

Dr. Burkhard Rieke DTM&H (Liv.)

Internist, Tropenmedizin, Infektiologie

Dr. B. Rieke, Röntgenweg 1, 40591 Düsseldorf

An die
reisemedizinisch tätigen
Kolleginnen und Kollegen

05.11.2025

Zum serologischen Nachweis einer zurückliegenden Dengue-Infektion

Sehr geehrte Damen und Herren Kollegen,

Auch wenn das Jahr 2025 in dieser Hinsicht günstiger verlaufen ist als 2024, so ist doch das Dengue-Fieber eines der größten infektiologischen Probleme weltweit. Die in den Tropen und Subtropen beheimatete und durch tagaktive Aedes-Mosquitos übertragene Erkrankung bedroht rund die Hälfte der Menschheit und hält zunehmend auch in Südeuropa Einzug. 2024 zählte die WHO 14,6 Mio Fälle, v.a. in Mittel- und Südamerika [1]. Eine Erstinfektion kann für sich genommen schwer verlaufen, sie bahnt aber vor allem schweren Verläufen bei späterer Infektion mit einem anderen der vier Dengue-Serotypen den Weg. Das Spektrum der Verläufe reicht dabei von „symptomlos“ (75% aller Infizierten nach jüngeren Angaben der CDC [2]) bis zu letalem Ausgang, in seltenen Fällen sogar schon beim Erstinfekt [3]. Es ist davon auszugehen, dass die Gefahr, einen Dengue-Infekt durchzumachen, mit der Dauer eines Auslandsaufenthaltes und der Intensität der Transmission im Gastland steigt.

Die Laborbestätigung eines akuten Dengue-Fiebers erfolgt z.B. mit dem Dengue-NS1-Antigen-Test, einem Streifentest, wie wir ihn technisch vom Nachweis von SARS-CoV-2 her zur Genüge kennen. Der Dengue-NS1-Antigen-Test ist allerdings mit Blut durchzuführen. Alternative ist die PCR, die in der ersten Krankheitsphase ebenfalls verlässlich ist.

Röntgenweg 1
40591 Düsseldorf

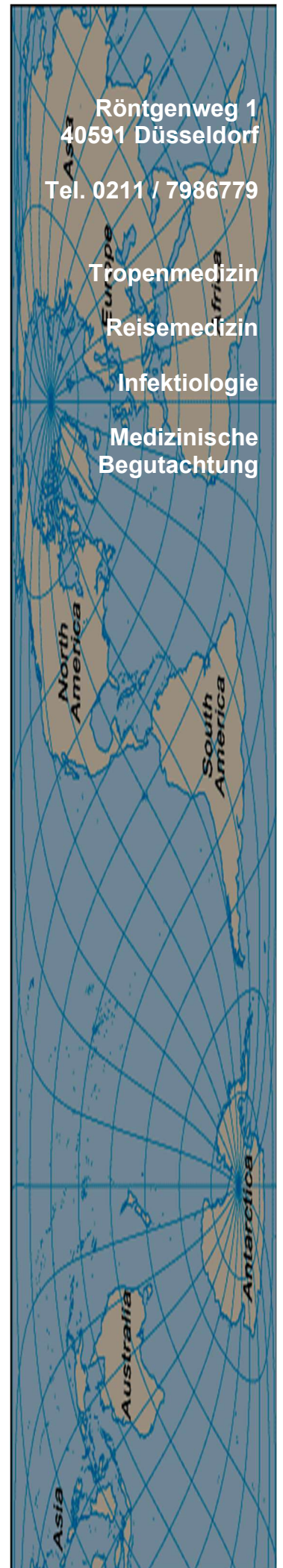
Tel. 0211 / 7986779

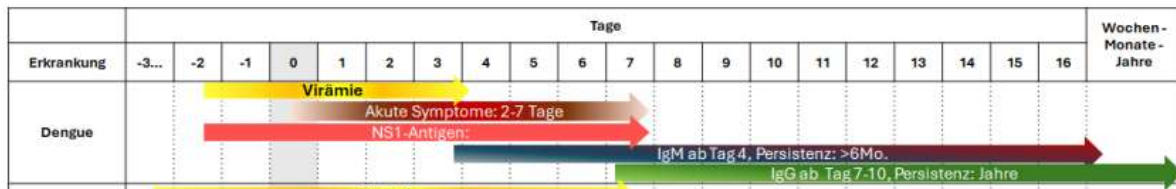
Tropenmedizin

Reisemedizin

Infektiologie

Medizinische
Begutachtung





Die Diagnostik in manchen ressourcenarmen Ländern kann anders laufen: Bei passendem klinischem Bild wird die Kombination aus Leuko-/Thrombopenie und erhöhtem Hämatokrit als Laborbestätigung eines Dengue-Fiebers akzeptiert. Bei hoher Prävalenz von Anämie in der Bevölkerung kann schon ein für uns normaler Wert als erhöht gewertet werden. Beim Patienten kommt evtl. nur an, dass die Blutprobe Dengue ergeben habe.

