein anders akzentuiertes Symptomspektrum mit vorwiegend Fieber (86–100 %), Muskelschmerzen (42,2–79 %), Kopfschmerzen (59,2–68 %) und Hautausschlag (29,2–74 %) zu haben, begleitet von deutlicher Thrombopenie (<100.000/mm<sup>3</sup> 52,6–72 %), Leukopenie (80–89,5 %) und erhöhten Leberwerten (ALT, 47–70 %). Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall sind dagegen vergleichsweise selten [5, 13].

Eine kürzlich erschienene Metaanalyse [14] beschäftigte sich schließlich mit der Frage, ob maternale Dengueinfektionen das Risiko von Frühgeburtlichkeit, verringertem Geburtsgewicht sowie Fehl- oder Totgeburten erhöhen. Hierfür fand sich in dieser Untersuchung keine belastbare Evidenz.

**Bei erkrankten Reisenden stehen Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Hautausschlag im Vordergrund**

## Vektoren und Entomologie

Dengueviren sind obligate Arboviren und werden ausschließlich durch Stechmücken der Gattung *Aedes* übertragen. Die Art mit dem größten Transmissionspotenzial ist die sog. Gelbfiebermücke *Aedes (Ae.) aegypti*, heute besser als **Afrikanische Tigermücke** zu bezeichnen. Als sekundärer Vektor gilt zudem die **Asiatische Tigermücke** *Aedes albopictus*. Die beiden Spezies lassen sich anhand der unterschiedlichen weißen Thoraxzeichnung unterscheiden.

Aus humanmedizinischer Sicht hat die wiederholte und fortdauernde Ausbreitung bzw. Verschleppung von *Ae. aegypti* zu einer der folgenreichsten und nachhaltigsten biologischen Invasionen überhaupt geführt. Sieht man einmal von der ausgeprägten Anthropophilie (Vorliebe für Menschen) dieser Mücke ab, die sie zu einem unangenehmen Plageerreger werden lässt, so muss v. a. eine andere Eigenschaft hervorgehoben werden. Aufgrund der Tagaktivität von *Ae. aegypti* bieten selbst Bettnetze, wie sie gegen Malaria-Mücken empfohlen werden, keinen Schutz. Zwar kann man *Ae. aegypti* erfolgreich mittels Insektiziden bekämpfen (allerdings schwerlich ausrotten!), jedoch muss die Betonung auf „kann“ liegen, denn in der Praxis hat sich diese **Vektorbekämpfung** oft als sehr schwierig, wenn nicht sogar als unmöglich erwiesen. Hat sich *Ae. aegypti* einmal etabliert, ist ihre Kontrolle in heutigen tropischen Großstädten, wie z. B. Rio de Janeiro oder Lagos, mit ihren ausufernden Slums und unbewältigten Müllproblemen und hinsichtlich des umfangreichen internationalen Handels- und Güterverkehrs eine nahezu unlösbare Aufgabe. Jede mit Regenwasser gefüllte Cola-Dose oder Blumenvasen auf Friedhöfen bieten *Ae. aegypti* optimale Brutbedingungen.

Denguefieber zählt heute nach der Malaria zur wichtigsten durch Mücken übertragenen Krankheit. Das Denguevirus hat kein Säugetierreservoir, auch wenn in Afrika und Malaysia vereinzelt natürlich infizierte Affen gefunden wurden. Als Überträger spielen neben *Ae. aegypti*\* weitere Arten wie *Ae. polynesiensis*\*, *Ae. scutellaris*\*, *Ae. albopictus*\* und *Ae. niveus* im asiatisch-pazifischen Raum sowie *Ae. furcifer*, *Ae. taylori*, *Ae. luteocephalus*\*, *Ae. opok*\* und *Ae. africanus*\* in Westafrika ein Rolle (\* = Untergattung *Stegomyia*).

Wegen des weltweiten Auftretens lässt sich am Beispiel von Denguefieber besonders gut erkennen, wie die Verbreitung von Vektor und Virus korreliert. Für beide besteht offensichtlich eine **klimatische Abhängigkeit**, die sich überwiegend auf die feuchten Tropen Amerikas, Afrikas, Asiens und des Pazifiks bezieht.

