

Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Arbovirosen in Deutschland
Version Mai 2025

Verantwortliche Institution

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG)

Beteiligte Fachgesellschaften

Gesellschaft für Tropenpädiatrie & Internationale Kindergesundheit (GTP) e.V.

International Society of Dermatology in the Tropics e.V. (ISDT)

Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

Inhalt

1	Ziele und Kontext	4
2	Allgemeines zu Arbovirosen	5
2.1	Einleitung.....	5
2.2	Tabellarische Übersicht humanmedizinisch relevanter Arbovirosen	6
2.3	Epidemiologie.....	8
2.4	Übertragung	10
2.5	Umwelt, Ökologie, Klimawandel.....	12
2.6	Syndromale Einteilung der Arbovirosen	14
2.7	Allgemeine Diagnostik.....	17
2.8	Allgemeine Therapiegrundsätze	24
2.9	Sozialmedizinische Aspekte	29
2.10	Exposition, Prävention, Vektorkontrolle	30
2.11	Auswahl klinisch relevanter und impfpräventabler Arbovirosen	32
3	Spezifische Arbovirosen	34
3.1	Dengue	34
3.1.1	Vorgehen im Verdachtsfall	34
3.1.2	Allgemeine Erregerinformationen.....	35
3.1.3	Klinik.....	35
3.1.4	Diagnostik	40
3.1.5	Therapie	42
3.1.6	Spezielle Situationen.....	45

3.1.7	Prävention.....	46
3.2	Chikungunya.....	48
3.2.1	Vorgehen im Verdachtsfall	48
3.2.2	Allgemeine Erregerinformationen.....	49
3.2.3	Klinik.....	49
3.2.4	Diagnostik	52
3.2.5	Therapie	58
3.2.6	Spezielle Situationen.....	59
3.2.7	Prävention.....	60
3.3	West-Nil-Virus	62
3.3.1	Vorgehen im Verdachtsfall	62
3.3.2	Allgemeine Erregerinformationen.....	63
3.3.3	Klinik.....	64
3.3.4	Diagnostik	66
3.3.5	Therapie	68
3.3.6	Spezielle Situationen.....	69
3.3.7	Prävention.....	70
3.4	Zika - Virus.....	72
3.4.1	Vorgehen im Verdachtsfall	72
3.4.2	Allgemeine Erregerinformationen.....	73
3.4.3	Klinik.....	74
3.4.4	Diagnostik	77
3.4.5	Therapie	80
3.4.6	Spezielle Situationen.....	81
3.4.7	Prävention.....	82
3.5	Gelbfieber.....	84
3.5.1	Vorgehen im Verdachtsfall	84
3.5.2	Allgemeine Erregerinformationen.....	84
3.5.3	Klinik.....	87
3.5.4	Diagnostik	88
3.5.5	Therapie	89
3.5.6	Spezielle Situationen.....	91
3.5.7	Prävention.....	92
3.6	Japanische Enzephalitis	96
3.6.1	Vorgehen im Verdachtsfall	96
3.6.2	Allgemeine Erregerinformationen.....	96

3.6.3	Klinik.....	99
3.6.4	Diagnostik	99
3.6.5	Therapie	100
3.6.6	Spezielle Situationen.....	102
3.6.7	Prävention.....	102
4	Glossar	104
4.1	Virologische Diagnostik	104
4.2	Sozialmedizinisches Glossar	108
4.3	Infektionsbiologie.....	110
5	Verfahren der Konsensbildung.....	112
6	Abkürzungsverzeichnis.....	114
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	116
8	Referenzen	118

1 Ziele und Kontext

Ziel dieser Leitlinie ist eine kompakte, praxisrelevante Handreichung für alle Ärztinnen und Ärzte zur Verfügung zu stellen, die Patienten mit einer Arboviruserkrankung (= Arbovirose) diagnostizieren und therapieren. Für den schnellen Überblick wurde die Kurzleitlinie entwickelt, die sich aus den Synopsen der Langfassung und den relevanten Tabellen zusammensetzt.

Die Fachgesellschaften, die an der Erstellung dieser Leitlinie beteiligt sind, sehen die Notwendigkeit für eine Handlungsanweisung dieser akuten Erkrankungen durch folgende wesentliche Faktoren geboten:

Aufgrund ihrer zeitlichen und räumlichen Dynamik über die letzten Jahrzehnte gehören einige der Arboviruserkrankungen zu den bedeutendsten ‚emerging infections‘ mit einer steigenden Krankheitslast vorwiegend in tropischen und subtropischen Regionen. Eine zunehmende Verbreitung der Überträgerinsekten (= Vektoren) mit Zunahme des Reise- und Güterverkehrs sowie eine Einschleppung von Viren und klimatische Veränderungen im Rahmen der globalen Erwärmung lassen eine weitere Zunahme ihrer Ausbreitung erwarten.

Weiter sind in den letzten Jahren Arboviruserkrankungen in vielen - auch europäischen - Ländern mit autochthonen (im Land selbst erworbenen) Übertragungen beobachtet worden und zeigen damit das Potential auch in gemäßigteren Klimazonen endemisch zu werden. Eine Sonderstellung im Bereich der Arboviruserkrankungen zeigt die Etablierung des West-Nil-Fiebers in Teilen von Deutschland, welche verglichen mit anderen Arboviruserkrankungen die Besonderheit aufweist, dass einheimische (endemische) Stechmücken dieses Virus kompetent übertragen können.

Ein weiterer Aspekt bei der Erstellung der Leitlinie ist die in jüngster Zeit erlangte oder in näherer Zukunft zu erwartende Verfügbarkeit präventiver Strategien mittels wirksamer Vakzine.

Die Leitlinie hat nicht den Anspruch, die Vielfalt der Arboviruserkrankungen und die teilweise komplexen Pathologien vollständig abzubilden. Wir empfehlen daher in unklaren und schweren Fällen die Kontaktaufnahme zu einem in der Behandlung tropischer Erkrankungen erfahrenen Zentrum (externer Link: <https://dtg.org/index.php/liste-tropenmedizinischer-institutionen/liste-tropenmedizinischer-institutionen-2.html>).

2 Allgemeines zu Arbovirosen

2.1 Einleitung

Der Begriff „Arbovirus“ leitet sich von ‚arthropod-borne virus‘ ab und bezeichnet eine Gruppe von Viren, die durch blutsaugende Gliederfüßer (Arthropoden) von einem Wirt zum anderen übertragen werden. Zu den Arthropoden zählen beispielsweise Stechmücken, Sandmücken, Wanzen, Läuse, Flöhe, Zecken und Milben. Von den bekannten über 500 Arboviren, fast alle zugeordnet in fünf Virus-Familien, ist nur eine kleine Anzahl humanmedizinisch bedeutend (Tab. 1). Zahlenmäßig und in der Dynamik führend sind Dengue-Infektionen. Andere Arboviruserkrankungen wie Chikungunya, Zika und Gelbfieber sind ebenfalls als ‚Emerging Infectious Diseases‘ für teilweise große Ausbrüche verantwortlich.

Für die in Deutschland seit langem endemische Arbovirose, die klinisch relevante und epidemiologisch bedeutsame Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), wird auf die bestehende „S1-Leitlinie Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)“ (Registrierungsnummer: 030-035) verwiesen.

Wie ist diese Leitlinie anzuwenden?

Diese Leitlinie ist in drei Teile untergliedert: einen allgemeinen Teil und mehreren spezifischen Kapiteln, die jeweils eine Arbovirose behandeln sowie einem Glossar.

Die klinische Einführung des allgemeinen Teils zielt auf das Management von Patienten mit initialem Verdacht auf eine Arbovirose vor der definitiven Diagnose ab. Es dient in erster Linie dem tieferen Verständnis der Grundlagen der Arboviren.

Die spezifischen Kapitel beinhalten das klinische Management der einzelnen Erkrankungen und sind daher ohne die allgemeinen Grundlagen der Arbovirologie anwendbar.

Der dritte Teil, das Glossar, enthält darüberhinausgehende Hintergrundinformationen, Definitionen und diagnostische Nachweismethoden.

Jedem Kapitel ist eine kurze Zusammenfassung wesentlicher Inhalte vorangestellt (Synopsis), gefolgt von einer detaillierten Erklärung (Hintergrund).

2.2 Tabellarische Übersicht humanmedizinisch relevanter Arbovirosen

Tabelle 1: Übersicht humanmedizinisch relevanter Arbovirosen. Hervorgehoben sind die Arbovirosen, die detailliert im Rahmen der Leitlinie diskutiert werden.

Familie/Genus	Ausgewählte Erreger	Abkürzung
<i>Flaviviridae/ Orthoflavivirus</i>	Gelbfieber-Virus	YFV
	Dengue-Virus; Typ 1-4	DENV
	Japanisches Enzephalitis-Virus	JEV
	West-Nil-Virus	WNV
	St. Louis-Enzephalitis-Virus	SLEV
	Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (mitteleuropäischer/fernöstlicher/sibirischer Typ)	FSME/TBEV
	Zika-Virus	ZIKV
	Usutu-Virus	USUV
	Powassan-Virus	POWV
	Murray-Valley-Enzephalitis-Virus	MVEV
	Kyasanur-Waldkrankheit-Virus	KFDV
	Omsker hämorrhagisches Fieber-Virus	OHFV
<i>Togaviridae/ Alphavirus</i>	Chikungunya-Virus	CHIKV
	Eastern equine Encephalitis-Virus	EEEV
	Western equine Encephalitis-Virus	WEEV
	Venezuelan equine Encephalitis-Virus	VEEV
	Madariaga-Virus	MADV
	Semliki-Forest-Virus	SFV
	Ross-River-Virus	RRV
	Sindbis-like-Virus (regionale Benennung: Ockelbo-Virus, Pogosta-Virus, Karelisches Fieber)	SINV
	Mayaro-Virus	MAYV
	Barmah-Forest-Virus	BFV
	O'nyong nyong-Virus	ONNV

Familie/Genus	Ausgewählte Erreger	Abkürzung
<i>Peribunyaviridae/ Orthobunyavirus</i>	La-Crosse-Virus	LACV
	Tahyna-Virus	TAHV
	Inkoo-Virus	INKV
	Jamestown-Canyon-Virus	JCV
	Kalifornien-Enzephalitis Virus	CEV
	Oropouche-Virus	OROV
	Batai-Virus	BATV
<i>Peribunyaviridae/ Nairovirus</i>	Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber-Virus	CCHFV
<i>Peribunyaviridae/ Phlebovirus</i>	Rift-Valley-Fieber-Virus	RVFV
	Sandmückenfieber-(Pappataci/ Toskana-Fieber-)Virus	SFNV
	Heartland-Virus	HRTV
<i>Phenuiviridae/ Bandavirus</i>	Hohes Fieber mit Thrombozytopenie-Syndrom-Virus	SFTS
<i>Reoviridae/ Coltivirus</i>	Colorado-Tick-Fever-Virus	CTFV
<i>Reoviridae / Orbivirus</i>	Lipovnik-Virus	LIPV
<i>Rhabdoviridae/ Vesiculovirus</i>	Chandipura-Virus	CHPV
<i>Orthomyxoviridae/ Thogotovirus</i>	Bourbon-Virus	BOUV

2.3 Epidemiologie

Synopse

Wesentliche epidemiologische Grundlage der Verbreitung arboviraler Erkrankungen ist das Verbreitungsgebiet kompetenter Vektoren und ggfs. zoonotischer Reservoirwirte. In den meist tropischen und subtropischen Endemiegebieten ist von mehreren hundert Millionen Erkrankungen jährlich auszugehen. Neben dem in Europa endemischen FSME-Virus und entsprechend hohen Fallzahlen von 0,71/100.000 Einwohner in der Europäischen Union/Europäischen Wirtschaftsraum (EU/EWR), handelt es sich in der Mehrzahl bei Arbovirosen um importierte Erkrankungen, die im Wesentlichen Dengue, Zika und Chikungunya sowie West-Nil-Fieber betreffen.

Es handelt sich hierbei um eine dynamische Lage, so dass es zur Abbildung des aktuellen Risikos notwendig ist, Daten zu Ausbruchsgeschehen zu berücksichtigen. Hierfür stehen Daten des ‚European Centre for Disease Prevention and Control‘ (ECDC) zur Verfügung; die Ausbruchskarten werden jeweils alle drei Monate aktualisiert:

- Dengue (externer Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>) und
- Chikungunya (externer Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>).
- Zika (externer Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/zika-virus-infection/surveillance-and-disease-data/travel-associated-cases>).

Weitere aktualisierte Informationen können auf der Seite des Robert-Koch-Instituts (RKI) und des Auswärtigen Amts abgerufen werden oder sind über Informationsdienste wie ‚ProMed‘ oder ‚EpiNews‘ erhältlich. Für Dengue werden öffentlich verfügbare Daten im ‚OpenDengue Project‘ und bei der Weltgesundheitsorganisation (externer Link:

https://worldhealthorg.shinyapps.io/dengue_global/?utm_source=ISNTD+Newsletter&utm_campaign=67f052e353-EMAIL_CAMPAIGN_2018_08_16_09_02_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_f4c7c711d5-67f052e353-99998043) zusammengetragen.

Hintergrund

Das Vorkommen arboviraler Erkrankungen unterliegt maßgeblich dem Ausbreitungsgebiet kompetenter Vektoren und ggf. zoonotischer Reservoirwirte. In tropischen Gebieten ist weiträumig von einer Verbreitung kompetenter Vektoren auszugehen. Die Verbreitung möglicher Vektoren und invasiver Stechmücken in Europa ist sehr dynamisch. Daher sei hier an die ‚Mosquito Maps‘ der ‚European Centre for Disease Prevention and Control‘ (ECDC) verwiesen, die jeweils etwa im Februar und Oktober aktualisiert erscheinen (externer Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>).

In den Endemiegebieten, im Wesentlichen tropische und subtropische Regionen der Erde, ist von mehreren hundert Millionen Fällen jährlich auszugehen, wobei ein Großteil der Krankheitslast in der Altersgruppe der Kinder auftritt. Die als ‚Unholy Trinity‘ bezeichneten Effekte der mangelhaften Vektorkontrolle, Globalisierung und Urbanisierung, gepaart mit den Auswirkungen des Klimawandels, sind die treibenden Kräfte der hohen Ausbreitungsdynamik der letzten 20 Jahre. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtete über eine Verzehnfachung der Fallzahlen zwischen 2000 und 2019, von 500.000 auf 5,2 Millionen. Dies führt dazu, dass epidemiologische Daten bereits zu dem Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung veraltet sein können und somit nicht ausschließlich als

Entscheidungsgrundlage für diagnostische und therapeutische Schritte bei auftretendem Verdacht auf eine Arbovirose dienen sollten.

Die Zahl nach Deutschland importierter relevanter Arboviruserkrankungen schwankt allgemein im Zusammenhang mit der Ausbruchssituation in den Reisedestinationen sowie der Reiseaktivität. Dies wurde insbesondere durch den Einbruch der Reisezahlen während der Reisebeschränkungen in der COVID-19 Pandemie spürbar.

In Bezug auf die relevantesten Arbovirosen stellt sich die Situation in Deutschland wie folgt dar:

- Importierte Dengue-Fälle waren in den vergangenen Jahren im längerfristigen Verlauf ansteigend. Die höchsten Fallzahlen wurden 2013 (913), 2016 (1028) und 2019 (1289) übermittelt. Für die ersten 17 Wochen im Jahr 2024 wurden 737 Dengue-Fälle gemeldet, womit eine Steigerung der Fälle um 324 % zum Vergleichszeitraum im Jahr 2023 bestand.
- Chikungunya-Fälle hingegen zeigen eine deutliche Abhängigkeit von den Ausbrüchen in den Reisedestinationen. Die höchsten Zahlen an importierten Infektionen gab es im Zusammenhang mit den Ausbrüchen in der Karibik 2014 - 2015 mit jeweils über 100 Fällen. Zuletzt wurden im Jahr 2022 16 Fälle gemeldet.
- Zika-Infektionen sind seit 2017 in der Meldestatistik des RKI erfasst. 2017 war als Folge der kurz zuvor erfolgten rasanten Ausbreitung in Südamerika mit 72 Fällen der Höchststand.
- Im Zusammenhang mit einem Gelbfiebersausbruch in Brasilien traten 2018 drei Gelbfieber--Erkrankungen bei deutschen Reisenden auf.
- Die Erfassung von West-Nil-Erkrankungen in Deutschland erfolgt seit dem Jahr 2019, wobei die jährlichen Zahlen starken Schwankungen unterliegen.
- Im Juni und Juli 2024 wurden insgesamt 19 reiseassoziierte Oropouche-Fälle zum ersten Mal in Europa (Spanien, Deutschland und Italien) gemeldet. In Deutschland wurden zwei Fälle verzeichnet. Die meisten Fälle stammten aus Kuba, ein Fall wurde in einem Reiserückkehrer aus Brasilien nachgewiesen.
- Unter den sonstigen Arboviruserkrankungen wurden dem RKI in relevanter Erfassung, aber mit wenigen Fällen: Ross-River-Fieber, das Toskana-Sandmückenfieber, Japanische Enzephalitis und das Usutu-Fieber gemeldet. Alle anderen Arbovirosen sind bezüglich der Importwahrscheinlichkeit nach aktuellem Kenntnisstand Raritäten.

Durch die zunehmende Reisetätigkeit treten in Europa vermehrt reiseassoziierte, nicht in Europa endemische Arbovirosen auf. Ein Beispiel dafür ist das in Europa erstmals vermehrt diagnostizierte Oropouche-Virus, das vor allem in Süd- und Zentralamerika sowie in der Karibik heimisch ist. Als Vektor fungiert die Gnitzenart *Culicoides paraensis*, die auf dem amerikanischen Kontinent, von Chile bis in weite Teile der USA, weit verbreitet ist. Eine autochthone Übertragung der Erkrankung ist in Europa bisher als unwahrscheinlich einzustufen. Es wird jedoch derzeit die Möglichkeit einer Übertragung durch die in Europa vorkommenden *Aedes* spp. untersucht. Da die klinischen Symptome von Oropouche (Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen) denen der anderen Arbovirosen wie Dengue, Chikungunya oder Zika ähneln, sollte bei einem negativen Testergebnis der häufig vorkommenden Arboviren auch eine Diagnostik zum Ausschluss eines Oropouche-Virus erfolgen.