Die retrospektive Klärung einer Fieberepisode in den Tropen jedoch ist durch die starke in vitro-Kreuzreaktivität der Flavivirus-IgG-Antikörper untereinander sehr erschwert. Ob also ein „positiver Dengue-IgG-Test“ durch einen (oder mehrere) Dengue-Infekt(e) oder durch Kontakt zu anderen Flaviviren wie Gelbfieber, Zika, West-Nil, FSME, Japanische Enzephalitis oder die entsprechenden Impfungen dagegen hervorgerufen wurden, bleibt – zumal bei niedrigen Titern – unklar. (Dies bedeutet nicht, dass von z.B. FSME-Antikörpern eine Schutzwirkung gegen Dengue oder Japanische Enzephalitis ausginge!) Zwar ist ein sog. Neutralisationstest (NT) in der Lage, die gewünschte Differenzierung von Flavivirus-IgG-Antikörpern zu leisten, jedoch bietet meines Wissens niemand in Deutschland einen solchen NT an, auch unsere NRZ für Tropische Virusinfektionen nicht.

Seit ein paar Jahren gibt es nun eine vom Dengue-Typ 2 abgeleitete quadrivalente Lebendimpfung gegen das Dengue-Fieber (TAK003, Handelsname Qdenga®). Diese bietet einen Teilschutz für Dengue-Naive (dazu gehört der größte Teil der Reisenden), und zwar gegen die Dengue-Typen 1 und 2. Ein Schutz gegen Typ 3 war für diese Gruppe nicht nachzuweisen, gegen Typ 4 mag er bestehen, das Virus lief während der Zulassungsstudie allerdings kaum um, so dass ein Schutz nicht bestimmt werden