Regionen mit geringem Risiko reichen allerdings auch in gemäßigte Breiten, wo *Ae. aegypti* zumindest zeitweise heimisch war, bereits wieder ist oder werden könnte. In Griechenland wurden 1928 über 1 Mio. Denguefälle registriert, von denen über 1000 starben, und noch bis Mitte des letzten Jahrhunderts war *Ae. aegypti* praktisch im gesamten mediterranen Raum südlich der 12,8 °C-Jahres-Isotherme verbreitet. Im Zusammenhang mit einer erneuten Ansiedlung auf Madeira kam es ab Ende 2012 zum ersten Dengueausbruch in Europa seit fast 100 Jahren, bei dem sich etwa 2000 Personen infizierten [15].

Aus den oben genannten Fakten leitet sich für Aufenthalte im Endemiegebiet eine außerordentlich hohe reisemedizinische Relevanz ab. Insbesondere das tagaktive Verhalten der Mücken und die damit verbundene Wirkungslosigkeit von Bettnetzen resultieren in einem hohen Infektionsrisiko. Geeignete Schutzmaßnahmen im Rahmen der **Expositionsprophylaxe** sind das Tragen langer, stichundurchlässiger und möglichst Insektizid-imprägnierter Kleidung und Schuhwerk (Tigermücken stechen mit Vorliebe im Bereich der Füße und Knöchel) sowie die Anwendung von Repellenzien auf der Haut [16].

Teilweise werden in den Tropen auf nationaler Ebene Maßnahmen umgesetzt, die den Vektordruck verringern, indem potenzielle Mückenbrutplätze, d. h. Wasseransammlungen jeglicher Art, vermieden bzw. regelmäßig beseitigt werden. Eine fachkundige, kontinuierliche Überwachung der Vektorpopulation mittels geeigneter Mückenfallen (Lebendfallen mit Duftköder für blutsuchende Mückenweibchen; Eiablagefallen für trüchtige Weibchen) liefert im Endemiegebiet wertvolle Informationen zur Populationsdynamik der Mücken und kann als Frühwarnsystem dienen. Bei akuten Ausbruchsgeschehen kann von den lokalen Behörden eine insektizide Vektorbekämpfung in Betracht gezogen werden.

**Das größte Transmissionspotenzial hat die Gelbfiebermücke *Aedes aegypti***

**Aufgrund der Tagaktivität von *Ae. aegypti* bieten selbst Bettnetze keinen Schutz**

**Denguefieber zählt nach der Malaria zur wichtigsten durch Mücken übertragenen Krankheit**

**Teilweise werden in den Tropen auf nationaler Ebene Maßnahmen umgesetzt, die den Vektordruck verringern**

Für den patientennahen Einsatz kommen Schnellteste infrage

Diagnostischer Goldstandard für die Abklärung komplexer serologischer Konstellationen ist der Plaquereduktions-Neutralisationstest

## Erregerdiagnostik

In der akuten Krankheitsphase, in der der Patient üblicherweise vorstellig wird, steht der **Erregerdirektnachweis** im Vordergrund. Für den patientennahen Einsatz kommen hier Schnellteste infrage. Die Leistungsstatistik dieser Schnellteste variiert testabhängig, in einem kürzlichen Review wurden Schwankungen der Sensitivität von Schnelltesten zur Detektion des Denguevirus-NS1-Antigens zwischen 38 % und 71 % bei einer Spezifität zwischen 76 % und 80 % angegeben [17]. Wird der NS1-Schnelltest mit serologischen Untersuchungen auf IgG- und IgM-Antikörper kombiniert, kann dies die Sensitivität erheblich erhöhen [18], in einer Studie auf mehr als 90 % [19]. Im Gegensatz dazu wird die Sensitivität mit Denguevirus-IgM-Schnelltesten bei alleinigem Gebrauch mit lediglich 30–96 % bei einer Spezifität von 86–92 % angegeben [17].