Ein weiteres in Süd- und Zentralamerika, vor allem im Amazonas Gebiet vorkommendes Virus, das sporadisch zu Ausbrüchen führt, ist das Mayaro-Virus. Es ist eine febrile Infektion mit u.a. starken Arthralgien und Myalgien, die einer Chikungunya Erkrankung ähneln. Die Übertragung erfolgt über *Haemagogus janthinomys*. Bisher wurden mehrere hundert Fälle, vor allem im Amazonasbecken und wenige reiseassoziierte Fälle in Europa und Nordamerika, gemeldet. Derzeit wird eine mögliche

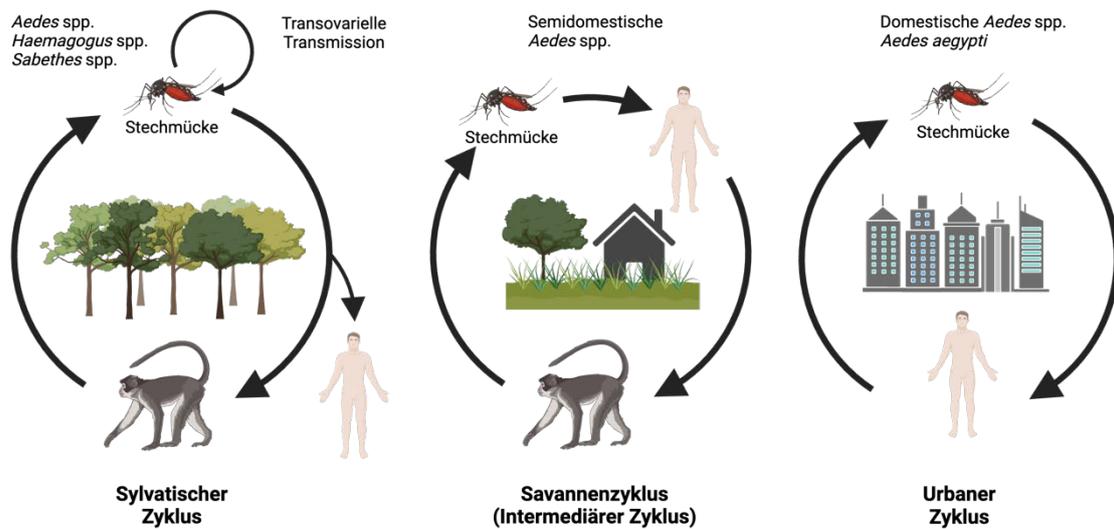
Übertragung durch andere, in Europa heimische Stechmücken, diskutiert. Diese aktuell als ‚emerging‘ aufkommenden Arbovirosen zeigen auf, dass Arbovirosen einer großen Dynamik unterliegen können und aktuelle Ausbruchsgeschehen bei der Diagnostik unklaren Fiebers bei Reiserückkehrern, v.a. wenn häufige Diagnosen schon ausgeschlossen wurden, mitbedacht werden müssen.

2.4 Übertragung

Synopse

Die Transmission von Arboviruserkrankungen erfolgt zoonotisch und beruht auf lebenslang infizierten Vektoren, maßgeblich Stechmücken. Die Viren zirkulieren zwischen Wirbeltieren, die als Wirt, Amplifikationswirt oder ‚dead-end-hosts‘ fungieren können. Die Erkrankungen verlaufen in der Regel akut ohne chronisch virämische Phase. Abhängig von der Länge und Höhe der Virämie kann ein stabiler Mensch-zu-Mensch-Zyklus aufrechterhalten werden. Wichtige Überträger sind die Stechmücken *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* sowie *Culex* spp (Abbildung 1).

Arbovirus mit relevantem humanen Transmissionszyklus



Arbovirus ohne relevanten humanen Transmissionszyklus

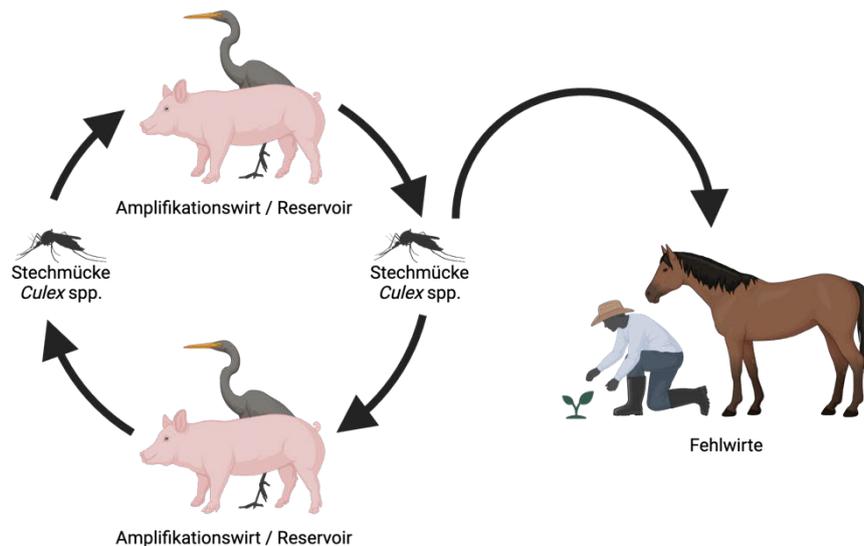


Abbildung 1: Darstellung prototypischer Transmissionszyklen von Arboviren.

Oberes Bild: Abbildung Transmissionszyklen des Gelbfieberevirus.

Unteres Bild: Abbildung Transmissionszyklus des Japanischen Enzephalitis-Virus

Hintergrund

Die Transmissionszyklen der Arboviruserkrankungen sind durch eine komplexe Vielzahl epidemiologischer und ökologischer Faktoren bedingt. Sie sind durch das Auftreten in mindestens zwei Organismen gekennzeichnet, von denen einer ein wechselwarmer Gliederfüßer (i.d.R. stechend-saugende Insekten wie Stechmücken, Sandmücken, Gnitzen oder Spinnentiere wie Zecken) ist, der als Vektor und als Reservoir dienen kann. Der zweite Organismus ist bei den humanmedizinisch bedeutenden Arboviruserkrankungen ein warmblütiges Wirbeltier (Säugetier oder Vogel). Bei Transmissionszyklen ausschließlich zwischen Wirtstieren liegt eine Enzootie vor. In der Regel handelt es sich bei den Übertragungszyklen um komplexe Netzwerke, die mehrere Tiere umfassen, die als

Reservoir, Amplifikationswirt oder ‚dead-end-host‘ fungieren können. Während Arboviruserkrankungen in Wirbeltieren und Menschen in der Regel akut verlaufen und nicht in eine chronisch-virämie Form übergehen, bleiben Vektoren, u.a. Stechmücken, lebenslang infiziert. Trotz der hohen Virusreplikation geht dies bei kompetenten Arten in der Regel ohne Fitness-Verlust einher. Es gibt jedoch Hinweise, dass sich das Flugverhalten infizierter Stechmücken verändert, was die Transmissionskompetenz beeinflussen könnte. Bei Vektoren ist die Tolerierung einer lebenslangen Virusinfektion evolutionär begünstigt, da die Entwicklung einer immunologischen Reaktion insgesamt mit einem größeren Fitnessnachteil einhergeht.

Die Ökologie von Wirt und Vektor bedingt für eine Reihe von Arboviruserkrankungen geschlossene Zyklen, die sich durch eine weitgehend konstante Spezies auszeichnen. Als Beispiel können blutsaugende Insekten mit spezifischem Stechverhalten genannt werden. Die Wirtspräferenz manifestiert sich innerhalb eines ökologischen Raums, beispielsweise zwischen Wildorganismen in einem Wald (enzootischer oder sylvatischer Zyklus), wobei eine Infektion des Menschen in der Regel nur selten erfolgt.

Menschen können prinzipiell über drei Wege infiziert werden:

- direkter ‚Spillover‘ im enzootischen Zyklus durch einen enzootischen Vektor oder einen Brückenvektor
- Übergang des Virus in den urbanen Zyklus mit Mensch-Vektor-Mensch-Zyklus
- über ein domestiziertes Tier, das als Amplifikationswirt fungiert, gefolgt von einem ‚Spillover‘ (JEV, RVFV).

Bestimmte Arboviruserkrankungen erreichen im Menschen eine hohe Virämie, so dass ein Übertragungszyklus ausschließlich zwischen Menschen und urban vorkommenden Stechinsekten geschlossen werden kann (epizootischer/epidemischer oder urbaner Zyklus). Insbesondere das Vorkommen der beiden hoch-kompetenten Überträger-Stechmücken, *Aedes (Ae.) aegypti* und *Ae. albopictus*, ermöglicht eine effiziente und stabile Transmission, die im urbanen Raum ausschließlich zwischen Menschen ohne Notwendigkeit eines enzootischen Zyklus aufrechterhalten werden kann. Besonders die anthropophilen *Ae. aegypti* halten eine stabile Übertragung zwischen Menschen aufrecht, während die invasive und anpassungsfähige *Ae. albopictus* zum großen Teil für die Ausbreitungsdynamik verantwortlich ist.

Eingriffe in das Ökosystem, Veränderungen der agrarkulturellen Nutzung und Urbanisierungsprozesse beeinflussen die speziesübergreifende Transmission. Durch die räumliche Annäherung und die Bewegungen von potenziellen Wirten, Menschen und Stechinsekten in einem ökologischen Übergangsbereich wird ein Übertritt aus dem enzootischen in den epidemischen Zyklus ermöglicht.

2.5 Umwelt, Ökologie, Klimawandel

Synopse

Die Transmission arboviraler Erkrankungen setzt kompetente Vektoren und susceptible Wirte voraus. Ökologische Faktoren, insbesondere klimatische Faktoren und ‚global warming‘, können die Vektorkompetenz endemischer Vektoren erhöhen und zusätzlich die Ausbreitung weiterer

kompetenter Vektoren begünstigen. In Europa ist die zunehmende Ausbreitung des invasiven, effizienten Vektors *Ae. albopictus* für das Neuaufreten autochthoner Arbovirustransmissionen verantwortlich. Die zunehmende Verbreitung des West-Nil-Fiebers in Europa beruht auf der temperaturabhängigen Vektorkapazität einheimischer kompetenter Vektoren sowie ebenfalls klimatisch bedingter Veränderung der Zugrouten von Vögeln als potentieller Amplifikationswirte.

Hintergrund

Das endemische Vorkommen der Arbovirustransmission ist an das Vorkommen der kompetenten Vektoren, Reservoir- und Amplifikationswirte gebunden. Hierbei ist ein beschränkender Faktor der Etablierung in neuen Ökosystemen das begrenzte Vorkommen bestimmter Affenspezies als Reservoir (z.B. Dengue-Virus), während eine breite Suszeptibilität möglicher Amplifikationswirte unter Vögeln bei West-Nil-Virus in Verbindung mit geeigneter Überträger-Stechmücken eine effiziente Ausbreitung ermöglichen kann. Bei Mensch-Mensch-übertragbaren Arboviren ist bei ausreichend großer Population prinzipiell kein Tierreservoir notwendig, da nicht-immune/infizierbare Individuen nachkommen und so eine kontinuierliche Mensch-Mensch-Übertragung aufrechterhalten werden kann. Aufgrund besonderer geographischer und ökologischer Faktoren erfolgte beispielsweise die Ausbreitung von West-Nil-Virus innerhalb weniger Jahre über den gesamten nordamerikanischen Kontinent, während in Europa die Ausbreitungsdynamik verzögerter erfolgt.

Die Temperatur und Saisonalität sind entscheidend bei der Etablierung neuer Vektoren als Überträger von Krankheitserregern. Der Einfluss der Temperatur und damit des Klimawandels auf Stechmücken-übertragene Infektionen ist komplex. Die Vektorkapazität enthält mehrere temperaturabhängige Faktoren, darunter als wesentliche Faktoren die Überlebensdauer, Stechfrequenz und extrinsische Inkubationszeit, die sich bei zunehmender Temperatur verkürzt. Zusätzlich kommt es auch zu Veränderungen des Stechverhaltens des Vektors, der Generationszeit und der Larvenentwicklung. Oberhalb einer Maximaltemperatur kommt es zu einer Verminderung von Überlebenszeit oder Fitness. Es gibt Hinweise, dass Arboviren in gemäßigten Zonen erst bei einer bestimmten Mindesttemperatur übertragen werden können. Dies gilt sowohl für invasive als auch für einheimische Stechinsekten, so dass einheimische Stechmücken infolge steigender Vektorkapazität neu als Überträger von Arbovirosen auftreten können. So erfolgte die erste Übertragung des West-Nil-Virus im bis dahin wärmsten Jahr in Deutschland 2018.

Bezüglich der beiden Stechmückenarten *Ae. aegypti* und *Ae. albopictus* lassen sich einige Grundprinzipien der Ausbreitungsdynamik diskutieren. Beide Stechmücken sind tagaktiv und im urbanen Raum anzutreffen. *Ae. albopictus* zeigt eine aggressive Stechaktivität. Sie weisen beide eine hohe Vektorkompetenz für eine Reihe von Arboviren auf, wobei die Transmission durch *Ae. aegypti* beim Menschen effektiver ist. Die ausgeprägt anthropophile *Ae. aegypti* ist allerdings aktuell klimatisch auf die Subtropen und Tropen angewiesen. Insbesondere kalte Temperaturen im Winter begrenzen ihre Ausbreitung. In Europa, wo *Ae. aegypti* bis in die 1950er Jahre endemisch war, ist heute *Ae. aegypti* lediglich in Madeira und an Teilen der Schwarzmeerküste etabliert. Zuletzt wurde das (Neu-) Auftreten in Ägypten und Zypern dokumentiert. Dagegen ist *Ae. albopictus* auch an kältere Temperaturen adaptiert, zeigte in den vergangenen 20 Jahren eine zunehmende nachhaltige Ausbreitung in Europa und überwintert in verschiedenen Gegenden. Ein weiterer Faktor bei der Ausbreitung ist die relative Resistenz der Eier gegenüber Trockenheit. Sie werden oberhalb der Wasseroberfläche am Rand der Brutstätte abgelegt. *Ae. albopictus* konnte sich daher über menschliche Aktivitäten wie Reisen, Handel und Transport in geeigneten Brutstätten, z.B. den

internationalen Reifenhandel, weltweit ausbreiten. In Europa wurde *Ae. albopictus* erstmals 1979 in Albanien nachgewiesen. In Deutschland erfolgte der erste Nachweis im Jahr 2007 und die Verbreitung begann in Süddeutschland entlang der nordwärts führenden Autobahnen und weiter entlang des Rheingrabens. Limitierend ist für *Ae. albopictus* die Jahresmitteltemperatur, die über 11°C liegen muss. Aufgrund des Klimawandels ist anzunehmen, dass diese Bedingung für einen Großteil Deutschlands in den kommenden Jahrzehnten erfüllt sein wird. Nicht nur in Vektorkompetenzstudien, sondern auch in zwei Ausbrüchen in Italien konnte gezeigt werden, dass die etablierte *Ae. albopictus*-Population zur Übertragung von Chikungunya-Viren saisonal geeignet ist, wohingegen die Temperatur in Deutschland für Dengue- und Zika-Viren möglicherweise noch zu niedrig ist. Langandauernde Hitzeperioden oder durch geeignete klimatische Bedingungen steigende Stechmückenpopulationen können diese Situation dynamisch gestalten.

Neben der Ausbreitung des Vektors sind für die Ausbreitung einer Arboviruserkrankung weitere Faktoren entscheidend, insbesondere der Eintrag der Viren in die Stechmückenpopulation und ihre Etablierung. Die Ankunft noch virämischer infizierter Personen aus Endemiegebieten führte bei etablierter *Ae. albopictus* Population vorwiegend in Süd- und Südosteuropa (Italien, Kroatien, Frankreich, Spanien) in zunehmender Häufigkeit zu autochthonen Übertragungen von Dengue-Virus und Chikungunya-Virus. Eine persistierende Übertragung hängt von der Zahl virämischer Personen sowie den Eigenschaften des Vektors und des Virus ab. Bei einer hohen Rate an transovarieller Transmission kann sich das Virus stabil in einer Vektorpopulation halten, wobei unter bestimmten Umständen, z.B. bei einer niedrigen transovariellen Transmission und einer nachfolgenden starken Reduktion der Vektor-Population durch Kälte, Trockenheit, Bekämpfungsmaßnahmen oder Ähnliches, auch eine regionale Eliminierung nicht unmöglich ist. Eine Anpassung des Virus an den Vektor kann die Ausbreitung ebenfalls stark beeinflussen. Dies war beispielsweise bei der Entstehung der Indien-Ocean-Inland-Linie aus der East/Central/South-African-Linie des Chikungunya-Virus (ECSA-IOL) der Fall und ging mit einer deutlichen Anpassung an *Ae. albopictus* einher und war somit maßgeblich für die weitere erfolgreiche Ausbreitung.

2.6 Syndromale Einteilung der Arbovirosen

Synopse

Häufig ist die sichere Einschätzung, welches Virus vorliegt, aufgrund überschneidender Endemiegebiete nicht einfach. Hilfreich ist hierbei differentialdiagnostisch die Nutzung der syndromalen Einteilung mit Abbildung der relevantesten Symptome, so dass davon ausgehend eine Diagnostik begonnen werden kann.

Hintergrund

Arboviruserkrankungen verlaufen sehr häufig asymptomatisch. Bei symptomatischem Verlauf lassen sie sich oft zu einer der vier folgenden Symptomgruppen zuordnen, wobei diese überlappen können und teilweise auch abhängig von dem Erkrankungsstadium unterschiedlich sein können.

Insbesondere bei der häufigsten Arboviruserkrankung, Dengue, ist zu beachten, dass es in drei klinisch relevanten Verlaufsformen auftreten kann: fieberhafte, exanthemische und hämorrhagische Erkrankung, letztere am häufigsten bei Kindern unter zehn Jahren.