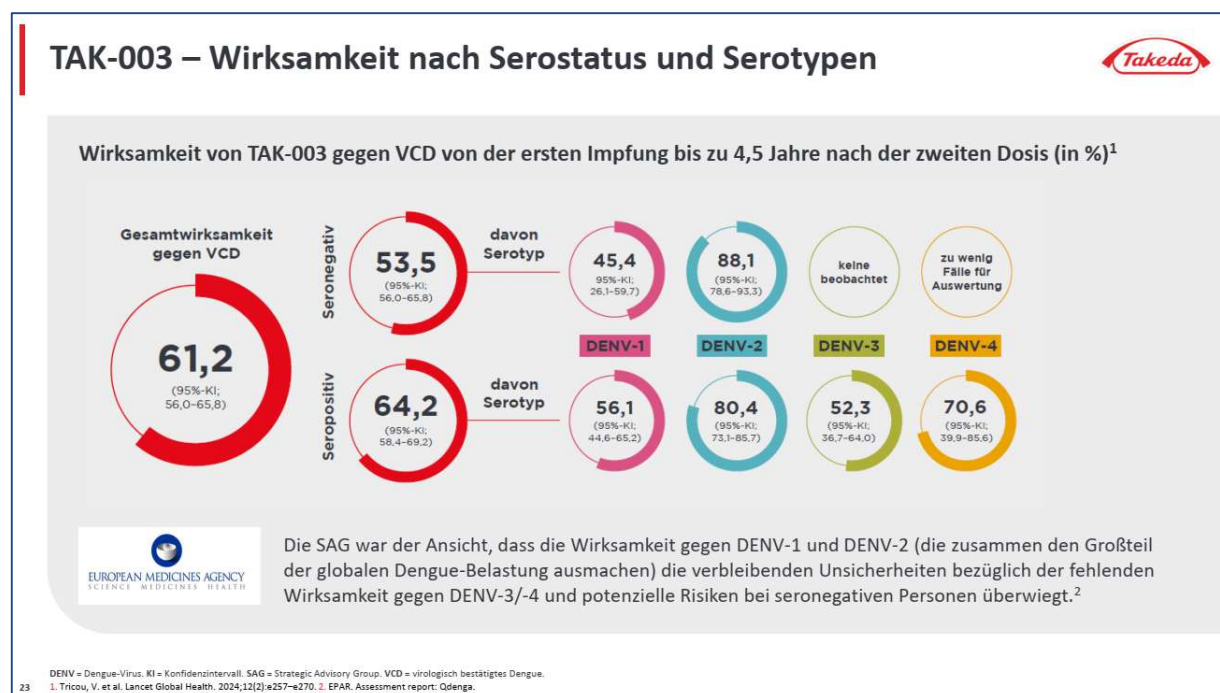


Abb. 2: Wirksamkeitsdaten aus der Fachinformation von TAK003 Qdenga® für verschiedene Gruppen von Impfkandidaten und Dengue-Serotypen. Darstellung: Fa. Takeda, per mail.

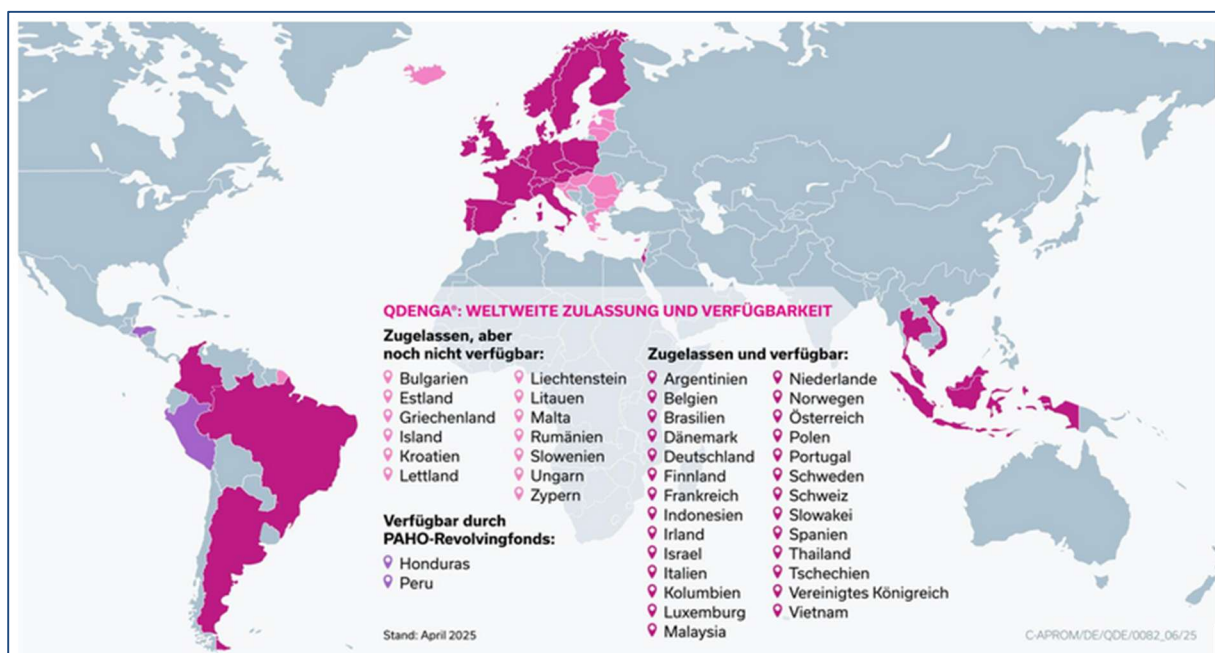
konnte. Bei Dengue-Vorinfizierten (durch NT gesichert, was in anderen Ländern geht) war der Schutz besser, wobei die Konfidenzintervalle (also die statistische Ungenauigkeit des angegebenen Wertes) bei Typ 4 relativ groß waren.

Zuvor war ein vom Gelbfieber-Impfvirus abgeleiteter Vorgänger-Impfstoff (Dengvaxia®) für die Verwendung in der Reisemedizin daran gescheitert, dass er bei Personen ohne bisherigen Dengue-Infekt (sog. Dengue-Naive) wie ein Erstinfekt wirkte und die Wahrscheinlichkeit eines schweren Verlaufes dementsprechend erhöhte. Er ist heute nur noch für sehr spezielle Anwendungsfälle zugelassen.