Bei Vorhandensein der nötigen infrastrukturellen Voraussetzungen kommt auch in den Tropen der NAT-(Nukleinsäureamplifikation)-gestützte Direktnachweis von Dengueviren infrage, wofür – neben in verschiedenen tropischen Regionen zur Verfügung stehenden In-house Systemen – eine Reihe von kommerziell erhältlichen PCR(Polymerasekettenreaktion)-Systemen für die Akutdiagnostik der Dengueinfektion zur Verfügung steht [20, 21, 22, 23]. Entsprechende **Real-time-PCR-Systeme** werden entweder als Simplex-PCRs sowie in definierten Multiplex-PCR-Paneln für die Diagnostik von Fieber nach Tropenaufenthalt angeboten.

Auch **vollautomatische Multiplex-PCR-Systeme**, die auch von wenig qualifiziertem Personal bedient werden können, kommen für die Denguediagnostik in den Tropen infrage. So wurde kürzlich die bevorstehende Markteinführung eines vollautomatischen Bench-top-PCR-Systems in Aussicht gestellt, das neben Dengue auch Malaria, Leptospirose, Chikungunya, Anthrax, Pest, Tularämie, Ebola, Marburg, Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber (CCHF), Lassa, Typhus, viszerale Leishmaniose, West-Nil-Fieber und Zika umfassen soll (persönliche Kommunikation mit einem Firmenrepräsentanten). Solche vollautomatischen Bench-top-Systeme, denen aufgrund ihrer einfachen Bedienbarkeit bei zügiger Ergebnisbereitstellung faktisch ein Schnelltestcharakter zukommt, können auch in infrastrukturell einfachen tropischen Settings wertvolle Dienste leisten.

Aufgrund breiter serologischer Kreuzreaktionen innerhalb der Flaviviren ist die Interpretation serologischer Diagnostik anspruchsvoll [24]. Diagnostischer Goldstandard für die Abklärung komplexer serologischer Konstellationen bleibt der Plaquereduktions-Neutralisationstest [25], der als technisch sehr aufwendiges Verfahren allerdings spezialisierten Zentren vorbehalten bleibt.

## Erst- und Folgeinfektionen: Einfluss auf die Tropentauglichkeit

Etwa 6 % aller symptomatischen Denguevirusinfektionen in den Endemiegebieten sollen zu Komplikationen führen [26]. Welche Faktoren dazu beitragen, dass Patienten ein DVPS entwickeln, ist Gegenstand intensiver Forschung. Untersuchungen dazu stützen sich v. a. auf die Beobachtung von Kindern mit einer Zweitinfektion und Säuglinge von Müttern mit Dengueantikörpern in den Hochendemiegebieten. Die Hospitalisierungsrate wegen eines DVPS bei Zweitinfektionen war in Studien aus den 1960er-Jahren [27, 28, 29, 30] gering (2–4 %).

Eine der populärsten Hypothesen zur Entwicklung eines DVPS bei einer Zweitinfektion ist das sog. „**antibody enhancement**“. Bei der ersten Infektion gebildete, schwach neutralisierende Antikörper binden an das Virus mit dem neuen Serotyp und ermöglichen dadurch die Infektion von Zellen, die den FcγR-Rezeptor tragen wie Monozyten und Makrophagen, was zu einer deutlich erhöhten Replikationsrate des Virus führt. Wie dieses Phänomen wiederum zum Auftreten eines DVPS führt, ist noch nicht geklärt.

Zuletzt konnte man experimentell zeigen, dass das nichtstrukturelle Protein des Denguevirus (NS1) ein Toll-Rezeptor-4-Antagonist ist und dadurch die Ausschüttung von Zytokinen triggert, die sekundär zum „capillary leak“ führen. Außerdem beschädigt NS1 die Endothelzellen direkt. Es wird angenommen, dass das „antibody-enhancement“ (s. oben) auch die Produktion von NS1 anregt und auf diesem Weg zum DVPS führt [8].

Diese Hypothesen sind Gegenstand kontroverser Diskussionen [31] und auch andere Faktoren wie Alter, genetische Faktoren, Virussubtyp [32], Immunstatus und Ernährung scheinen eine Rolle zu spielen (Zusammenfassung in [33]).

Aufgrund der Heterogenität der möglichen Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf (s. oben) besteht bisher keine Einigkeit darüber, welche Faktoren Reisende gefährden [5].