Symptomgruppen symptomatischer Arbovirosen:

- A. Fieberhafte Erkrankung
- B. Neurologische Symptomatik, i.S. einer Enzephalitis
- C. Polyarthralgie
- D. Hämorrhagisches Fieber

Tabelle 2: Syndromale Einteilung relevanter Arbovirosen

Syndromale Einteilung/ Leitsymptome	Auslösendes Virus
Fieberhafte Erkrankung, Myalgie - Mit Exanthem	Dengue-Virus
	Zika-Virus
	West-Nil-Virus
	Usutu-Virus
	<i>Selten oder regional als Auslöser zu berücksichtigen:</i> Colorado-Zeckenfieber-Virus Oropouche-Virus Bourbon-Virus
Fieberhafte Erkrankung, Myalgie - Ohne Exanthem	Phlebotomus-/ Sandmücken-Fieber-Virus
	<i>Selten oder regional als Auslöser zu berücksichtigen:</i> Heartland-Virus Rift-Valley-Fieber
Polyarthralgie mit Exanthem; postinfektiöse rheumatische Symptomatik	Chikungunya-Virus
	<i>Selten oder regional als Auslöser zu berücksichtigen:</i> Mayaro-Virus Ross-River-Virus Barmah-Forest-Virus Sindbis-Virus Semliki-Forest-Virus
Neurologische Symptomatik	West-Nil-Virus
	Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus
	Japanisches Enzephalitis-Virus
	selten neurologische Symptomatik: Zika-, Chikungunya-, Sandmückenfieber-, Usutu-Virus,

Syndromale Einteilung/ Leitsymptome	Auslösendes Virus
	<p><i>Selten oder regional als Auslöser zu berücksichtigen:</i> Madariaga-Virus (südamerikanischer Strain der EEEV) Western equine Encephalitis-Virus Eastern equine Encephalitis-Virus St.-Louis-Enzephalitis-Virus Venezuelan equine Encephalitis-Virus La Crosse-Enzephalitis-Virus Jamestown-Canyon-Virus Powassan-Virus Murray-Valley-Enzephalitis-Virus Kyasanur-Waldkrankheit-Virus Tahyna-Virus Batai-Virus Kalifornien-Enzephalitis-Virus Lipovnik-Virus Chandipura Virus</p>
Hämorrhagische Verläufe	<p>Gelbfieber-Virus Dengue-Virus Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber-Virus <i>Selten oder regional als Auslöser zu berücksichtigen:</i> Kyasanur-Waldkrankheit-Virus Omsker hämorrhagisches Fieber-Virus Hohes Fieber mit Thrombozytopenie-Syndrom-Virus</p>
Ikterus	<p>Gelbfieber-Virus Rift-Valley-Fever-Virus</p>
Lymphadenopathie	O'nyong nyong-Virus

2.7 Allgemeine Diagnostik

Synopse

Die ausführliche Anamneseerhebung hinsichtlich der klinischen Symptome, des zeitlichen Ablaufes der Erkrankung, des geographischen Aufenthaltes und etwaiger Risiken steht bei der Abschätzung, ob eine Arbovirose vorliegen könnte, im Vordergrund und entscheidet über die weitere Diagnostik. Wichtig ist, dass immer weitere Differentialdiagnosen bedacht und potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen wie Malaria ausgeschlossen werden. In Abhängigkeit der Erkrankung und des Erkrankungsstadiums besteht die Diagnostik aus Serologie, Antigennachweis und/oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Hintergrund

Basismaßnahmen

Im Initialstadium lassen sich Arboviruskrankungen klinisch oft nicht sicher voneinander oder von anderen viralen sowie bakteriellen und parasitären Erkrankungen differenzieren. Daher ist eine ausführliche Anamnese inklusive

- Reisestil und Unterkunft,
- Impfungen,
- Expositionen gegenüber Tieren, Tierbehausungen,
- potentiell verunreinigte Trinkwasser- und Nahrungsmittel,
- ungeschützte sexuelle Kontakte,
- humanitäre Hilfsleistungen, Kontakte zu Erkrankten,
- Sport- und Freizeitaktivitäten,
- Umweltexposition wie Staub und Wasser, insbesondere Süßwasser, Überflutungsgebiete etc. und
- körperliche Untersuchung (gesamtes Integument am entkleideten Patienten mit möglichen Einstichstellen/Eschar, auch im Inguinal- und Intimbereich; alle Lymphknotenstationen, neurologische Untersuchung, kardiopulmonale Dekompensationszeichen etc.)

entscheidend für die weitere Diagnostik. Diese dient zum Abschätzen einer möglichen Virusexposition, aber auch zur Erhebung des potentiellen Infektionszeitpunktes und der geographischen Einordnung. Die aktuelle Epidemiologie des Expositionsgebietes ist dabei ebenso von Bedeutung wie der dokumentierte Impfstatus und vorangegangene Impfungen gegen Flaviviren. Ein positiver serologischer IgG-/IgM-Laborbefund sollte zur Bestätigung an ein Referenzlabor gegeben werden, wenn ggf. andere erfolgte Testungen wie PCR oder Antigennachweis negativ sind, da es häufig zu einer serologischen Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren kommen kann, die ausgeschlossen werden sollten. Auch stattgehabte Flavivirus-Impfungen könnten eine Kreuzreaktion hervorheben und müssen entsprechend immer erfragt werden.

Aufgrund der unsicheren Zuordnung der klinischen Symptome zu einer bestimmten Arbovirose, v.a. im Anfangsstadium, sollten die Basismaßnahmen immer weitere Differentialdiagnosen mit adressieren. Hierbei gilt zu beachten, dass vor allem potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen wie Malaria beachtet werden sollten. Weitere potentielle Differentialdiagnosen sind, abhängig von dem Erkrankungsstadium und der klinischen Symptomatik, auszuschließen (Tabelle 3). Hier müssen selbstverständlich auch nicht-infektiöse Erkrankungen Berücksichtigung finden, so dass auch

diesbezüglich die körperliche Untersuchung und auch apparative Untersuchungen (EKG, Röntgen-Thorax, Ultraschalluntersuchung etc.) eine wichtige Rolle spielen.

Sollte eine Erkrankungszuordnung nicht möglich sein bzw. Fragen bestehen, wird eine frühzeitige Kontaktaufnahme zu einer tropenmedizinischen Einrichtung (externer Link:

<https://dtg.org/index.php/liste-tropenmedizinischer-institutionen/liste-tropenmedizinischer-institutionen-2.html>) empfohlen. Insbesondere bei differentialdiagnostischen Erwägungen weiterer

hämorrhagischer Viren wie Ebolavirus oder Lassavirus sollte zeitnah Kontakt zu einem STAKOB

(Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch

hochpathogene Erreger)-Zentrum (externer Link: [RKI - Behandlungszentren](#)) aufgenommen sowie

abgeklärt werden, wo die entsprechende Diagnostik durchgeführt werden kann. Hilfreiche

Handreichungen und Kontaktadressen sind bei der RKI STAKOB Liste hinterlegt (externer Link:

<https://multimedia.gsb.bund.de/RKI/Flowcharts/HCID-FS/#/>). Hier sollte auch frühzeitig im Prozess

etwaig zu ergreifende Sicherheitsmaßnahmen in der Hygiene Beachtung finden.

Es besteht namentliche Meldepflicht bei Nachweisen der Arboviruserkrankungen nach §7

Infektionsschutzgesetz (IfSG) sowie eine ärztliche Meldepflicht bei hämorrhagischem Verlauf

(Dengue, Gelbfieber) nach §6 sowie nach §6 (1) Satz 5 der Verdacht auf eine Erkrankung, die

Erkrankung sowie der Tod, wenn es sich um eine bedrohliche übertragbare Erkrankung handelt, die

nicht nach Nummer 1-4 genannt ist, wie zum Beispiel Gelbfiebererkrankung ohne hämorrhagischen

Verlauf (siehe Kapitel 2.9).

Insgesamt stellen sich bei den Basismaßnahmen zwei relevante Fragen:

- Wann ist an eine Arboviruserkrankung zu denken?

Bei allen Patienten, die im Schnitt bis vor 14 Tagen aus einem Ausbruchs- oder Endemiegebiet

zurückkehrten und mit akutem, ungerichteten Fieber ohne Hinweise auf einen lokalisierten

Infektionsfokus oder organspezifische klinische Symptomatik auffallen und ggf. eines der

Leitsymptome aufweisen: Exanthem, akute Polyarthritits oder neurologische Symptomatik im Sinne

einer Enzephalitis.

Die Reiseanamnese ist genau zu erheben, eine bestimmte Arboviruserkrankung ist aber aufgrund der

oft stark überlappenden Verbreitungsgebiete und Vektoren differentialdiagnostisch häufig nicht

sicher einzugrenzen (Abbildung 2).

Ohne Reiseanamnese kann in Deutschland der Verdacht auf eine Arbovirose im Wesentlichen auf

Patienten eingegrenzt werden, die sich während der saisonalen Phase in Gebieten mit adäquaten

klimatischen Bedingungen aufhielten. Im Zeitraum von Juni bis Oktober ist in Deutschland bei einer

unklaren, fieberhaften Erkrankung, aber besonders mit neurologischer Symptomatik an West-Nil-

Fieber zu denken. Aktuelle Risikogebiete für FSME sind ebenfalls zu beachten.

- Welche Exanthem-Befunde stützen den Verdacht einer Arbovirose?

Die meisten Arboviruserkrankungen verlaufen akut-fiebrig mit begleitendem Exanthem. Das typische

Exanthem ist ein flüchtiges, feinfleckiges makulopapulöses/morbilliformes Exanthem, das kurz nach

Fieberbeginn (innerhalb von 24-48 Stunden, etwas später bei Chikungunya) beginnt. Der Verlauf ist

bei den Arboviren unterschiedlich: sonnenbrandartig und makulopapulös nach 3-6 Tagen beginnend

an Hand- und Fußrücken, zentripetal nach 1-2 Tagen für 1 Woche (Chikungunya >50 %) bzw.

bevorzugt an Stamm, Gesicht und Hals (Zika, 0-7 Tage, meist 1 Tag). Es kann ein leichter Pruritus

vorliegen (Dengue < Chikungunya < Zika). Extremitäten können auch betroffen sein, Fuß- und

Handflächen aber nur bei Zika und Chikungunya. Schleimhäute sind in der Regel nicht betroffen.

Bei dieser Betrachtung gilt stets zu beachten, dass es unterschiedliche Erkrankungsstadien mit unterschiedlichen Symptomen geben kann. Bei Dengue treten bei der hämorrhagischen Verlaufsform zusätzlich kleinere hämorrhagische Manifestationen wie Petechien und Ekchymosen auf. Während der Dengue Infektion kann sich auch ein konfluierendes Exanthem mit weißen Aussparungen („white islands in the red sea“) entwickeln, das nicht Dengue-spezifisch ist, jedoch mit aufzeigt, wie groß die Bandbreite der möglichen dermalen Beteiligung sein kann. Beim Schocksyndrom im Rahmen einer Dengue-Infektion sind zum Teil schwere Blutungen, zumeist aus dem Schleimhautbereich heraus, möglich. Auch die Präsentation anderer Arbovirosen zeigt Charakteristika wie bei Chikungunya mit einer Hyperpigmentierung der Nase („Chik sign“) oder bei Zika eine begleitende Konjunktivitis. Gegen eine Arbovirose sprechen Befunde mit pustulösen Effloreszenzen, Vesikel- und Blasenbildung sowie eine zeitliche Dynamik mit einem Auftreten lange nach Fieberbeginn. Wichtig ist das Bedenken von Differentialdiagnosen wie Masern, die zunehmend diagnostiziert werden und einige klinische Überschneidungen aufweisen können.

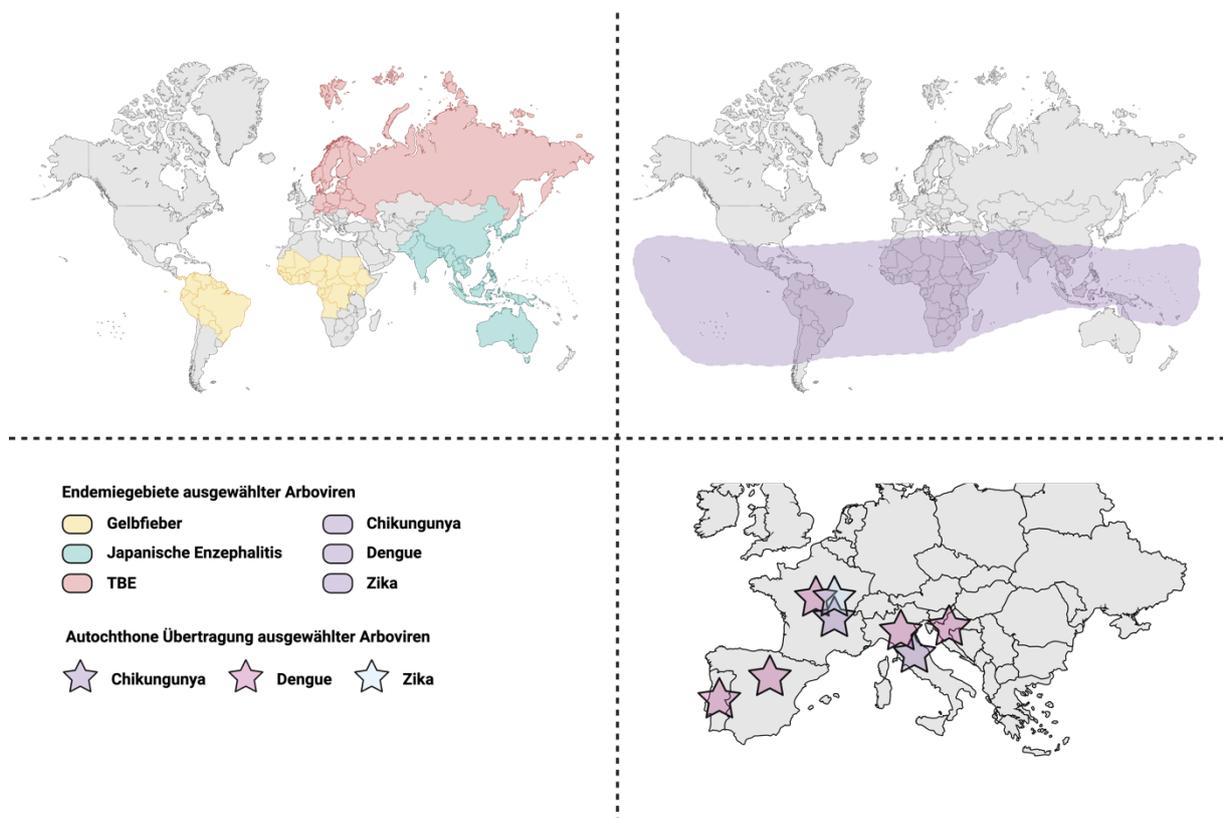


Abbildung 2: Arbovirosen Weltkarte

Tabelle 3: Relevante Differentialdiagnosen zu Arbovirosen anhand Symptomkomplexe

Symptom/Erkrankung	Fieber/Myalgie	Fieber/Myalgie /Exanthem	Arthralgie/ Exanthem	Neurologische Symptome**	Hämorrhagie	Ikterus/ Hepatitis	Lymphadenopathie
Influenza	X			(X)			
COVID-19	X			(X)			
Epstein-Barr-Infektion	x	X		(X)		X	X
Zytomegalievirus- Infektion	X	X		(X)		X	X
Masern*	X	X		X			X
Varizellen	X	X		X			X
HIV-Erstinfektion	X	X	X	X			X
Tollwut				X			
Meningokokken	X	X		X	X		
Lues		X		X			X
Typhus	X	X		X		X	
Leptospirose	X			(X)		X	
Bilharziose/Katayama- Fieber	X	X		(X)			X
Rickettsien-bedingte Erkrankungen	X	X		(X)			X
Malaria	X			X		X	

*Bei Masern ist klinisch häufig eine Konjunktivitis zu diagnostizieren, die differentialdiagnostisch bei Zika ebenfalls im Vordergrund stehen kann.

**Neben Meningitis, Enzephalitis, Myelitis und Radikulitis und Neuritis können erregerebedingte Vaskulitiden/Vaskulopathien additiv auftreten, beispielsweise bei Influenza, Varizellen und COVID-19 auch in Erscheinung treten (X).

Präanalytik

Die Präanalytik umfasst sämtliche Bedingungen und Prozesse, die vor der eigentlichen Durchführung von Labortests zur Arbovirus-Diagnostik von Relevanz sind. Diese Phase beinhaltet die Entscheidungsfindung für eine Laboruntersuchung sowie das Erkennen und Kommunizieren möglicher Einflussfaktoren und Störvariablen an das Labor. Durch die Berücksichtigung dieser Aspekte vor der Analyse lassen sich potenzielle Fehlerquellen und unnötige Nachkontrollen vermeiden.

Für nahezu alle der folgenden Erkrankungsbilder ergeben sich gerade in der serologischen Diagnostik mögliche Kreuzreaktionen durch vorbestehende Impfungen, so dass hier sehr genaue anamnestische Angaben, insbesondere auch zu stattgehabten Impfungen gegen andere Flaviviren unter Nennung der Impfung und des Impfbahres, zur Interpretation der Befunde genannt werden müssen.

Auf dem Begleitschein sollten die Informationen zur Reiseanamnese (Länder und Aufenthaltsdauer) sowie zum Impfstatus gegen serologisch kreuzreagierende Flaviviren sowie gegen weitere Arboviren wie Chikungunya eingetragen werden. Diese sind: Gelbfieber (z.B. Stamaril®), Dengue (z.B. Qdenga®), Japanische Enzephalitis (z.B. Ixiaro®) und FSME (z.B. Encepur®, FSME-Immun®). Sollten Impfungen mit potentieller Kreuzreaktivität, wie Dengvaxia® oder Imojev® im Ausland erfolgt sein, sollten diese ebenfalls benannt werden.

Eine ausführliche Beschreibung der diagnostischen Testverfahren kann im Glossar nachgelesen werden.

Für die Arbovirus-Diagnostik sind folgende Untersuchungsmaterialien relevant:

- Vollblut/Serum für den Antikörpernachweis und Virusdirektnachweis
- EDTA-Blut/Plasma für den Virusdirektnachweis
- Urin für den Virusdirektnachweis
- Liquor für den Antikörpernachweis (Antikörperindex) und Virusdirektnachweis.

Die angestrebte Diagnostik hängt dabei von der Erkrankung und dem Erkrankungsstadium ab (Abbildung 3).