Aus Sorge vor einem erneuten „Dengvaxia-Effekt“ hat die STIKO (also nicht das Gremium aus STIKO und DTG, das ich die „Reise-STIKO“ nenne) ähnlich wie einige andere europäische Impfeempfehlungs-Gremien eine recht restriktive Empfehlung [5] abgegeben, die

- die Anwendung auf Personen mit früherem „anamnestisch laborbestätigtem“ Erstinfekt beschränkt
- davor warnt, nur eine Dosis des Impfstoffes zu geben und
- ebenso davor warnt, eine Reise ins Dengue-Verbreitungsgebiet schon zwischen der ersten und der zweiten Dosis zu unternehmen.

Wohlgemerkt: eine Bahnung schwerer Dengue-Verläufe durch das Geimpftsein ist eine Sorge, kein belegtes Phänomen! In den Zulassungsstudien und in der Verwendung seit der Zulassung gab es keine entsprechenden Warnsignale. Es bleibt aber auch unter dem Langzeit-Aspekt unklar, wie spätere Dengue-3- oder -4-Infektionen verlaufen werden. In jedem Falle ist es Konsens, dass eine weitere Einschränkung des Impfschutzes durch Gabe nur einer Dosis nicht riskiert werden darf! Das kann bei kurzfristiger Abreise auch bedeuten, dass die zweite Dosis im Ausland gegeben werden muß oder eben nach Rückkehr. Zum STIKO-„Verbot“ einer Tropenreise zwischen 1. und 2. Dosis ist zu sagen, dass die WHO dies anders sieht und natürlich auch die rund 15.000 Versuchspersonen der Zulassungsstudie zwischen den beiden Impfdosen in den Hochrisikoländern verblieben, ohne dass nachteilige Verläufe zu beobachten waren.



Quelle: Fa. Takeda, per mail, Stand 4/2025

Als reisemedizinisch aktive Ärzte stehen wir nun in einem mehrfachen Dilemma:

- wir sollen Dengue-Naive nicht impfen, also auch nicht vor den möglichen schweren Verläufen und längerfristigen Folgen des Erstinfektes nicht schützen (hier setzt sich inzwischen eine zunehmend liberalere Haltung durch)
- wir sollen Personen nach „anamnestisch laborbestätigtem Erstinfekt“ auf jeden Fall durch Impfung schützen, wobei wir
- nicht wissen, ob die Dengue-Erstdiagnose mit verlässlichen Tests (NS1-Antigen oder PCR) gestellt wurde und
- zurückliegende Episoden nur mit dem unzuverlässigen Dengue-IgG „klären“ können, da uns der NT als Bestätigungstest fehlt.
- Dabei wissen wir noch, dass 75% der Infizierten symptomlos durch den Erstinfekt gehen.

Der vorletzte und der letzte Punkt sind auch deswegen von Bedeutung, weil bei beruflichem Auslandsaufenthalt eigentlich ein Verdacht auf Berufskrankheit nach Nummer 3104 des Anhangs zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) an die zuständige Berufsgenossenschaft zu melden wäre. Es führt m.E. kein Weg daran vorbei, mit ausreichender Sicherheit den „Zustand nach Dengue“ feststellen zu können, selbst wenn uns dies ja auch noch nicht sagt, ob ein Erstinfekt oder schon Folgeinfekte überstanden wurden. Im ersten Fall wäre eine Impfung dringend indiziert, im zweiten nicht mehr sehr wichtig, da Dritt- und Viertinfekte nicht dramatisch verlaufen.

Ich habe zu recherchieren versucht, ob und wie sich eine Lösung ergeben könnte und bin auch weiterhin dankbar für Informationen zu Anbietern von Dengue-Neutralisationstests (auch im Ausland!) oder anderen Testkonzepten. Drei Ansätze will ich Ihnen kurz vorstellen.

Die Firma Panadea Diagnostics GmbH, ein junges spin-off des Bernhard-Nocht-Instituts, hat basierend auf einer patentierten Plattformtechnologie hochspezifische ELISAs für den Nachweis von anti-Flavivirus IgG Antikörpern entwickelt. Hierbei werden Signale von kreuzreaktiven Antikörpern durch die Zugabe eines "Specificity Enhancers" effektiv unterdrückt. Entsprechende Testkits für den Nachweis von anti-DENV, anti-ZIKV und anti-WNV IgG sind als "Research Use Only" (RUO) Produkte kommerziell erhältlich und wurden bereits erfolgreich für Seroprävalenzstudien im Rahmen von Forschungsprojekten internationaler Konsortien eingesetzt. Für die nächste Phase ist die Erlangung einer ISO 13485-Zertifizierung sowie die Herstellung von Kits als In-vitro-Diagnostika geplant. [6]

Ein anderes Testsystem der Fa. CTK Biotech, San Diego/USA wird von den CDC zwar erwähnt, ist jedoch aktuell ebenfalls nicht für die Diagnostik zugelassen [7]. Auf Nachfragen zu diesem Test habe ich bis zum Abschluß dieses Rundschreibens noch keine Antwort erhalten.