Es gibt Einzelfallberichte über tödliche Verläufe bei Reiserückkehrern [34]. Die Angaben zu Komplikationsraten liegen zwischen 0,9 % und 3 % [5]. Ursache dafür ist nicht zuletzt die Anwendung unterschiedlicher Falldefinitionen (s. oben).

In einer kleinen Studie wurde DVPS zu gleichen Anteilen bei Erst- und Zweitinfektionen gesehen [35] bzw. bei gesunden Individuen, die experimentell mit Denguevirus infiziert worden waren [36].

Ähnlich mehrdeutig waren die Ergebnisse in einer retrospektiven Studie mit 219 Reisenden mit Denguevirusinfektion. Einerseits war das Vorhandensein von Antikörpern nach einer Erstinfektion signifikant assoziiert mit Spontanblutungen und schwerem klinischem Verlauf, andererseits hatten 50 % der Patienten mit diesen Symptomen eine Erstinfektion [37].

Daraus folgt, dass bislang von tropenmedizinischen Fachgesellschaften und Arbeitsmedizinern keine Empfehlungen für eine Einschränkung weiterer Reisen in Denguevirusendemiegebiete für Personen mit durchgemachter Denguevirusinfektion ausgesprochen wurden.

## Fazit für die Praxis

- Hauptüberträger für Dengueviren sind die in den Tropen verbreiteten *Aedes-egypti*-Stechmücken.
- Die Schwere der Symptomatik kann vom milden grippeähnlichen klinischen Bild bis hin zu schweren Hämorrhagien und Schock reichen.
- Zu den häufigsten Symptomen bei Reisenden gehören Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Hautausschlag.
- Zur Akutdiagnostik kommen patientennah einsetzbare Schnellteste oder molekulare Erregerdirektnachweise zum Einsatz.
- Die serologische Diagnostik ist hinsichtlich ihrer Interpretation anspruchsvoll.

## Korrespondenzadresse

### OFArzt PD Dr. H. Frickmann

Fachbereich Tropenmedizin am Bernhard-Nocht Institut, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg  
Bernhard-Nocht Str. 74, 20359 Hamburg, Deutschland  
hagenfrickmann@bundeswehr.org  
Frickmann@bni-hamburg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Wiemer, H. Frickmann und A. Krüger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, Wills B (2012) Dengue. *N Engl J Med* 366:1423–1432
2. Herlinger KH, Alberer M, Berens-Riha N, Schunk M, Bretzel G, von Sonnenburg F, Nothdurft HD, Löscher T, Beissner M (2016) Spectrum of imported infectious diseases: a comparative prevalence study of 16,817 German travelers and 977 immigrants from the tropics and Subtropics. *Am J Trop Med Hyg* 94:757–766
3. Wieten RW, Vlietstra W, Goorhuis A, van Vugt M, Hodiament CJ, Leenstra T, de Vries PJ, Janssen S, van Thiel PP, Stijns K, Grobusch MP (2012) Dengue in travellers: applicability of the 1975–1997 and the 2009 WHO classification system of dengue fever. *Trop Med Int Health* 17:1023–1030
4. Huits R, Soentjens P, Maniewski-Kelner U, Theunissen C, Van Den Broucke S, Florence E, Clerinx J, Vlieghe E, Jacobs J, Cnops L, Van Den Bossche D, Van Esbroeck M, Bottieau E (2017) Clinical utility of the nonstructural 1 antigen rapid diagnostic test in the management of dengue in returning travelers with fever. *Open Forum Infect Dis* 4:ofw273
5. Ratnam I, Leder K, Black J, Torresi J (2013) Dengue fever and international travel. *J Travel Med* 20:384–393
6. Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, Kroeger A, See LL, Farrar J, Ranzinger SR (2014) Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: a systematic literature review. *Am J Trop Med Hyg* 91:621–634
7. Halstead SB (2013) Dengue: the syndromic basis to pathogenesis research. Inutility of the 2009 WHO case definition. *Am J Trop Med Hyg* 88:212–215
8. Halstead SB (2015) Pathogenesis of dengue: dawn of a new era. *F1000Res*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7024.1>
9. Wilder-Smith A, Tambyah PA (2007) Severe dengue virus infection in travelers. *J Infect Dis* 195:1081–1083
10. Mairuhu AT, Gillavry MMR, Setiati TE, Soemantri A, ten Cate H, Brandjes DP, van Gorp EC (2003) Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A

- critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis* 3:33–41
11. Wichmann O, Yoon IK, Vong S, Limkittikul K, Gibbons RV, Mammen MP, Ly S, Buchy P, Sirivichayakul C, Buathong R, Huy R, Letson GW, Sabchareon A (2011) Dengue in Thailand and Cambodia: an assessment of the degree of underrecognized disease burden based on reported cases. *Plos Negl Trop Dis* 5:e996
  12. Limkittikul K, Brett J, L'Azou M (2014) Epidemiological trends of dengue disease in Thailand (2000–2011): a systematic literature review. *Plos Negl Trop Dis* 8:e3241
  13. Tavakolipoor P, Schmidt-Chanasit J, Burchard GD, Jordan S (2016) Clinical features and laboratory findings of dengue fever in German travellers: A single-centre, retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* 14:39–44
  14. Xiong YQ, Mo Y, Shi TL, Zhu L, Chen Q (2017) Dengue virus infection during pregnancy increased the risk of adverse fetal outcomes? An updated meta-analysis. *J Clin Virol* 94:42–49
  15. Sousa CA, Clairouin M, Seixas G, Viveiros B, Novo MT, Silva AC, Escoval MT, Economopoulou A (2012) Ongoing outbreak of dengue type 1 in the Autonomous Region of Madeira, Portugal: preliminary report. *Euro Surveill* 17:8–11
  16. Morwinsky M (2005) Medical entomology – one column of force protection in military missions. *Wehrmed Wehrpharm* 2:40–41
  17. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, Vazquez S, Cartozian E, Pelegrino JL, Artsob H, Guzman MG, Olliaro P, Zwang J, Guillerm M, Kliks S, Halstead S, Peeling RW, Margolis HS (2014) Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. *Plos Negl Trop Dis* 8:e3171
  18. Fry SR, Meyer M, Semple MG, Simmons CP, Sekaran SD, Huang JX, McElna C, Huang CY, Valks A, Young PR, Cooper MA (2011) The diagnostic sensitivity of dengue rapid test assays is significantly enhanced by using a combined antigen and antibody testing approach. *Plos Negl Trop Dis* 5:e1199
  19. Kassim FM, Izati MN, TgRogayah TA, Apandi YM, Saat Z (2011) Use of dengue NS1 antigen for early diagnosis of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 42:562–569
  20. Levi JE, Tateno AF, Machado AF, Ramalho DC, de Souza VA, Guilarde AO, de Rezende Feres VC, Mattelli CM, Turchi MD, Siqueira JB Jr, Pannuti CS (2007) Evaluation of a commercial real-time PCR kit for detection of dengue virus in samples collected during an outbreak in Goiania, Central Brazil, in 2005. *J Clin Microbiol* 45:1893–1897
  21. Najjoullah F, Viron F, Césaire R (2014) Evaluation of four commercial real-time RT-PCR kits for the detection of dengue viruses in clinical samples. *Virology* 461:164
  22. Saengsawang J, Nathalang O, Kamonsil M, Watanaveeradej V (2014) Comparison of two commercial real-time PCR assays for detection of dengue virus in patient serum samples. *J Clin Microbiol* 52:3781–3783
  23. Tsai HP, Tsai YY, Lin IT, Kuo PH, Chang KC, Chen JC, Ko WC, Wang JR (2016) Validation and application of a commercial quantitative real-time reverse transcriptase-PCR assay in investigation of a large dengue virus outbreak in southern Taiwan. *Plos Negl Trop Dis* 10:e05036
  24. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, Enria DA, Farrar J, Gubler DJ, Guzman MG, Halstead SB, Hunsperger E, Kliks S, Margolis HS, Nathanson CM, Nguyen VC, Rizzo N, Vázquez S, Yoksan S (2010) Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol* 8(12 Suppl):30–38
  25. Maeda A, Maeda J (2013) Review of diagnostic plaque reduction neutralization tests for flavivirus infection. *Vet J* 195:33–40
  26. Shepard DS, Suaya JA, Halstead SB, Nathan MB, Gubler DJ, Mahoney RT, Wang DN, Meltzer MI (2004) Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. *Vaccine* 22:1275–1280