Inkubationszeiten für	Tag																		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Dengue	i n f e k t i o n			2-14 Tage															
Chikungunya				2-6 Tage															
West Nil				2-14 Tage															
Zika					3-14 Tage														
Gelbfieber					3-6 Tage														
Japanische Enzephalitis					3-16 Tage														

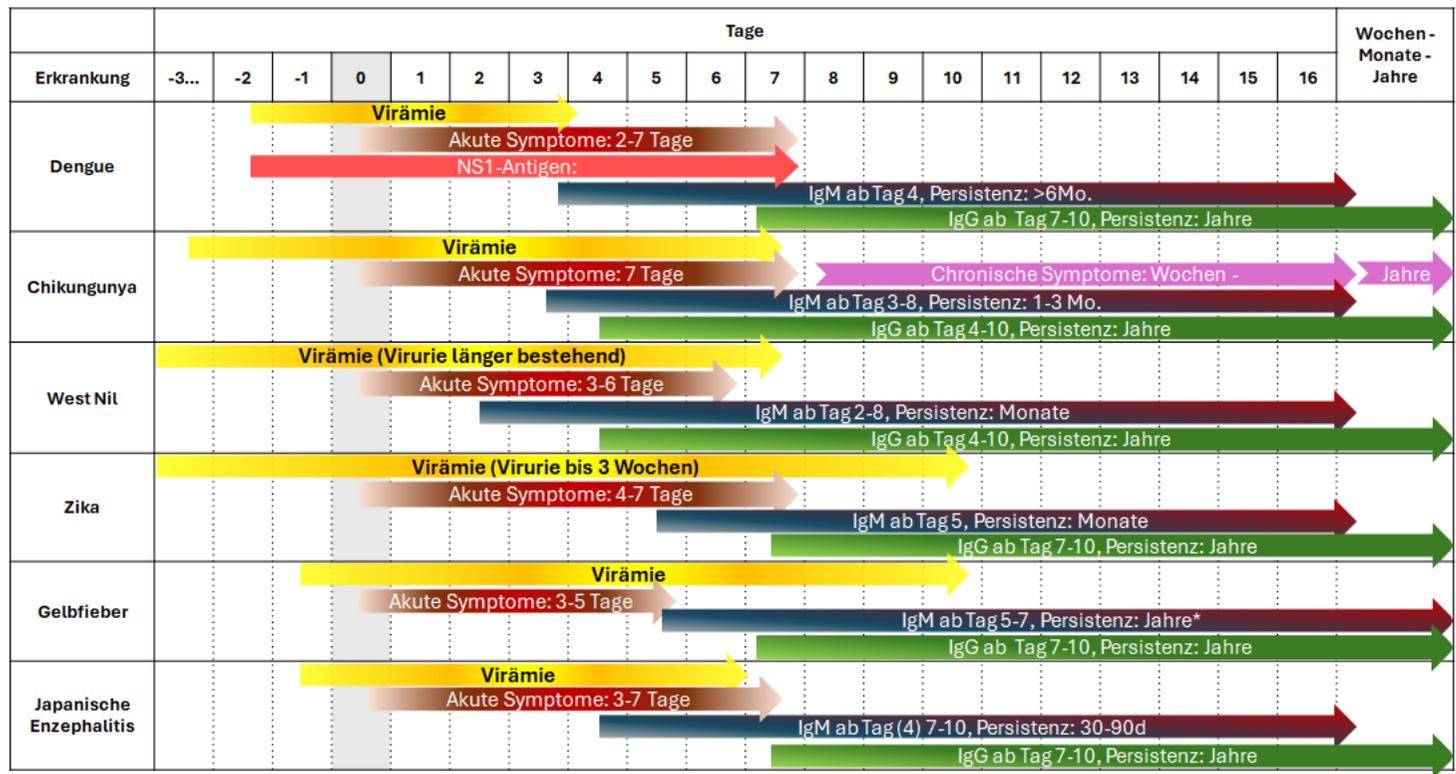


Abbildung 3: Inkubationszeit, Virämie und Serologie der in der Leitlinie aufgeführten Arbovirosen. In der oberen Abbildung werden die Inkubationszeiten dargestellt, in der unteren Abbildung werden die relevanten Informationen zu Virämie/Virurie, Antigennachweis und Serologie abgebildet.

*Mögliche IgM Persistenz nach Gelbfieberimpfung aus Studien bekannt.

2.8 Allgemeine Therapiegrundsätze

Synopse

Es existieren nahezu keine spezifischen Therapien für Arbovirosen, so dass hier die frühzeitige symptomatische Therapie im Vordergrund steht (Tabelle 4). Hierbei sollten zur Fieber- und Schmerztherapie keine ASS-haltigen Medikamente eingesetzt werden. Die WHO empfiehlt aus theoretischen Erwägungen, dass ebenfalls NSAR-haltige Medikamente, hier vor allem Ibuprofen, nicht eingesetzt werden sollten. Ein unter NSAR-haltigen Medikamenten theoretisch möglicherweise erhöhtes Blutungsrisiko wird jedoch bislang nicht durch Studiendaten unterstützt.

Ein klinisch orientierter Algorithmus

Der folgende klinische orientierte Algorithmus dient dazu, die Maßnahmen hinsichtlich der weiteren Diagnostik und Therapie abzubilden. Dies erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und sollte immer adaptiert an die Situation genutzt und erweitert werden.

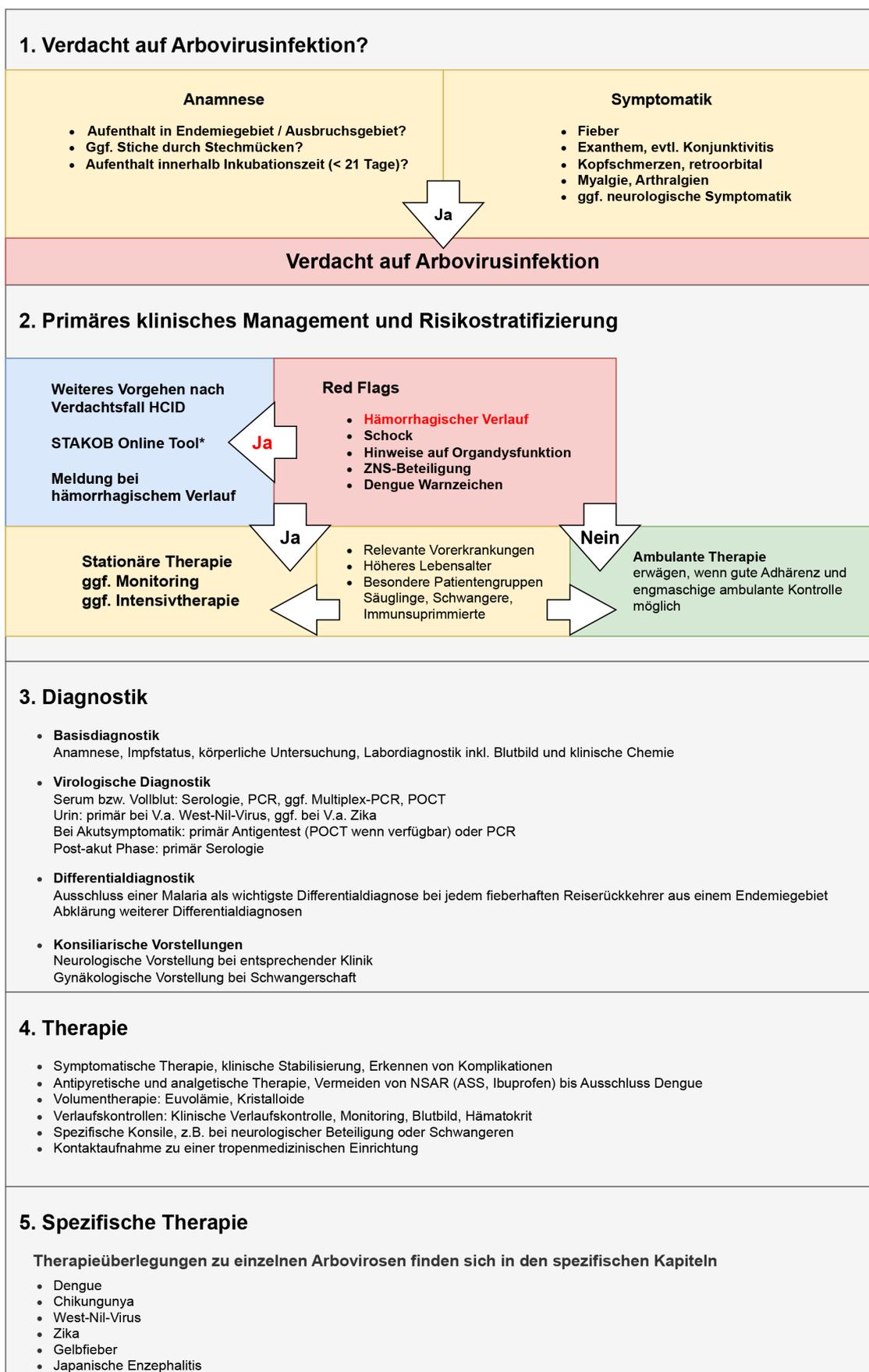


Abbildung 4: Klinischer Algorithmus bei Verdacht auf eine Arbovirose

Hintergrund

Für die meisten Arbovirusinfektionen sind keine spezifischen Therapeutika zugelassen. Das klinische Management zielt auf die klinische Stabilisierung und symptomatische Therapie sowie Identifizierung von Komplikationen ab (Tabelle 4).

Allgemeine Therapieprinzipien beinhalten eine antipyretische und analgetische Therapie, wobei insbesondere bei Patienten mit einem Verdachtsfall auf eine Infektion mit einem Dengue- oder Gelbfiebervirus und möglichem hämorrhagischem Verlauf eine Gabe von acetylsalicylsäurehaltigen Medikamenten strikt vermieden werden sollte. Die WHO empfiehlt aus theoretischen Erwägungen, dass ebenfalls nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)-haltige Medikamente, hier vor allem Ibuprofen, nicht eingesetzt werden sollten. Dafür gibt es bislang aber keine Studiendaten, die dieses Blutungsrisiko nachgewiesen hätten. Insbesondere die arthritogenen Arbovirusinfektionen erfordern eine ausreichende Analgesie, so dass diese Hinweise ausführlich mit den Patienten kommuniziert werden sollten, damit keine entsprechende Eigentherapie erfolgt.

Zur Supportivtherapie können Kristalloide intravenös gegeben werden. Insbesondere in der kritischen Phase einer Dengue-Infektion ist eine bilanzierte Volumentherapie essentiell.

Hämorrhagische Verläufe und Verläufe mit erhöhtem Hirndruck können ein intensivmedizinisches Monitoring erfordern sowie Gabe von Blut- und Gerinnungsprodukten, wobei das entsprechende Management nicht Gegenstand dieser Leitlinie ist und auf einschlägige Literatur verwiesen wird.

Tabelle 4: Überblick über allgemeine und spezielle Therapie der Arbovirosen

Allgemeine Therapierichtlinien		
Alle Arbovirosen	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Therapie, klinische Stabilisierung, Erkennen von Komplikationen • Antipyretische und analgetische Therapie: Paracetamol (CAVE: Vermeiden von ASS-haltigen Medikamenten, CAVE: kein Einsatz von Paracetamol bei fulminanter Hepatitis) • Volumentherapie: Euvolämie, Kristalloide • Spezifische Therapie z.B. bei neurologischer Beteiligung, Kinder oder Schwangeren 	
Arbovirus	Allgemeine Therapie	Spezielle Therapie
Dengue	Dengue ohne Warnzeichen <ul style="list-style-type: none"> • Ambulante Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine spezifische antivirale Therapie vorhanden • Bedarfsadaptierte Flüssigkeitssubstitution und Behandlung von Komplikationen
	Dengue mit Warnzeichen <ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Therapie 	
	Schweres Dengue <ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Intensivmedizinische Therapie 	
Chikungunya	Akute/Fieberhafte Phase <ul style="list-style-type: none"> • Siehe Allgemeine Therapierichtlinien • Analgetische Therapie: z.B. Paracetamol od. Metamizol, ggf. Tramadol, Opioide bei NRS 7-10 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine spezifische antivirale Therapie vorhanden
	Subakute Phase	<ul style="list-style-type: none"> • Keine spezifische antivirale Therapie vorhanden • NSAR sinnvoll bei persistierenden, starken Gelenkschmerzen
	Chronische Phase	<ul style="list-style-type: none"> • Keine spezifische antivirale Therapie vorhanden • NSAR sinnvoll bei starken Gelenkschmerzen, bei Persistenz können zusätzlich Glukokortikoide (Prednisolon-Dosis abhängig von der Ausprägung der Klinik: 10-20 mg/Tag, bei sehr schweren Verlauf bis zu 0,5mg/Kg/KG für 3-5 Tage, danach Reduktion um 5mg/Woche) erwogen werden

Arbovirus	Allgemeine Therapie	Spezielle Therapie
		<ul style="list-style-type: none"> Rheumatologische Abklärung und Diagnostik, dann ggf. csDMARDs, bei unzureichendem Ansprechen auch TNF-Alpha Inhibitoren oder andere immunsuppressive Therapien.
West-Nil-Virus	<p style="text-align: center;">West-Nil-Meningitis</p> <p style="text-align: center;">West-Nil-Enzephalitis</p> <p style="text-align: center;">West-Nil-assoziierte Paralyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptomatische Therapie, Vorbeugen von Komplikationen und Folgeschäden, neurologische Früh-/Rehabilitation 	<ul style="list-style-type: none"> Keine spezifische antivirale Therapie vorhanden
Zikavirus Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> Siehe oben Allgemeine Therapierichtlinie 	<ul style="list-style-type: none"> Keine spezifische antivirale Therapie vorhanden
Gelbfieber	<ul style="list-style-type: none"> Siehe oben Allgemeine Therapierichtlinie 	<ul style="list-style-type: none"> Keine spezifische antivirale Therapie zugelassen Prophylaxe von Gastrointestinalen Blutungen: H2-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmer sowie Sucralfat hepatische Enzephalopathie oder Hyperammonämie mit epileptischen Anfällen: Antikonvulsiva, z.B. Levetiracetam und/oder Lacosamide Bei Blutungen: Gabe von humanem Prothrombinkomplex (PPSB, Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und S) Ultima Ratio in schweren Fällen: Lebertransplantation
Japanische Enzephalitis	<ul style="list-style-type: none"> Siehe oben Allgemeine Therapierichtlinie Bei neurologischer Symptomatik: symptomorientierte intensivmedizinische Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> Je nach Art und Ausmaß der neurologischen Defizite kognitives Training, Logopädie, Physiotherapie und Ergotherapie sowie eine Entwöhnung der invasiven Beatmung stationäre neurologische Frührehabilitation

2.9 Sozialmedizinische Aspekte

Synopse

Zu beachten sind die etwaig vorliegende Meldepflicht nach §6 und §7 des Infektionsschutzgesetzes sowie das potentielle Vorliegen einer Berufskrankheit nach Kapitel 3 der Berufskrankheitenverordnung (BKV).

Hintergrund

Berufskrankheiten (BK) sind Krankheiten, die in der sogenannten Berufskrankheiten-Liste (BK-Liste), der Anlage 1 zur Berufskrankheitenverordnung, aufgeführt sind. Diese BK-Liste enthält Krankheiten, die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sind und denen bestimmte Personengruppen durch ihre Arbeit in erheblich höherem Grad als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind (§ 9 Abs. 1 Satz 2 – Sozialgesetzbuch – SGB VII). Für jede Berufskrankheit nach Anlage 1 der BKV gibt es ein Merkblatt und/oder eine wissenschaftliche Empfehlung. Diese Merkblätter haben keine rechtsverbindliche Bedeutung für die Anerkennung oder Nichtanerkennung einer Berufskrankheit, sie enthalten Hinweise für Ärzte.

Arbovirosen gehören zu Kapitel 3 der BKV: durch Infektionserreger oder Parasiten verursachte Krankheiten sowie Tropenkrankheiten.

Tropenkrankheiten gelten als Berufserkrankung bei allen Personen, die wegen einer versicherten Tätigkeit in Regionen der Tropen oder Subtropen leben und arbeiten, unabhängig davon, wie lange sie sich dort aufhielten. Gegebenenfalls sind auch importierte Infektionsquellen („Airportmalaria“) durch importierte Stechmücken zu berücksichtigen. Hinweise zu Berufskrankheiten-Nummern sind in Tabelle 12 und 13 aufgelistet.

Meldepflicht

Wer?

- Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, den Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit an den Unfallversicherungsträger oder an die für den medizinischen Arbeitsschutz zuständige Landesbehörde zu melden (§ 202 - Sozialgesetzbuch - SGB VII).

Warum?

- Ein begründeter Verdacht liegt vor, wenn das Vorkommen des jeweiligen Erregers am Aufenthaltsort des Auslandseinsatzes maßgebend ist. Ubiquitär vorkommende infektiöse Krankheiten wie z.B. Virushepatitiden, Typhus abdominalis, Salmonellosen, Poliomyelitis, Tuberkulose, Brucellose und andere Zoonosen in den Tropen erworbenen Erkrankungen sind unter BK 3101 oder 3102 anzuzeigen, Fleckfieber unter 3104.

Womit?

- Ärztliche Anzeige bei Verdacht auf eine Berufskrankheit: externer Link <https://www.dguv.de/bk-info/service/index.jsp>; für die Erstattung der Anzeige (F6000) bezahlen die Unfallversicherungsträger derzeit 17,96 Euro (Stand 25.01.2024).

Wann?

- Die Anzeige ist unverzüglich, das heißt ohne schuldhaftes Zögern, von der Ärztin oder von dem Arzt zu erstatten.
- Todesfälle, besonders schwere Berufskrankheiten oder Massenerkrankungen sind sofort dem zuständigen Unfallversicherungs (UV)-Träger bzw. der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Stelle zu melden.

Wohin?

- Adressat ist der vermutlich zuständige UV-Träger oder die für den Beschäftigungsort der versicherten Person zuständige Landesbehörde für den medizinischen Arbeitsschutz.
- Ein Exemplar verbleibt für die Praxisdokumentation.

Bei einer BK-Anzeige sollten angegeben werden:

Angabe von

- Reiseort, Reisezeit,
- Klinische Symptome (erstmaliges Auftreten, Verlauf, Dauer),
- Ggf. inkl. endemischer oder epidemiologischer Erkenntnisse,
- Absicherung der Diagnose (Nachweis),
- Art und Dauer der (aktuellen und früheren) beruflichen Tätigkeiten,
- Ggf. Inkubationszeit berücksichtigen.

Arbeitsmedizinische Vorsorge und Freiwilligendienste

Für berufliche Auslandsaufenthalte bei Tätigkeiten in den Tropen, Subtropen und sonstigen Auslandsaufenthalten mit besonderen klimatischen Belastungen und Infektionsgefährdungen ist eine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung vorgeschrieben (Pflichtuntersuchung), welche näher durch die Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) und den berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G 35 (G35) geregelt ist. Diese Untersuchung wird oftmals auch als „Tropentauglichkeit“ oder „G35“ bezeichnet; die entsprechende Nachsorgeuntersuchung als „Reiserückkehrer-Untersuchung“. Für die weltwärts-Freiwilligen wurde vom Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (BMZ) 2019 analog eine verpflichtende Beratung mit Eignungs- und Nachuntersuchung eingeführt.