Die Firma Euroimmun, ein in Lübeck beheimateter Anbieter von serologischen Tests, hat einen neuen ELISA auf das NS1-Antigen entwickelt, den „Anti-Dengue-Virus-NS1-ELISA 2.0“ (Best.-Nr. EI 266a-9601-3 G). Dieser scheint nach den ersten Erfahrungen das Problem der Kreuzreaktivität deutlich zu reduzieren. Er ist bestellbar und marktreif, so dass Ihr Einsendelabor ihn zur Verfügung haben kann. Leider hat mir die Firma nicht mitgeteilt, welche Labors ihn schon anbieten, natürlich aus Datenschutzgründen. Wenn Sie also im Einsendelabor nachfragen, besteht die Hauptgefahr darin, dass Ihnen nicht der neue Test, sondern „irgendetwas mit Dengue auf der Box“ als die Lösung verkauft wird. Das hätte ich gerne vermieden. Daher fragen Sie bitte genau die o.g. Testbezeichnung an.

Dieser Test hat aus meiner Sicht den Hauptzweck, positive konventionelle Dengue-IgG-Tests als spezifisch zu bestätigen – oder eben nicht. Mir wäre daher eine sequentielle Testung am liebsten. Wenn dies gelingt, dann wäre das Paar aus konventionellem Such- und neuem Bestätigungstest wertvoll für zwei Fälle:

- die retrospektive Klärung von Fieberepisoden in Dengue-Verbreitungsgebieten, die nicht oder mit unklarer oder unzuverlässiger Labormethodik im Gastland untersucht wurden
- die Testung nach (jahre-)langem Tropenaufenthalt auch ohne Fieberepisoden, wenn dies eine Konsequenz hat, also z.B. wenn ein Anerkennungsanspruch als Berufskrankheit die Folge sein kann oder eine Impfentscheidung ansteht.

Zu beachten ist, dass die Dengue-Impfung den Test aller Wahrscheinlichkeit nach positiv werden lässt. Solange er noch nicht leicht erreichbar ist, kann es daher sinnvoll sein, eine Patientenprobe vor der Impfung einzufrieren, wenn eine der o.g. Fragen ansteht, z.B. bei einer sog. G-35-Nachuntersuchung.

Ich hoffe, das komplexe Thema einigermaßen verständlich dargestellt und Ihnen einen Lösungsansatz vermittelt zu haben und bedaure die resultierende Textwüste.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Clemens Lier, Institut für Virologie der Uniklinik Marburg und Gießen, Standort Marburg, für die kollegiale Beratung und Information.

Ich danke auch Fr. Dr. Konstanze Stiba von der Fa. Euroimmun AG, Lübeck, Frau Dr. Christina Deschermeier von der Fa. Panadea GmbH, Hamburg, und Herrn Prof. Dr. Jonas Schmidt-Chanasit, Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg, für die bereitwillige Auskunft.

Für die Recherchen und dieses Rundschreiben erhalte ich von keiner Seite ein Honorar.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Burkhard Rieke

Literatur

- [1] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- [2] <https://www.cdc.gov/dengue/signs-symptoms/index.html>
- [3] Huits, R., Schwartz, E.: Journal of Travel Medicine, 2021, 1–6, <https://doi.org/10.1093/jtm/taab020>
- [4] DTG: Leitlinie Diagnostik und Therapie der Arbovirosen in Deutschland, Mai 2025, AWMF-Registernummer 042 – 010, https://register.awmf.org/assets/guidelines/042-010I_S1_Diagnostik-Therapie-Arbovirosen_2025-07.pdf
- [5] STIKO zu Dengue-Impfung, EpiBull 48/2023 vom 30.11.2023
- [6] <https://www.panadea-diagnostics.com/news-articles/introducing-our-advanced-elisa-kits-for-flavivirus-detection-highly-sensitive-igg-and-igm-detection-with-high-base-specificity-and-targeted-cross-reactivity-elimination>
- [7] <https://ctkbiotech.com/product/onsite-dengue-igg-rapid-test-research-use-only/>