  27. Halstead SB, Scanlon JE, Umpaivit P, Udomsakdi S (1969) Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962–1964. IV. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg* 18:997–1021
  28. Russell PK, Yuill TM, Nisalak A, Udomsakdi S, Gould DJ, Winter PE (1968) An insular outbreak of dengue hemorrhagic fever. II. Virologic and serologic studies. *Am J Trop Med Hyg* 17:600–608
  29. Winter PE, Yuill TM, Udomsakdi S, Gould D, Nantapanich S, Russell PK (1968) An insular outbreak of dengue hemorrhagic fever. I. Epidemiologic observations. *Am J Trop Med Hyg* 17:590–599
  30. Winter PE, Nantapanich S, Nisalak A, Udomsakdi S, Dewey RW, Russell PK (1969) Recurrence of epidemic dengue hemorrhagic fever in an insular setting. *Am J Trop Med Hyg* 18:573–579
  31. Perng GC, Choekhepaikulit K (2013) Immunologic hypo- or non-responder in natural dengue virus infection. *J Biomed Sci* 20:34
  32. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY (2016) Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLOS ONE* 11:e154760
  33. Enanyake S (2006) Dengue fever and dengue haemorrhagic fever – a diagnostic challenge. *Aust Fam Physician* 35:609–612
  34. Jensenius M, Berild D, Ormaasen V, Maehlen J, Lindegren G, Falk KI (2007) Fatal subarachnoidal haemorrhage in a Norwegian traveller with dengue virus infection. *Scand J Infect Dis* 39:272–274
  35. Meltzer E, Heyman Z, Bin H, Schwartz E (2012) Capillary leakage in travelers with dengue infection: implications for pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* 86:536–539
  36. Statler J, Mammen M, Lyons A, Sun W (2008) Sonographic findings of healthy volunteers infected with dengue virus. *J Clin Ultrasound* 36:413–417
  37. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjørup I, Lopez-Velez R, Clerinx J, Peylerl-Hoffmann G, Sundøy A, Genton B, Kern P, Calleri G, de Górgolas M, Mühlberger N, Jelinek T, European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases (2007) Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis* 195:1089–1096
  38. Jelinek T, Mühlberger N, Harms G, Corachán M, Grobusch MP, Knobloch J, Bronner U, Laferl H, Kapaun A, Bisoffi Z, Clerinx J, Puente S, Fry G, Schulze M, Hellgren U, Gjørup I, Chalupa P, Hatz C, Matteelli A, Schmid M, Nielsen LN, da Cunha S, Atouguia J, Myrvang B, Fleischer K, European Network on Imported Infectious Disease Surveillance (2002) Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis* 35:1047–1052
  39. Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, Keystone JS, Kain KC, Torresi J, Freedman DO, GeoSentinel Surveillance Network (2008) Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997–2006. *Emerging Infect Dis* 14:1081–1088
  40. Leder K, Torresi J, Brownstein JS, Wilson ME, Keystone JS, Barnett E, Schwartz E, Schlagenhauf P, Wilder-Smith A, Castelli F, von Sonnenburg F, Freedman DO, Cheng AC, GeoSentinel Surveillance Network (2013) Travel-associated illness trends and clusters, 2000–2010. *Emerging Infect Dis* 19:1049–1073
  41. Neumayr A, Muñoz J, Schunk M, Bottieau E, Cramer J, Calleri G, López-Vélez R, Angheben A, Zoller T, Visser L, Serre-Delcor N, Genton B, Castelli F, Van Esbroeck M, Matteelli A, Rochat L, Sulleiro E, Kurth F, Gobbi F, Norman F, Torta I, Clerinx J, Poluda D, Martinez M, Calvo-Cano A, Sanchez-Seco MP, Wilder-Smith A, Hatz C, Franco L, TropNet (2017) Sentinel surveillance of imported dengue via travellers to Europe 2012 to 2014: TropNet data from the DengueTools Research Initiative. *Euro Surveill*. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.1.30433>



# CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

## ? Dengueviren gehören zu den ...

- Alphaviren.
- Rhabdoviren.
- Hantaviren.
- Flaviviren.
- Bunyaviren.

## ? Zu den beobachteten Konsequenzen einer Denguefieberinfektion gehören nicht:

- Protektive Kreuzimmunität gegen alle Dengueserotypen
- Fieber
- Hautausschlag
- Gelenkschmerzen
- Milder grippeartiger Verlauf

## ? Das häufigste Symptom einer Dengueinfektion beim Reisenden ist:

- Hautausschlag
- Durchfall
- Fieber
- Gelenkschmerz
- Kritischer Thrombozytenabfall mit Blutungsrisiko

## ? Was versteht man im Zusammenhang mit der Dengueinfektion unter „antibody enhancement“?

- Boosterung des protektiven Immunschutzes nach Dengueerstinfection durch Kontakt mit einem anderen Dengueserotyp
- Erleichterter Zelleintritt eines anderen Dengueserotyps bei Zweitinfektion, vermittelt durch unzureichend neutralisierende Antikörper nach Dengueerstinfection
- Komplettierung des Immunschutzes nach durchgemachter Dengueerstinfection durch einen polyvalenten Dengueimpfstoff

- Erweiterung der protektiven Immunität nach durchgemachter Dengueinfektion auf phylogenetisch verwandte Flaviviren
- Vermeidung schwerer Verläufe einer Dengueinfektion durch die therapeutische Applikation neutralisierender Antikörper

## ? Welches serologische Verfahren ist der Goldstandard zur Differenzialdiagnostik unklarer serologischer Konstellationen bei Verdacht auf stattgehabte Dengueinfektion?

- Immunfluoreszenztest
- ELISA
- Westernblot
- Komplementbindungsreaktion
- Plaquerduktions-Neutralisationstest

## ? Zur Abklärung welcher Differenzialdiagnose einer frühen Dengueinfektion ist die PCR aus Blut kein adäquates Mittel?

- Malaria
- Lues
- Chikungunya
- Leptospirose
- Zika

## ? Wie heißt der wichtigste natürliche Überträger der Dengueviren?

- Ixodes ricinus* (Holzbock)
- Anopheles gambiae* (Malariaemücke)
- Aedes aegypti* (Gelbfiebermücke)
- Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke)
- Culex pipens* (Braune Hausmücke)

## ? Welche Vorbeugungs- und Bekämpfungsmaßnahmen sind gegen Denguevektoren sinnvoll?

- Mosquito- und Bettnetze in Kombination mit medikamentöser Prophylaxe
- Keine nächtlichen Aktivitäten in betroffenen Gebieten
- Expositionsprophylaxe tagsüber (lange Kleidung, Repellenzien) und Beseitigung von wassergefüllten Gefäßen (Regenwassertonnen, Vasen etc.) im Umfeld
- Meiden von Küstenregionen in den Tropen nach der Regenzeit
- Trockenlegung von Sumpfgebieten und Vernichtung tierischer Reservoirs

## ? Für die patientennahe Point-of-care-Diagnostik z. B. im ressourcenlimitierten tropischen Umfeld bieten sich serologische Schnellteste auch bei Verdacht auf eine akute Dengueinfektion an. Bei serologischem Screening auf welche Komponente(n) ist die beste Sensitivität zu erwarten?

- NS1-Antigen
- IgG-Antikörper
- IgM-Antikörper
- NS1-Antigen und IgG-Antikörper
- NS1-Antigen, IgG- und IgM-Antikörper

**? Welche Aussage zur Dengueepidemiologie ist richtig?**

- In jüngerer Zeit kam es zum ersten größeren Dengueausbruch auf Madeira seit fast 100 Jahren.
- Dengueausbrüche sind in jüngerer Zeit jedes Jahr im gesamten Mittelmeerraum zu beobachten.
- Die proportionale Morbidität von Denguefieber bei allen deutschen Reiserückkehrern liegt im mittleren zweistelligen Prozentbereich.
- Dengue wird prozentual hauptsächlich aus Mittel- und Südamerika nach Deutschland importiert.
- Denguefieber kommt zwar im tropischen Zentral- und Südamerika sowie im tropischen Afrika vor, nicht jedoch in Südostasien.