2.10 Exposition, Prävention, Vektorkontrolle

Synopse

Individuelle Expositionsprophylaxe zielt auf die Vermeidung von Stichen und Bissen von Vektoren ab. Dies ist durch Verhaltensmaßnahmen, Verwendung von Repellentien und geeigneter Kleidung, angepasst an das Aktivitätsverhalten der Vektoren, durchzuführen. Die hierbei wichtigsten Überträgerstechmücken sind die tagaktiven *Ae. aegypti* und *Ae. albopictus*, wobei bei gleichzeitigem Malaria- oder West-Nil-Virus-Vorkommen auch Schutz gegenüber den dämmerungs- und nachtaktiven *Anopheles/Culex* spp. bestehen muss.

Empfehlungen sind in den DTG-Empfehlungen zur Malariaprophylaxe (externer Link: <https://dtg.org/>) sowie für die Patienten in der reisemedizinischen Beratung verfügbar.

Vektorkontrolle umfasst in den Endemiegebieten sowie in Regionen mit invasiven kompetenten Vektoren Surveillance, Bekämpfungsmaßnahmen durch ‚Indoor-/Outdoor-Spraying‘, Larvenbekämpfung und insbesondere eine Reduktion der Brutstätten.

Ein besonderer Aspekt sollte bei Patienten in der virämischen Phase beachtet werden: sofern etablierte Vektorpopulationen bekannt sind, sollte eine Abschirmung durch Stechmückenschutz/Netz eine Infektion der lokalen Stechmückenpopulation verhindert werden.

Hintergrund

Aktuelle Karten zur Verbreitung von *Ae. albopictus* und weiteren invasiven Stechmückenarten im Gebiet der europäischen Union und den teilnehmenden Ländern des europäischen Wirtschaftsraums lassen sich über die Website der ECDC abrufen (externer Link:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>).

Ein wichtiger Bestandteil der Präventionsmaßnahmen gegen Arboviren ist der Schutz vor Stechmückenstichen. Die Vermeidung einer Exposition kann auf der Anwendung von Repellentien (Wirkstoffe zum Abhalten z. B. von Zecken, Milben, Flöhen, Mücken) beruhen. Bezüglich der Expositionsprophylaxe existiert eine Vielzahl geeigneter Substanzen. Da sich die Verbreitungsgebiete von Malaria mit denen vieler Arbovirosen überlappen, können die prophylaktischen Strategien gegen beide Erkrankungen unter Beachtung der hauptsächlichen Aktivitätszeiten der Vektoren angewandt werden. Ein effektiver Stechmückenschutz bzw. Zeckenschutz ist daher in einem überlappenden Endemiegebiet tags und nachts essenziell. Zeckenschutz ist nur bei Indikation (Aufenthalt im Freien, Campen etc.) indiziert. Weitere individuelle Maßnahmen beinhalten das Tragen von heller, hautbedeckender, Permethrin-imprägnierter Kleidung und das Einreiben unbedeckter Haut mit geprüften Repellentien. Allgemein übliche Empfehlung ist eine Auftragung des Repellents 30-60 Minuten nach dem Auftragen des Sonnenschutzes. Der Aufenthalt in mückensicheren Wohnstätten (Klimaanlage, Mückengitter an Fenstern und Türen etc.) und die Verwendung von Permethrin-imprägniertem Stechmückennetz zum Schutz vor Mückenstichen im Schlaf sind weitere Präventionsmaßnahmen. Eine detaillierte Übersicht geeigneter Maßnahmen und Substanzen findet sich in den jährlich aktualisierten DTG-Empfehlungen zur Malariaprophylaxe sowie auf der Webseite des Auswärtigen Amtes (externer Link: <https://www.auswaertiges-amt.de/blob/251022/943b4cd16cd1693bcdd2728ef29b85a7/expositionsprophylaxeinsektenstiche-data.pdf>).

Auch nach der Rückkehr von Reisenden aus einem Endemiegebiet kann die Fortführung einer individuellen Expositionsprophylaxe für eine Frist entsprechend der Inkubationszeit und Virämie der Arboviruserkrankung sinnvoll sein, da auch inzwischen in Europa kompetente *Aedes* spp. heimisch sind und diese Arboviren aus dem Blut von infizierten Reiserückkehrern während der virämischen Phase aufnehmen und weiterverbreiten können. Insbesondere bei Auftreten von autochthoner Transmission in Europa bzw. Deutschland soll eine Beratung zur individuellen Expositionsprophylaxe gegen Mückenstiche erfolgen.

Vektorüberwachung und Vektorkontrolle

Bei der Vektorkontrolle ist zwischen den Endemiegebieten mit etablierten Vektorpopulationen von den Gebieten mit Neu-etablierung invasiver Arten zu unterscheiden. In Endemiegebieten wurden in den vergangenen Jahrzehnten umfangreiche Maßnahmen zur Zurückdrängung von Vektoren unternommen (Vektorkontrolle), darunter ‚Spraying‘ zur Reduktion der adulten Vektoren oder Larvizide. Probleme sind zunehmende Insektizid- bzw. Acarizid-Resistenzen und die Anwendung auf okkulte Brutstätten, die zu einer unvollständigen Abdeckung dieser Maßnahmen führen.

Die Vektorkontrolle setzt primär eine genaue Erfassung der Verbreitung entsprechender Arten voraus (Surveillance, Monitoring). Insbesondere invasive Arten werden überwacht, da eine Vektorkontrolle in erster Linie in der Frühphase einer Etablierung sinnvoll möglich ist. Bei etablierten Vektoren zielt die Vektorkontrolle im Wesentlichen auf die Reduktion der Dichte des Vektors ab, da eine vollständige Eliminierung in den meisten Fällen unmöglich ist.

Ansatzpunkte zur Vektorkontrolle ergeben sich aus der domestischen bzw. peridomestischen Lebensweise der Stechmücken. *Aedes aegypti* ist gut an den Menschen angepasst und brütet vor allem in stehenden Wasserquellen nahe menschlicher Behausungen. Von der WHO wird daher auf lokaler Ebene die regelmäßige gemeinschaftliche Beseitigung bzw. Abdeckung von potenziellen Brutstätten wie Trinkwasserspeichern (z. B. Regenwassertonnen, Eimern, Gießkannen, Brunnen, Fässer, Zisternen etc.) oder Schmutzwasserreservoirien (Blumenuntersetzer, Autoreifen, Dosen, Autowracks etc.) als Hauptpfeiler der Vektorkontrolle empfohlen. Zusätzlich erfolgt vor allem der kombinierte Einsatz von umweltverträglichen Larviziden sowie Insektiziden. Insgesamt ermöglichen die gegenwärtig verfügbaren präventiven und Vektorkontrollstrategien nur eine unzureichende Kontrolle der Arbovirusinfektionen.

Moderne, innovative Ansätze umfassen

- die Einführung von Larviziden auf der Basis von entomopathogener Pilze oder Pyriproxifen,
- Fallen, z. B. ‚attractive baited lethal ovitrap‘ - ALOT,
- zuckerhaltigem Köder wie ‚attractive targeted sugar baits‘ – ATSB,
- Vektorkontrolle durch Ersatz der Population durch transgene Insekten mit geringerer Vektorkapazität (‚release of insects with dominant lethality‘ – RIDL; Verwendung von *Wolbachia* spp. Bakterien zur Fertilitätsbeeinflussung, genetische Manipulation, Freilassung steriler Stechmücken ‚sterile insect techniques‘ - SIT).

Für die Wirksamkeitsforschung existiert ein Katalog der ‚WHO Vector Control Advisory Group‘ (WHO VCAG).

Blutspende

Eine Labordiagnostik von Blutprodukten auf Arboviren wird in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt. Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Hämotherapie ist eine Person zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen „die sich unter Berücksichtigung der jeweiligen epidemiologischen Situation in einem Gebiet mit fortlaufender Übertragung von transfusionsrelevanten Arboviren, z.B. Zika-Virus, Chikungunya-Virus und für Deutschland besonders relevant, West-Nil-Fieber, aufhielt, für eine Frist entsprechend der Inkubationszeit und Virämie, sofern nicht aufgrund einer Anordnung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) die Möglichkeit einer Testung besteht“. Weitere Angaben bzw. Ausnahmen sind in den folgenden spezifischen Kapiteln zu entnehmen.

2.11 Auswahl klinisch relevanter und impfpräventabler Arbovirosen

Synopsis
Schutzimpfungen gegen einzelne Arbovirosen sind verfügbar (Tabelle 5). Impfeempfehlungen werden durch die Ständige Impfkommission (STIKO) sowie jährlich durch den Ständigen Ausschuss Reisemedizin (StAR) der DTG erarbeitet und können über die jeweiligen Internetseiten abgerufen werden. Daher wird an dieser Stelle nur eine Aufstellung der zugelassenen Schutzimpfungen gegeben (Stand 05/2025); diese wird in den spezifischen Kapiteln um eine kurze Übersicht zu den relevanten Inhalten und Kontraindikationen ergänzt. Für die ärztliche Aufklärung sind die Informationen aus den Fachinformationen zu beachten.

Tabelle 5: Zugelassene Impfstoffe für die Prävention von Arbovirose im Bereich der EU

Virus	Impfstoff	Indikationen
Frühsommer Meningoenzephalitis- Virus (mitteleuropäischer/ fernöstlicher/ sibirischer Typ)	<ul style="list-style-type: none"> • Encepur® (Encepur Kinder®), • FSME-IMMUN® (FSME Immun Junior®) • beide Impfstoffe sind inaktivierte, adjuvantierte Ganzvirusimpfstoffe 	Einsatz bei Aufenthalt in FSME-Risikogebieten (für Deutschland siehe Informationen des RKI, regelmäßig aktualisiert veröffentlicht im Epidemiologischen Bulletin).
Gelbfieber-Virus	<ul style="list-style-type: none"> • Stamaril® (Lebendimpfstoff) 	Reise in Endemiegebiete Teilweise Nachweispflicht bei Einreise bzw. bei Transit aus Gelbfieber-Endemiegebieten (siehe regelmäßig aktualisierte Gelbfieberübersicht des RKI und Informationen des Auswärtigen Amtes für Informationen zu Einreise- und Transitbestimmungen), Cave in Bezug auf Kontraindikationen
Dengue-Virus	Lebendimpfstoffe <ul style="list-style-type: none"> • Dengvaxia® • Qdenga® 	Siehe Empfehlungen der STIKO, regelmäßig aktualisiert veröffentlicht im Epidemiologischen Bulletin; Hinweis: Dengvaxia®: nur nach laborbestätigter Dengue-Virus-Infektion anzuwenden, Marktverfügbarkeit in Deutschland unterliegt Restriktionen (Stand: 5/2025)
Japanisches Enzephalitis Virus	<ul style="list-style-type: none"> • IXIARO®, Totimpfstoff • weltweit mehrere Lebend- und Totimpfstoffe verfügbar 	Langzeitreisen (ab > 4 Wochen) in Endemiegebiete und/oder wiederholte Kurzzeitreisen. Reisende mit erwartbar langen Aufenthalten im Freien in ländlichen/landwirtschaftlich geprägten Regionen im Endemiegebiet (nicht abhängig von Reisedauer). Erwartbarer Aufenthalt in der Nähe von Reisfeldern und/oder Schweinezucht. Relative Indikation: Risiken für schwere Verläufe wie Alter > 65 Jahren, Immunsuppression etc.
Chikungunya-Virus	<ul style="list-style-type: none"> • IXCHIQ®/VLA1553, Lebendimpfstoff • Vimkunya®, Totimpfstoff 	Aktuell Zulassung erst erfolgt, offiziell deshalb Empfehlung noch nicht erschienen.

3 Spezifische Arbovirose

3.1 Dengue

3.1.1 Vorgehen im Verdachtsfall

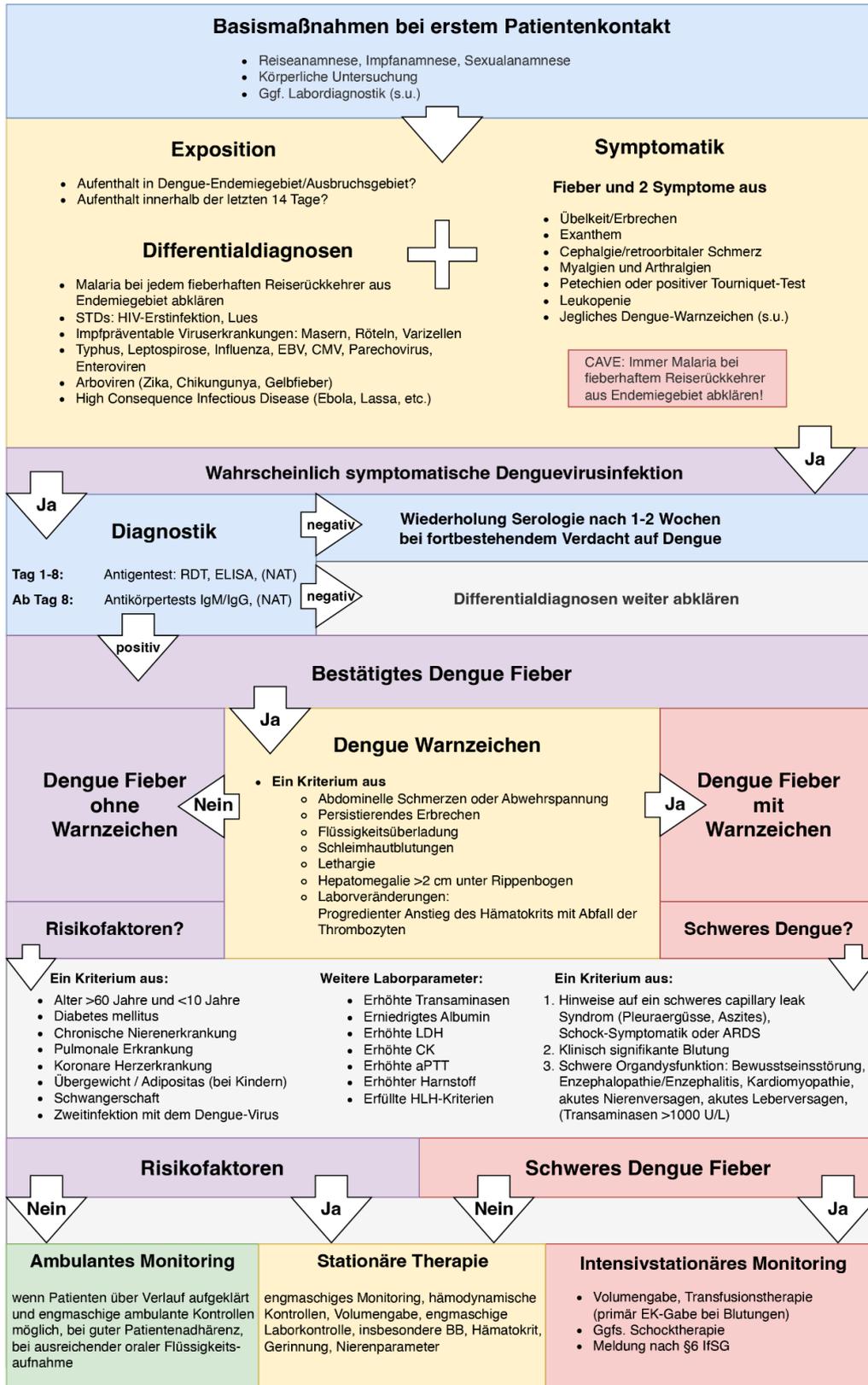


Abbildung 5: Vorgehen bei Verdacht auf Dengue

3.1.2 Allgemeine Erregerinformationen

Synopse

Dengue-Viren gehören zur Gruppe der Flaviviren. Da keine sichere Kreuzimmunität ausgebildet wird, ist eine Infektion mit jedem Serotyp möglich, d. h. eine Erkrankung kann bis zu viermal auftreten. Dengue ist eine der sich am meisten verbreitenden Arbovirosen und breitet sich global aus.

Hintergrund

Es sind vier humanpathogene Serotypen des Dengue-Virus (DENV) aus der Familie *Flaviviridae* bekannt (DENV-1, DENV-2, DENV-3 und DENV-4). Diese bilden keine vollständige Kreuzimmunität aus, so dass insgesamt viermal eine Dengueerkrankung möglich ist.

Dengue zeigt die stärkste Dynamik aller Arbovirus-erkrankungen und ist in tropischen und subtropischen Ländern sowie zunehmend in Europa verbreitet. Aus historischen Berichten aus dem 18. Jahrhundert kann geschlossen werden, dass Dengue-Epidemien bereits in Asien, Afrika und Nordamerika auftraten und DENV sowie seine Vektoren seit längerem weltweit verbreitet sind. Überträgermücken sind *Ae. aegypti* (Gelbfiebermücke) in städtischen Gebieten und *Ae. albopictus* (Tigermücke) im suburbanen/ländlichen Bereich. Der Mensch erhält DENV als Hauptamplifikationswirt im epidemischen Zyklus, obgleich auch eine transovarielle Übertragung in weiblichen Stechmücken möglich ist. Nach acht bis zehn Tagen extrinsischer Inkubationszeit sind infizierte Stechmücken für den Rest ihres Lebens in der Lage, das DENV beim Saugakt auf den Menschen zu übertragen.

Die weltweite Inzidenz von Dengue nahm in den letzten Jahrzehnten dramatisch zu. Seit 1950 gilt dies auch für die schwere Verlaufsform mit Hämorrhagien, sehr wahrscheinlich durch globale Vernetzung und Zunahme des internationalen Reiseverkehrs. Schätzungen nach leben 3,9 Milliarden Menschen in 128 Ländern unter dem Risiko einer DENV-Infektion, von denen sich jährlich 390 Millionen Menschen infizieren, von denen wiederum 96 Millionen klinisch erkranken und von denen 500.000 in schwere Krankheitsverläufe münden.

Von der angegebenen Sterblichkeitsrate von 2,5 % sind vor allem Kinder betroffen, wobei auch vorerkrankte und alte Menschen unter erhöhtem Risiko stehen.

Mit steigender Zahl importierter Fälle und der Ausbreitung der invasiven Vektoren steigt auch das Risiko autochthoner Fälle in Europa. Ausbrüche oder autochthone Fälle traten bereits 2012-2013 auf Madeira, jährlich seit 2010 in Südfrankreich, 2013 und 2015 in Kroatien sowie 2020, 2023 und 2024 in Italien und auch seit 2019 in Spanien und auf Ibiza auf. In Frankreich wurde mit 65 Fällen im Jahr 2022, 45 Fällen in 2023 und 83 Fällen in 2024 ein starker Anstieg von DENV-Übertragungen mit mehreren importierten Clustern von autochthonen DENV2-Übertragungen in verschiedenen Teilen Frankreichs, unter anderem auch aus der Umgebung von Paris, beobachtet.

3.1.3 Klinik

Synopse

Patienten mit einer Dengue-Virus-Infektion können hochvariable klinische Manifestationen und einen unvorhersehbaren Verlauf aufzeigen. Die Symptomatik beginnt meist nach einer mittleren Inkubationszeit von 4–7 Tagen (3–14 Tagen). Das Spektrum variiert von asymptomatischen bis

hin zu lebensbedrohlichen Verläufen mit Schock und Multiorganversagen. Als Klassifikation des Schweregrads wird die WHO-Klassifikation von 2009 verwendet, die die Kategorien Dengue, Dengue mit Warnzeichen und schweres Dengue unterscheidet (Tabelle 6). Die zuvor verwendete Einteilung in Dengue, Dengue-Hämorrhagisches Fieber (DHF) und Dengue-Schock-Syndrom (DSS) wurde somit abgelöst.

Tabelle 6: WHO-Klassifikation der Schweregrade einer Dengue-Erkrankung

Schweregrad	Klinik	Labor
Dengue ohne Warnzeichen	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit/Erbrechen • Exanthem • Cephalgie/retroorbitaler Schmerz • Myalgien und Arthralgien • Petechien oder positiver Tourniquet-Test 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie
Dengue mit Warnzeichen (sobald ein Kriterium erfüllt ist)	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominelle Schmerzen oder Abwehrspannung • Persistierendes Erbrechen • Flüssigkeitsüberladung • Schleimhautblutungen • Lethargie • Hepatomegalie >2 cm unter Rippenbogen 	<ul style="list-style-type: none"> • Progressiver Anstieg des Hämatokrits • Abfall der Thrombozyten bzw. Thrombozytopenie
Schwere Dengue (sobald ein Kriterium erfüllt ist)	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf ein schweres capillary leak syndrome (Pleuraergüsse, Aszites), Schock-Symptomatik oder ARDS • Klinisch signifikante Blutung • Schwere Organdysfunktion (Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie/Enzephalitis, Kardiomyopathie, akutes Nierenversagen, akutes Leberversagen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasen > 1000 U/l • weitere Zeichen der Organdysfunktion

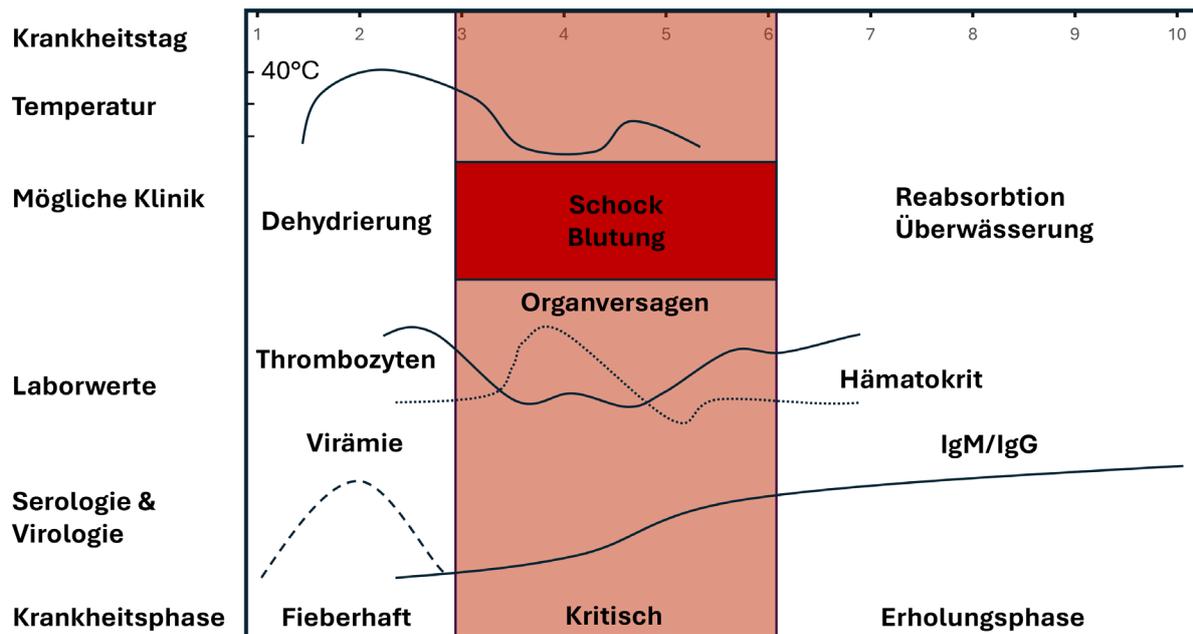


Abbildung 6: Klinische Phasen einer Dengue-Erkrankung. Abbildung modifiziert und übersetzt nach der WHO-Guideline (2009)

Hintergrund

Der Verlauf einer Dengue-Erkrankung kann in drei Phasen eingeteilt werden: die febrile Phase, die kritische Phase und die Erholungsphase (Abbildung 6).

1. Febrile Phase:

Die Erkrankung beginnt klassischerweise grippeähnlich abrupt mit hohem Fieber (94 %), das für zwei bis sieben Tage anhält. Begleitend treten häufig retroorbital betonte Cephalgien (89 %), Myalgien (81 %), Abgeschlagenheit (68 %), Arthralgien und Übelkeit (57 %) auf. Lediglich 37 % der Patienten entwickelt ein Exanthem und 26 % hat eine Diarrhö. Pathophysiologisch liegt dieser Phase primär eine Virämie zugrunde, so dass auch die entsprechende Klinik jener bei anderen Virusinfektionen gleicht und eine Differenzierung zu anderen Erkrankungen in diesem Stadium schwer ist. Einige Patienten entwickeln bereits in dieser Phase nasale oder gastrointestinale Schleimhautblutungen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter kann es auch zu transvaginalen Blutungen kommen. Bei einigen Patienten kommt es in dieser Phase auch zum charakteristischen makulopapulösen, morbilliformen Dengue-Exanthem, das sich als ‚isles of white in the sea of red‘ darstellt und mit einem ausgeprägten weißen Dermographismus einhergeht.

2. Kritische Phase:

Die kritische Phase schließt sich an die febrile Phase an und wird durch das Entfiebern der Patienten eingeleitet. Sie startet meist an Tag drei bis sieben nach Symptombeginn und dauert ca. 24-48 Stunden, tritt jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten auf. Patienten, deren Verlauf sich unmittelbar nach dem Abfall des Fiebers suffizient klinisch verbessert, werden als nicht-schwere Dengue-Fälle klassifiziert.

Patienten, die in die kritische Phase eintreten, können verschiedene Warnzeichen als Hinweis auf einen potenziell schweren Verlauf zeigen (Dengue mit Warnzeichen, siehe Tabelle 6)

In der kritischen Phase kommt es durch die vom Körper induzierte Immunantwort insbesondere bei einer Zweit-Infektion, weniger ausgeprägt bei weiteren Folgeinfektionen, mit einem heterologen Dengue-Serotyp oft zum Phänomen des ‚antibody-dependent enhancement‘ (ADE). Hierbei können Antikörper aus einer früheren Infektion mit einem der vier Serotypen bei einer Infektion mit einem anderen Serotyp zwar an die Oberfläche des Virus binden, es findet aber keine Neutralisation statt. Stattdessen wird das gebundene Virus über die Fc-Rezeptoren in die Makrophagen aufgenommen und lösen dort eine verstärkte Immunreaktion aus. Diese hyperinflammatorische Zytokinantwort steigert die kapilläre Permeabilität und führt zu einer Koagulopathie mit vermehrtem peripherem Verbrauch von Thrombozyten. Die kapilläre Permeabilitätssteigerung äußert sich klinisch mit Hypotonie und in schweren Fällen mit Anzeichen eines distributiven Schock-Syndroms mit niedriger Blutdruckamplitude, verlängerter Rekapillarierungszeit und kalten Extremitäten. Laborchemisch zeigt sich ein Anstieg des Hämatokrits als Ausdruck der Flüssigkeitsverlagerung nach extravasal. Bedingt durch die Hypotonie und die Hyperinflammation kann es, analog zum Krankheitsbild der Sepsis, zu verschiedenen Organdysfunktionen mit metabolischer Azidose, akutem Nierenversagen, Lebersynthesestörungen, disseminierter intravasaler Koagulopathie und ‚Acute Respiratory Distress Syndrome‘ (ARDS) kommen. Weitere klinische Manifestationen können eine schwere Hepatitis, Myokarditis sowie eine Enzephalitis sein. Insbesondere bei länger anhaltenden Hypotonien kann es Hypoxie-bedingt zu mukosalem Zelluntergang und daraus resultierenden gastrointestinalen Blutungen kommen. Eine zudem häufig simultan auftretende schwere Thrombozytopenie erhöht zusätzlich das Blutungsrisiko.

Tritt eine oder auch mehrere der zuvor geschilderten Komplikationen (‚capillary leak syndrome‘ mit Schock, schwere Blutungen oder eine schwere Organbeteiligung) auf, wird vom schweren Dengue (‚severe dengue‘) gesprochen (siehe Kriterien in Tabelle 6). Dieses entwickelt sich in etwa 5 % der Fälle.



Abbildung 7: Petechien bei einer Patientin mit Dengue

Petechien am Arm bei einer Patientin mit Dengue ohne Warnzeichen in der febrilen Phase.

Quelle: Prof. Sinesio Talhari, Fundacao de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasilien



Abbildung 8: Petechien unter dem Glasspatel

Nachweis von Petechien in der Diaskopie bei einer Patientin mit Dengue ohne Warnzeichen in der febrilen Phase.

Quelle: Prof. Sinesio Talhari, Fundacao de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasilien

3. Erholungsphase:

Nach dem Abklingen der kritischen Phase schließt sich die sogenannte Erholungsphase an, in der sich der klinische Zustand des Patienten kontinuierlich bessert und die Flüssigkeit aus dem extravasalen Kompartiment resorbiert wird. Bei fortgesetzter großzügiger intravenöser Flüssigkeitstherapie drohen in dieser Phase eine Hypervolämie mit Lungenödem und respiratorischer Kompromittierung, so dass hier weiter engmaschige klinische Kontrollen notwendig sind.



Abbildung 9: Dengue Erythem und weißer Dermographismus

Großflächiges Erythem am Rücken und durch Druck ausgelöster weißer Dermographismus bei einem Patienten mit Dengue-Infektion ohne Warnzeichen in der febrilen Phase.

3.1.4 Diagnostik

Synopse

Die Diagnostik von Dengue basiert auf der klinischen Diagnose und Erfassung von Risikofaktoren oder Zeichen eines schweren Verlaufs. Eine laborchemische Diagnostik sollte zur Diagnosesicherung bei vielfältigen Differentialdiagnosen angestrebt werden. Es sollten in der ersten febrilen Phase Methoden des Virusdirektnachweises (NAT, Antigennachweis) durchgeführt werden, ab Tag fünf nach Fieberbeginn ist eine serologische Diagnostik sinnvoll. Zweitinfektionen sind, wenn kein Virusdirektnachweis gelingt, über Titeranstieg nachweisbar; IgM-Antwort bei Sekundärinfektionen sind regelhaft niedriger oder können fehlen. Bei Z. n. Impfung gegen Flaviviren können Kreuzreaktionen die serologische Diagnostik sehr erschweren. Weitere für die Schweregradeinschätzung sowie für die Verlaufskontrollen im therapeutischen Management sinnvolle Diagnostik umfasst Blutbild (Differentialblutbild), Leberfunktionsparameter, Gerinnungswerte, Elektrolyte und Retentionsparameter.

Hintergrund

Klinische Diagnostik

Um die Wahrscheinlichkeit für eine Dengue-Infektion bei Patienten, die sich in Deutschland mit den klinischen Symptomen von Dengue vorstellen, einordnen zu können, sollten immer detailliert ein vorheriger Auslandsaufenthalt (Dengue-Endemiegebiet?) mit genauer zeitlicher Angabe (Inkubationszeit?) abgefragt werden. Neben der Symptomatik (Fieberverlauf, Diarrhoe) sind anamnestische Angaben zur Einschätzung der Krankheitsschwere (Urinproduktion, orale Flüssigkeitsaufnahme, gezieltes Abfragen von Warnzeichen) empfohlen. Da viele der zuvor geschilderten Symptome unspezifisch sind und auch bei diversen anderen Krankheitsbildern auftreten können, ist eine dezidierte Anamnese zur weiteren differenzialdiagnostischen Einordnung essenziell. Reiseaktivitäten (Trekking, Schwimmen, Kontakte zu Gewässern/Wasserfälle), Sexualkontakte (z. B. HIV-Erstinfektion, Lues) sollten ebenso wie der Impfstatus abgefragt werden, da sich auch verschiedene impfpräventable Viruserkrankungen wie Masern, Röteln, Varizellen ähnlich darstellen können. Weitere wichtige Differentialdiagnosen sind Malaria, Typhus, Leptospirose, Influenza, EBV, CMV sowie andere Arbovirosen wie Chikungunya oder Zika (Tabelle 3). Reiserückkehrer, bei denen in Deutschland Dengue diagnostiziert wurde, hielten sich zum Großteil zuvor in Asien (2019: 70 %) oder Mittel- und Südamerika (2019: 21 %) auf. Lediglich 6 % wurden in Afrika, 1 % in Australien und Ozeanien und 2 % in Europa (Kontinentalfrankreich und französische Überseegebiete) erworben. Die häufigsten Reiseziele von Dengue-Infizierten waren 2019 Thailand (31 %), Indonesien (8 %), Indien (6 %) und Kuba (6 %). Die Altersgruppe der 20-39-Jährigen weist dabei die höchste Inzidenz auf.

Bei Verdacht auf eine Berufserkrankung soll eine BK- Meldung erfolgen (siehe Kapitel 2.9).

Körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren

In der initialen und allen konsekutiven körperlichen Untersuchungen soll besonderes Augenmerk auf Blutungszeichen an Haut- und Schleimhaut, eine Hepatomegalie oder abdominelle Abwehrspannung,

Flüssigkeitsüberladung und Schockzeichen sowie auf mentale und neurologische Auffälligkeiten gelegt werden.

Repetitive Ultraschalluntersuchungen können durch Detektion freier Flüssigkeit, Pleura- oder Perikarderguss, Wandverdickung oder Ödem der Gallenblase Hinweise auf schweres Dengue geben. Im Rahmen spezieller Fragestellungen zur Organmanifestation können andere bildgebende Verfahren, z. B. Magnetresonanztomographie bei Enzephalitis, hilfreich sein. Es ist empfohlen, Patienten auf jedes einzelne Warnzeichen gezielt zu untersuchen, da Warnzeichen sonst übersehen werden können.

Laborchemische Diagnostik

Neben der syndromalen klinischen Manifestation und der Reiseanamnese gibt es verschiedene laborchemische Veränderungen, die bei Dengue begleitend auftreten können und die Wahrscheinlichkeit der Diagnose unterstützen. Hierzu zählen eine vor allem initial betonte Leukozytopenie mit relativer Lymphozytose und Abfall der Monozyten sowie Erhöhungen der Transaminasen und eine Thrombozytopenie. Die niedrigsten Werte der Thrombozyten werden meist am Tag fünf nach Beginn des Fiebers gemessen (kritische Phase). Abhängig von der klinischen Manifestation und dem Schweregrad der Erkrankung kann eine zusätzliche Bestimmung weiterer laborchemischer Parameter sinnvoll sein (siehe stationäre Therapie).

Standardisiert sollte in der klinischen Laborchemie bestimmt werden: Blutbild inkl.

Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter, Gerinnungswerte, Elektrolyte, Retentionsparameter.

Je nach Vorerkrankungen auch Glukose, Blutgasanalyse, Laktat, Herzenzyme sowie Urinuntersuchungen.

Virologische Diagnostik

Labordiagnostische Verfahren für eine akute DENV-Infektion können den Nachweis viraler Nukleinsäuren, Antigene und Antikörper umfassen (siehe Abbildung 10).

In den ersten acht Tagen nach Beginn der Symptomatik sollte prinzipiell immer auf IgM, IgG und NS1 getestet werden, um die höchste Sensitivität und Spezifität zu erreichen. Nukleinsäure-Amplifikationstests (NATs) sind verfügbar und können in der ersten Krankheitswoche innerhalb von zwölf Stunden ein Ergebnis liefern und bieten den Vorteil, dass darüber auch eine Serotypenbestimmung möglich ist, jedoch bleibt dies dem Einzelfall bei bestehendem klinischem Verdacht und primär negativer NS1-Antigentestung bzw. negativer Antikörperbestimmung vorbehalten. In diesen Situationen kann zudem eine serologische Verlaufskontrolle nach 1-2 Wochen hilfreich sein. Wenn die DENV NATs aus Blut in der Regel nach einer Woche negativ sind, kann der Nachweis aus dem Urin einige Tage länger erfolgreich durchgeführt werden. Eine ähnliche Variabilität zeigt sich auch bei der Testung des DENV NS1-Antigens, das bei einigen Patienten bis zu 3 Wochen nach Beginn der Symptomatik nachgewiesen werden kann. DENV-NS1-Antigen-Schnelltests können vor Ort eingesetzt werden und liefern Ergebnisse innerhalb einer halben Stunde.

Die Antikörperantwort auf eine DENV-Infektion variiert in Abhängigkeit vom Immunstatus des Patienten. Tritt eine DENV-Infektion bei Personen auf, die zuvor nicht mit einem Flavivirus infiziert waren oder nicht mit einem Flavivirus-Impfstoff geimpft wurden, entwickeln die Patienten eine primäre Antikörperantwort, die durch einen langsamen Anstieg der spezifischen Antikörper gekennzeichnet ist (Abbildung 10). IgM-Antikörper sind bei etwa 50 % der Patienten zwischen dem dritten und fünften Tag nach Symptombeginn nachweisbar. Ab dem fünften Tag sind anti-DENV-IgM bei 80 % und ab dem zehnten Tag bei 99 % der Patienten nachweisbar. Die IgM-Spiegel erreichen ihren Höhepunkt etwa zwei Wochen nach Symptombeginn und fallen dann über zwei bis drei

Monate auf nicht mehr nachweisbare Werte ab. Anti-DENV-IgG ist in der Regel ab dem Ende der ersten Krankheitswoche nachweisbar und steigt dann langsam an. Anti-DENV-IgG ist noch nach mehreren Monaten und wahrscheinlich lebenslang nachweisbar.

Bei einer sekundären DENV-Infektion steigt anti-DENV-IgG rasch an und ist in der akuten Phase über einen Zeitraum von zehn Monaten bis zum Lebensende in hohen Konzentrationen nachweisbar. Die anti-IgM-Titer sind bei Sekundärinfektionen deutlich niedriger als bei Primärinfektionen und in einigen Fällen nicht nachweisbar. Zur Unterscheidung von primären und sekundären DENV-Infektionen kann der IgM/IgG-Quotient berechnet werden.

Bei Patienten, die bereits zuvor eine Flavivirusinfektion oder eine Impfung gegen ein Flavivirus erhielten, kann es in den serologischen Testungen zu Kreuzreaktionen kommen, die eine sichere Diagnose nicht zulassen. In Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums sollte nach zwei bis drei Wochen eine erneute Testung mit dem identischen Test erfolgen, um einen Verlauf zu evaluieren, der im Regelfall eine Diagnosesicherung dann erlaubt.

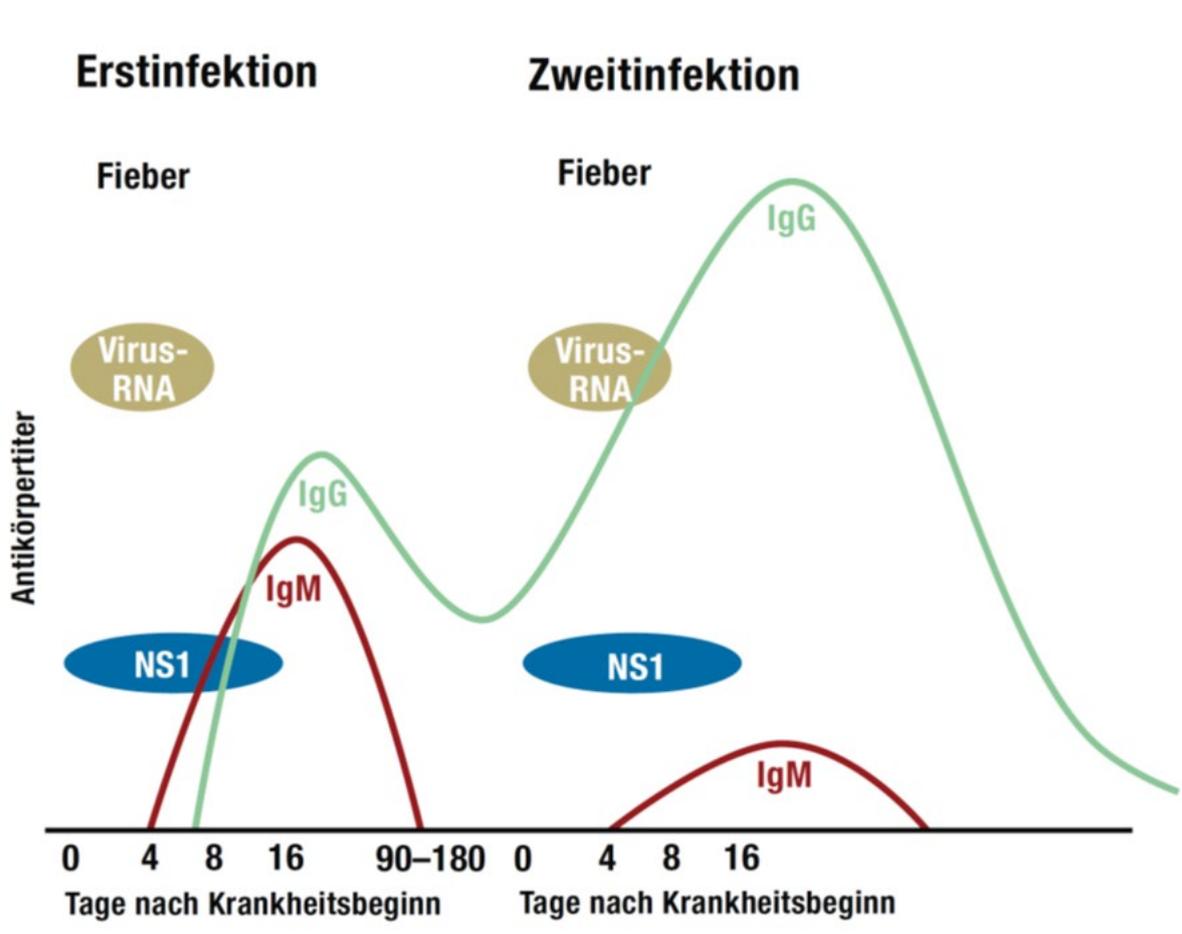


Abbildung 10: Diagnostik Dengue-Virus
Schmidt-Chanasit et al. (2012)

3.1.5 Therapie

Synopse

Die Behandlung variabler Dengue-Verläufe muss je nach dem Schweregrad entweder ambulant oder stationär, ggf. auch intensivmedizinisch erfolgen. Da keine zielgerichtete antivirale Medikation existiert, erfolgt eine supportive Therapie der Symptomatik und der potenziell auftretenden Komplikationen. Hierbei stehen eine individualisierte bedarfsorientierte Flüssigkeitssubstitution und die Behandlung von Blutungen im Vordergrund.

Hintergrund

Allgemeine Therapieüberlegungen/Risikostratifikation

Beim klinischen Verdacht oder bei nachgewiesener Dengue-Infektion sollte eine individuelle Risikostratifikation des Patienten hinsichtlich seines Risikos für einen schweren Verlauf vorgenommen werden (Tabelle 7). Hierbei sollten Alter, körperliche Konstitutionen, relevante Komorbiditäten und abgelaufene Dengue-Infektionen bzw. erfolgte Impfungen in der Vergangenheit berücksichtigt werden. Die gezielte aktive Abfrage von Dengue-Warnzeichen (Tabelle 6) hilft bei der Identifikation potenziell schwerer Verläufe und ist von prognostischer Relevanz. Hierbei sollten neben der Fähigkeit zur oralen Flüssigkeitszufuhr auch die aktuelle Diurese erfasst werden.

Akuttherapie

Ambulante versus stationäre Therapie

Bei Erwägen eines ambulanten Therapiekonzepts sollte initial die patientenindividuelle häusliche Versorgungssituation berücksichtigt werden. Patienten müssen eine gute Compliance aufweisen und über die entsprechenden Warnzeichen instruiert werden, um sich bei deren Auftreten zeitnah im Krankenhaus vorzustellen. Zusätzlich muss die Fähigkeit zur ausreichenden oralen Flüssigkeitszufuhr bestehen. Grundlage für das ambulante Management von Dengue ist eine gute Patienten-Compliance mit suffizienter autonomer Umsetzung der entsprechenden Empfehlungen. Patienten, die diese Charakteristika nicht aufweisen und Patienten mit Warnzeichen und insbesondere solche, die Kriterien eines schweren Dengue entwickeln, sollen stationär aufgenommen werden. Des Weiteren sollte bei Patienten mit entsprechend erhöhtem Risikoprofil aufgrund von Alter, Konstitution oder Komorbiditäten die stationäre Aufnahme evaluiert werden.

Paracetamol ist wegen seiner antipyretischen und analgetischen Wirksamkeit gut für die ambulante Therapie geeignet. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure sollte aufgrund der antiaggregativen Effekte bei potenziell konkomitanter Thrombozytopenie strengstens vermieden werden. Die WHO empfiehlt aus theoretischen Erwägungen, dass ebenfalls NSAR-haltige Medikamente, hier vor allem Ibuprofen, nicht eingesetzt werden sollten. Dafür gibt es bislang aber keine Studiendaten, die dieses Blutungsrisiko nachgewiesen hätten. Unabhängig von der Thrombozytenanzahl gilt zu bedenken, dass aufgrund einer auftretenden thrombozytären Funktionseinschränkung auch Hämorrhagien auftreten können.

Tabelle 7: Risikofaktoren für ein schweres Dengue

Patientencharakteristika	Klinische Symptome	Laborchemische Parameter
--------------------------	--------------------	--------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • Alter: > 60 und < 10 Jahre • Diabetes mellitus • Chronische Nierenerkrankung • Pulmonale Erkrankung • Koronare Herzerkrankung • Übergewicht / Adipositas (zumindest für Kinder nachgewiesen) • Schwangerschaft • Zweitinfektion mit dem Dengue-Virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Warnzeichen 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Hämatokrit • Thrombozytopenie • Erhöhte Transaminasen • Erniedrigtes Albumin • Erhöhte LDH • Erhöhte CK • Erhöhte aPTT • Erhöhter Harnstoff-Stickstoff
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Die wichtigste Therapiemaßnahme bei Dengue-Patienten mit einem schwereren Verlauf ist die Flüssigkeitssubstitution mit regelmäßiger Reevaluation von Hämodynamik, Diurese und Flüssigkeitsstatus.

Repetitive, mitunter tägliche Labor-Bestimmungen (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten u.a.) können gerade bei Patienten mit Risikokonstellation helfen ein ‚capillary leak syndrome‘ zu erkennen und die intravenöse Flüssigkeitsgabe zu steuern. Ein Anstieg des Hämatokrits suggeriert vermehrte Flüssigkeitsverluste nach extravasal und deutet auf eine sich potenziell anbahnende Hypotonie mit der Gefahr eines Schock-Syndroms hin. Der Anstieg des Hämatokrits oder progrediente Leukopenie können frühe Zeichen sein, die den hämodynamischen Veränderungen von Blutdruck und Puls vorausgehen können. Die Flüssigkeitssubstitution sollte primär mit kristalloiden Lösungen erfolgen. Empfohlen wird für die Patienten mit Warnzeichen in der kritischen Phase auf Normalstation (WHO-Gruppe B) die Gabe kristalliner Lösungen mit initial 5-7 ml/kgKG/h für ein bis zwei Stunden, gefolgt von 3-5 ml/kgKG/h für zwei bis vier Stunden. Hierbei soll das klinische Ansprechen evaluiert werden (Hämatokrit, Urinproduktion, Kreislaufparameter) und die Flüssigkeitsgabe mit 2-3 ml/kgKG/h oder weniger fortgesetzt werden. Bei Verschlechterung der Vitalzeichen soll eine Erhöhung auf 5-10 ml/kgKG/h für ein bis zwei Stunden erfolgen. Eine adäquate Volumengabe zur Aufrechterhaltung einer guten Perfusion sowie Urinproduktion ist in den meisten Fällen für 24-48 Stunden bis zum Ende der kritischen Phase erforderlich und soll dann graduell reduziert werden. Eine rechtzeitige Beendigung der Volumengabe zur Prävention einer Volumenüberladung ist entscheidend und soll bei Erreichen eines stabilen Kreislaufs, verbesserten klinischen Zeichen des ‚capillary leakages‘, der abdominalen Symptome und Fieberfreiheit (ohne Antipyretika für > 24-48h), sowie verbesserter Urinproduktion erfolgen. Hinsichtlich weiterer Empfehlungen zur Dosierung und Titration der Flüssigkeitstherapie ist auf die ausführlichen Therapiealgorithmen der Leitlinie der (WHO) verwiesen. Bei Warnzeichen und Kriterien für schweres Dengue sollen neben einem großen Blutbild die Bestimmung von Nierenretentionsparametern, Glukose, Elektrolyten, Lebersyntheseparametern, Gerinnungsparametern, Herzenzymen sowie Blutgasanalysen und repetitive Ultraschalluntersuchungen erhoben werden, um sekundär entstehende Organdysfunktionen frühzeitig zu erkennen.

Management von Komplikationen

Bei Patienten, die die Kriterien eines schweren Dengue erfüllen, sollte evaluiert werden, ob ein intensiviertes klinisches Monitoring auf einer ‚intermediate care‘ oder Intensivstation indiziert ist.

Hierbei sollte der Fokus auf eine engmaschige hämodynamische Kontrolle der Blutdruckwerte und des Flüssigkeitsstatus gelegt werden. Repetitiv durchgeführte Hämatokrit-Kontrollen helfen auch hier bei der Dosierung der Flüssigkeitsgabe, sollten jedoch stets im klinischen Gesamtkontext unter Berücksichtigung der Hämodynamik beurteilt werden. Insbesondere bei persistierend hohen oder sogar ansteigenden Hämatokrit-Werten im Vergleich zum Baseline-Hämatokrit, sollte eine progrediente kapilläre Permeabilitätssteigerung vermutet werden, die eine Steigerung der Flüssigkeitsgabe erforderlich macht.

Akutes Nierenversagen

Die Inzidenz eines akuten Nierenversagens als mögliche Komplikation bei Dengue variiert abhängig von der verwendeten Definition und dem untersuchten Patientenkollektiv erheblich und wird mit 0,9 – 69 % angegeben. Ätiopathologisch werden ein prärenales Nierenversagen im Rahmen einer Schock-bedingten renalen Hypoperfusion, ein direkter Organtropismus durch DENV selbst, eine zytokinvermittelte Rhabdomyolyse sowie eine glomeruläre Schädigung, die sich als Proteinurie manifestiert, diskutiert.

Blutungen

Bei hämodynamischer Instabilität und Abfall des Hämatokrits sollte eine Blutung als potenzielle Ursache erwogen werden, die oft nach prolongierter Hypotonie im Gastrointestinaltrakt auftritt und bei Frauen zudem transvaginal möglich ist. Bei relevanter klinischer Blutung auch bei Thrombozytopenie sollte primär die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgen. Bisher liegt nur wenig Evidenz vor, die die Gabe von ‚fresh frozen‘ Plasma oder Thrombozytenkonzentraten unterstützt, so dass es hier keine allgemeine Empfehlung im Rahmen einer DENV-Infektion gibt. Diese können dennoch im Falle massiver Blutverluste nötig werden. Bei der Therapie von Blutungen gilt es, eine iatrogene Hypervolämie zu vermeiden. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei Patienten mit ausgeprägtem ‚capillary leak syndrom‘ die Hämatokrit-Werte ggf. falsch hoch erscheinen.

Hepatitis

Eine Erhöhung der Transaminasen wird bei Dengue häufig beobachtet. Diese kann durch DENV selbst erfolgen oder auch durch eine begleitende Analgetikatherapie verursacht werden. Etwa 60-90 % der Patienten zeigen einen milden Anstieg der Transaminasen bis zum 2-3fachen Anstieg (Höhepunkt ca. Tag 7), wobei Aspartat-Aminotransferase (AST) > Alanin-Aminotransferase (ALT) gilt, wahrscheinlich durch Untergang von Muskelzellen und Hämolyse. Die AST/ALT-Dynamik und die meist unveränderten Gerinnungstests erlauben eine Abgrenzung zur viralen Hepatitis. Es erfolgt in der Regel eine Normalisierung innerhalb von etwa drei Wochen ohne spezifische Therapie. Eine stärkere Erhöhung der Transaminasen (> 10x) ist bei Dengue sehr selten. Es kann sich aber etwa um den 7. Tag nach Krankheitsbeginn ein akutes Leberversagen zeigen, meist in Verbindung mit schwerem Dengue, das mit erhöhter Mortalität verbunden ist. Oft ist eine supportive Therapie und Vermeidung hepatotoxischer Medikamente ausreichend. Spezifische Therapie wie N-Acetyl-Cystein (NAC) wurde nur in wenigen Fallserien untersucht, die möglicherweise leichte Vorteile bei guter Verträglichkeit ergaben. Bei hohen Transaminasen und prolongierten Verläufen ist eine hepatologische Abklärung erforderlich. Differentialdiagnostisch ist auch an Malaria, Leptospirose, Gelbfieber und virale Hepatitis zu denken.

3.1.6 Spezielle Situationen

Synopse

Beim Management von Patienten mit Dengue sind Hygienemaßnahmen zu beachten, um die Infektion von etablierten kompetenten Vektoren in Deutschland zu verhindern. Des Weiteren besteht Meldepflicht im Falle eines hämorrhagischen Verlaufs. Außerdem sind Personen nach einer Reise in ein Endemiegebiet für vier Wochen von der Blutspende zurückzustellen.

Hintergrund

Patienten mit bestätigter oder vermuteter Arbovirose in einem Gebiet in Deutschland, in welchem bekannte Vektoren der Erkrankung verbreitet sind, sollen während der virämischen Phase von Stechmücken abgeschirmt werden. Hierzu können imprägnierte Stechmückennetze, anderweitig mückengesicherte Zimmer und Maßnahmen zur individuellen Expositionsprophylaxe genutzt werden. Eine Isolation oder Maßnahmen für Kontaktpersonen sind nicht erforderlich.

3.1.7 Prävention

Synopse

Säulen der Prophylaxe sind Expositionsprophylaxe, Vektorkontrolle sowie die Dengue-Impfung.

Hintergrund

Allgemeine Aspekte

Vor Reisen in Dengue-Endemiegebiete wird eine qualifizierte medizinische Reiseberatung empfohlen. Für berufliche Auslandsaufenthalte oder einige Freiwilligendienste gelten spezielle Vorschriften, z.B. nach dem Arbeitsschutz wird hier eine frühzeitige Vorstellung empfohlen.

Impfung

Im Regelfall werden jährlich aktualisierte praxisorientierte Empfehlungen durch den StAR der DTG erarbeitet und können über die jeweiligen Internetseiten abgerufen werden (externer Link: [RKI - Ständige Impfkommission](#)). Die DTG stellt zudem auch ein Aufklärungsblatt zur Impfung bereit und gibt Antworten auf häufig gestellte Fragen zur Dengue-Impfung.

Es gibt mittlerweile zwei Impfstoffe gegen Dengue, die in der EU zugelassen sind (Tabelle 5). Die Regularien und Empfehlungen sind hier unterschiedlich und unterliegen einer aktuell hohen Dynamik, da zudem weitere Dengue-Impfstoffe in Trials zur Zulassung erwartet werden.

Der tetravalente Lebendimpfstoff Dengvaxia© basierte auf einem modifizierten 17D-Gelbfieberimpfvirus und wurde 2018 durch die Europäische Kommission für Personen zwischen neun und 45 Jahren zugelassen, welche seropositiv für Dengue getestet wurden und in einem Dengue-Endemiegebiet leben. Das Impfschema besteht aus drei Einzeldosen, welche im Abstand von sechs Monaten subkutan geimpft werden. Es besteht eine unterschiedliche Wirksamkeit gegenüber den verschiedenen Serotypen. Bei geimpften seronegativen Kleinkindern (zwei bis fünf Jahre) in Endemiegebieten kam es zu vermehrten Durchbruchinfektionen mit Notwendigkeit einer Hospitalisierung, so dass die Akzeptanz des Impfstoffes aufgrund der möglichen negativen Effekte niedrig blieb. Der Impfstoff hat aufgrund der Beschränkung der Zulassung auf seropositive Personen in Endemiegebieten keine reisemedizinische Relevanz.

Seit Dezember 2022 ist der attenuierte tetravalente Lebendimpfstoff Qdenga® zugelassen, welcher aus einem modifizierten DENV-2-Backbone besteht. Im November 2023 erfolgte die STIKO-Empfehlung zum Einsatz von Qdenga®. Weitere Hilfestellung bietet der StAR der DTG. Qdenga® ist unabhängig vom Serostatus ab einem Alter von vier Jahren zugelassen und wird in zwei subkutanen Einzeldosen im Abstand von drei Monaten verimpft. Die Wirksamkeit von Qdenga® ist abhängig von Serostatus bzw. Serotyp; die Wirksamkeit gegenüber den Serotypen DENV-3 und DENV-4 ist nicht sicher belegt. Hinweise auf einen schweren Verlauf durch eine Wildtypinfektion bei zuvor seronegativen Geimpften fanden sich in den Zulassungsstudien nicht. Aufgrund der Impflücken gegen DENV-3 und DENV-4 und dem unklaren Langzeitschutz wird der Einsatz der Impfung insbesondere bei seronegativen Personen in der Literatur teilweise kontrovers diskutiert. Es liegen noch keine Studiendaten zur Notwendigkeit bzw. zum Zeitpunkt einer möglichen Auffrischungsimpfung vor. Kontraindikationen umfassen im Wesentlichen Unverträglichkeiten, Überempfindlichkeiten, Schwangerschaft, Stillzeit und Immundefizienz; Näheres ist verbindlich in der Fachinformation beschrieben. Mögliche Nebenwirkungen bestehen für ca. ein bis drei Tage vor allem bei der ersten Dosis und umfassen Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Myalgie, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Asthenie und Fieber. Bei 49 % der Seronegativen und bei 16 % der Seropositiven wurde in der zweiten Woche nach der Erstimpfung mit Qdenga® eine vorübergehende Impfvirämie beobachtet. Sie dauerte durchschnittlich vier Tage und ging mit leichten bis mittelschweren Symptomen wie Kopfschmerzen, Arthralgien, Myalgien und Exanthem einher. In der reisemedizinischen Praxis und nach STIKO-Empfehlung ist zu beachten, dass die Impfung zweimal im Abstand von drei Monaten geimpft wird und daher eine frühzeitige Beratung voraussetzt. Im Zeitraum zwischen den Impfungen besteht gemäß Fachinformation bereits ein 81 % Schutz vor Dengue-Infektion, jedoch soll nach STIKO-Empfehlung die Impfserie vor Reiseantritt abgeschlossen sein.

Nach WHO-Empfehlung (Stand 10.05.2024) ist eine Gabe des Vakzins an Kinder (6-16 Jahre) in Settings mit hoher Transmission von Dengue (Indikatoren: Seroprävalenz > 60 % bei Kindern ab neun Jahren oder wenn der mittlere Altersdurchschnitts des Peaks der wegen Dengue-Hospitalisierten bei < 16 Jahren liegt) empfohlen sowie an Risikopersonen. Auch hochfrequent Reisende mit einer durchgemachten Erstinfektion können von der Impfung profitieren. Schwangere, Stillende und Patienten mit relevanter Immunsuppression inkl. aktiver HIV-Infektion sollten nicht geimpft werden. Insgesamt gilt zu beachten, dass nach Impfung und Infektion eine protektive Kreuzimmunität in der Regel für vier Monate besteht, die sich im Verlaufe der folgenden Monate verliert.

Expositionsprophylaxe

Die individuelle Expositionsprophylaxe gegen Dengue umfasst im Wesentlichen die Stechmücken *Ae. aegypti* und *Ae. albopictus*. Beide Arten sind tagaktiv und stechen sowohl in Innenräumen als auch im Freien, insbesondere vormittags sowie am späten Nachmittag bis zur Dämmerung. Da viele Dengue-Endemiegebiete gleichzeitig auch Malaria-Gebiete sind, soll die individuelle Expositionsprophylaxe jedoch auch die nachtaktiven *Anopheles*-Mücken mit abdecken, falls ein Risiko der Malaria-Transmission besteht (siehe DTG-Empfehlungen zur Malariaprophylaxe). Im Fall einer Rückkehr aus Dengue-Endemie-Gebieten kann auch die Fortsetzung der Expositionsprophylaxe sinnvoll sein, wenn Kontakt in der heimischen Region zu *Ae. albopictus* möglich ist. Mückenbrutplätze sollten beseitigt werden. Im Rahmen einer Dengue-Epidemie leistet die Vektorkontrolle neben mückensicheren Wohnstätten und individueller Expositionsprophylaxe einen wichtigen Beitrag zur Bewältigung. Nähere Details sind im Allgemeinen Teil (Kapitel siehe 2.10.) aufgeführt.

3.2 Chikungunya

3.2.1 Vorgehen im Verdachtsfall

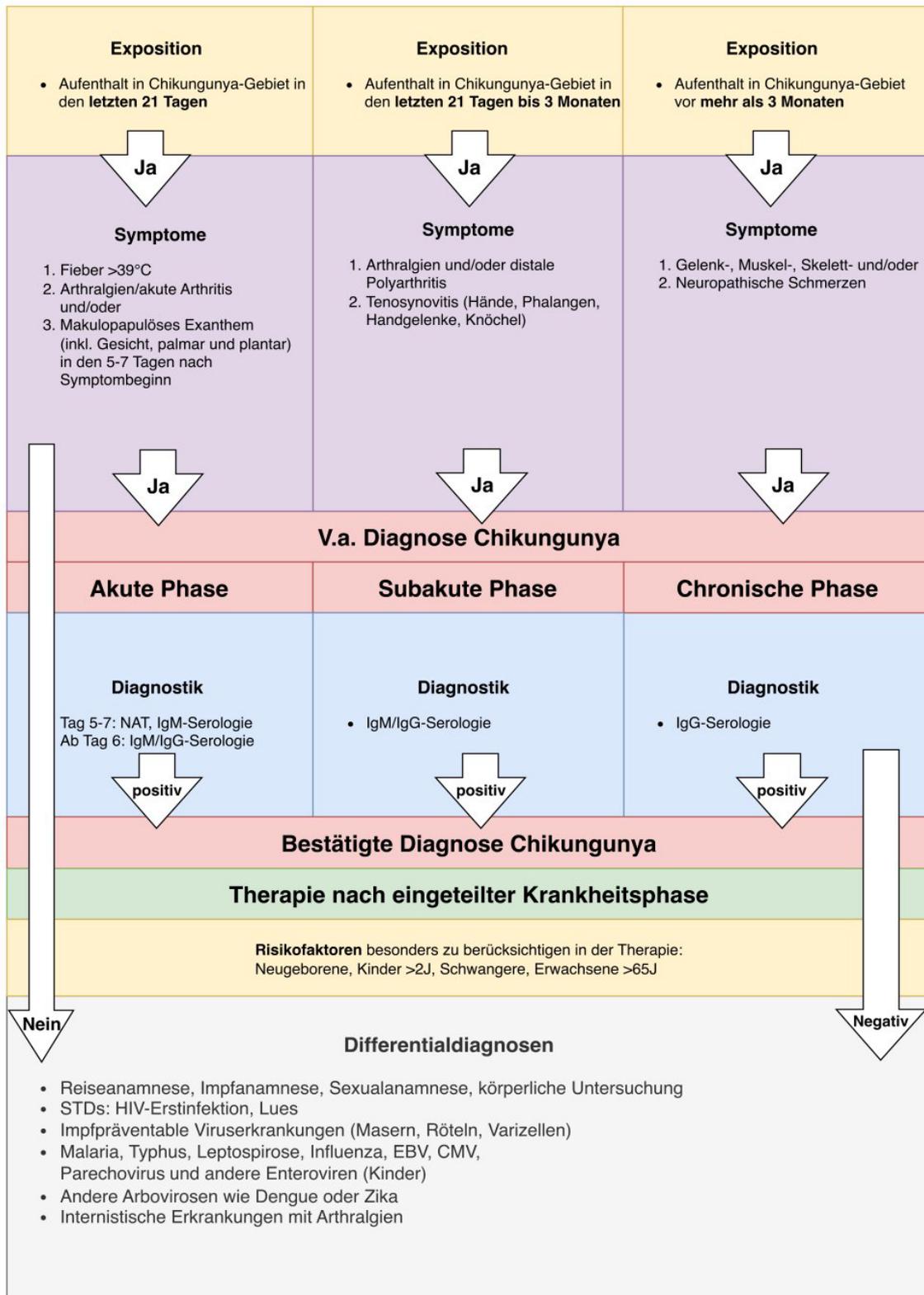


Abbildung 11: Vorgehen bei Verdacht auf Chikungunya

3.2.2 Allgemeine Erregerinformationen

Synopse

Chikungunya ist ein Alphavirus, das von *Aedes* spp. übertragen wird. Die Übertragungsfähigkeit des Virus ist virussubtypabhängig und erfolgt meist epidemisch.

Hintergrund

Chikungunya ist bekannt seit einem Ausbruch 1952 in Tansania. Es wird klassifiziert in die Familie *Togaviridae*, Genus *Alphavirus*. Insgesamt sind vier relevante phylogenetische Claden beschrieben, wobei die Clade relevant mitbestimmt wie hoch die Übertragungsfähigkeit des Virus ist.

Der Hauptvektor ist *Aedes* spp. Die Transmission einzelner Linien wird von einzelnen Vektoren bevorzugt übertragen, so z.B. East Central/South African und asiatische Linie über *Ae. aegypti*. Durch Mutationen im E1/E2 Protein in der Indian Ocean Linie entwickelte sich eine mögliche Transmission durch *Ae. albopictus*, womit eine deutliche geographische Verbreitung verbunden war.

Es gibt einen enzootischen Zyklus und einen urbanen Zyklus, der vor allem durch spontane Spillover-Ereignisse gekennzeichnet ist. Letztere scheinen vor allem für epidemische humane Ausbrüche relevant zu sein. Der enzootische Zyklus wird durch nicht-menschliche Primaten wie *Cercopithecus aethiops* (Meerkatze) unterhalten und spielt keine relevante Rolle für die Humanmedizin. Hinweise für eine maternal-fetale Transmission existieren.

Die geographische Verbreitung erfolgt im Regelfall im Rahmen von epidemischen Geschehen nach Mutation des Virus. Es zeigt sich bislang bei Auftreten des Virus in einer naiven Population, dass der Ausbruch zwei bis drei Jahre andauert und das Virus dann über Jahre keine große klinische Relevanz mehr in dieser Region besitzt. In nicht-endemischen Gebieten erfolgt die Übertragung im Regelfall durch einen Reisenden in der virämischen Phase.

In Deutschland sind bis dato keine autochthonen Fälle detektiert worden, bislang war der Nachweis immer reiseassoziiert. Zuletzt wurde die Erkrankung 28-mal in Deutschland gemeldet. Das Aufkommen pro Jahr unterliegt dabei deutlichen Schwankungen und ist abhängig von Reiseströmen, aber auch von Vorkommen des Erregers in den Reisegebieten. Bei Verdacht auf eine Berufserkrankung (BK) soll eine BK-Meldung erfolgen (siehe Kapitel 2.9).

3.2.3 Klinik

Synopse

Die Klinik ist in eine akute/fieberhafte Phase (bis 21 Tage nach Infektion), subakute Phase (21 Tage bis 3 Monate) und chronische Phase (> 3 Monate) zu unterteilen.

Stadien abhängig werden vor allem folgende klinische Symptome beschrieben:

Tabelle 8: Stadien bezogene Symptome bei Chikungunya. Symptome in Klammern: nachrangige Symptome.

Phase	Dauer nach Infektion	Symptome
-------	----------------------	----------

akute/febrile Phase	bis 21 Tage	Polyarthralgie, Fieber (Exanthem, allg. Symptome, neurologische Manifestationen*)
subakute Phase	21 Tage bis 3 Monate	Polyarthralgien, Tenosynovitiden, periphere Ödeme (Exanthem, allg. Symptome, neurologische Manifestationen*)
chronische Phase	> 3 Monate	Persistierende/rezidivierende Polyarthralgien, (neuropathische Schmerzen, allg. Symptome)

* neurologische Manifestationen: Meningitis, Enzephalitis, Myelitis, Guillain Barré Syndrom

Hintergrund

Akute oder febrile Phase (bis 21 Tage nach der Infektion)

Die akute oder febrile Phase der Krankheit ist nach einer kurzen Inkubationszeit zwischen 2 bis 12 Tagen hauptsächlich durch plötzlich auftretendes hohes Fieber ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) und das Auftreten einer Polyarthralgie als führendes Symptom gekennzeichnet. Zudem sind Rückenschmerzen, ein makulopapulöses Exanthem (> 50 % der Fälle), Kopfschmerzen und Müdigkeit als Begleitsymptome vorhanden. Akute Symptome klingen in der Regel innerhalb von 7-14 Tagen ab und hinterlassen eine lebenslange Immunität.

Das Fieber kann anhaltend, intermittierend oder zweiphasig sein und ist von kurzer Dauer. Der Temperaturabfall geht jedoch nicht mit einer Verschlechterung der Symptome wie beispielsweise beim Dengue einher. Gelegentlich tritt begleitend eine relative Bradykardie auf.

Arthralgien wurden bei mehr als 90 % der Patienten mit Chikungunya in der akuten Phase beschrieben. Sie sind in 70 % der Patienten das erste Symptom und können dem Fieber vorausgehen. Die Schmerzen sind i.d.R. polyartikulär, bilateral und symmetrisch, es kann jedoch auch eine Asymmetrie vorliegen. Die Polyarthralgien können grundsätzlich jedes Gelenk betreffen, am häufigsten jedoch die kleinen distalen Gelenke. Die Arthralgien können stark ausgeprägt sein und bis zur Einschränkung der Mobilität führen und von peripheren Ödemen und Tenosynovitiden begleitet werden. In der akuten Phase wurden auch Schmerzen im Bereich von Sehnenansätzen beobachtet. Wenn eine Myalgie vorliegt ist diese im Allgemeinen von leichter bis mäßiger Intensität.

Das Exanthem ist meist makulös oder makulopapulös, betrifft etwa die Hälfte der Patienten und tritt i.d.R. am zweiten bis fünften Tag nach Fieberbeginn auf. Es betrifft vor allem den Rumpf und die Extremitäten einschließlich der Handflächen und der Fußsohlen und kann auch das Gesicht betreffen. An Juckreiz leiden 25 % der Patienten, welcher generalisiert oder nur im palmoplantaren Bereich lokalisiert sein kann. Häufig tritt eine photosensitive Hyperpigmentation auf, die dauerhaft verbleiben kann. Seltener werden eine exfoliative Dermatitis oder *Epidermolysis bullosa* berichtet. Weitere in der akuten Phase von Chikungunya beschriebene Symptome sind retrobulbäre Schmerzen, Schüttelfrost, Konjunktivitis ohne Sekretion, Pharyngitis, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Neuritis.

Schwere Komplikationen in der akuten Phase sind insbesondere bei älteren und vorerkrankten Patienten sowie Kindern beschrieben (siehe 3.2.6), darunter respiratorisches Versagen, kardiovaskuläre Dekompensation, Myokarditis, akute Hepatitis, Nierenversagen, Hämorrhagien und neurologische Erkrankungen (Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, Myelopathien, schlaffe Lähmungen, Myelitis, Krampfanfälle und Hirnnervenpareesen u.a.).

Subakute Phase (21 Tage bis 3 Monate)

Während dieser Phase zeigt sich typischerweise eine Abnahme der Fiebersymptome, während es zu einer Persistenz oder Intensivierung der Arthralgien kommen kann. Letztere äußert sich durch eine distale Polyarthritits charakterisiert durch eine Verschlimmerung der Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen in den zuvor in der ersten Phase betroffenen Regionen. Des Weiteren können subakute hypertrophe Tenosynovitiden in den Händen auftreten, wobei die Phalangen, Handgelenke oder Knöchel besonders häufig betroffen sind. Als Folge kann auch ein Karpaltunnelsyndrom auftreten. Eine Gelenkbeteiligung kann mit peripheren Ödemen und Gelenkschwellungen unterschiedlicher Intensität einhergehen. Es gibt Berichte über wiederkehrendes Fieber, Asthenie, Wiederauftreten von generalisiertem Juckreiz und makulopapulösem Exanthem in dieser Krankheitsphase. Das Auftreten purpurischer, vesikulärer und bullöser Läsionen wurde in diesem Stadium ebenfalls beschrieben. Bei einigen Patienten können periphere Gefäßauffälligkeiten, wie Raynaud-Syndrom und Erythromelalgie, Müdigkeit und depressive Symptome auftreten.

Chronische Erkrankung (länger als 3 Monate)

Die Prävalenz der chronischen Phase variiert stark zwischen den Studien und betrifft mehr als die Hälfte der Patienten. Die Hauptrisikofaktoren für eine Chronizität sind:

- Alter über 45 Jahre,
- Frauen > Männer,
- vorbestehende Gelenkerkrankungen,
- Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie,
- eine höhere Intensität von Gelenkschmerzen in der Akutphase.

Zugrunde liegen hier muskuloskeletale Störungen oder Entzündungsprozesse. Die pathophysiologischen Grundlagen sind nicht bekannt, diskutiert werden Viruspersistenz, persistierende Inflammation durch Virusbestandteile oder autoimmunologische Vorgänge.

Das häufigste Symptom in der chronischen Phase sind anhaltende oder wiederkehrende Schmerzen derselben Gelenke mit oder ohne Gelenkschwellung oder periphere Ödeme, die während der akuten Phase betroffen waren, gekennzeichnet durch Bewegungseinschränkungen, Deformitäten und das Fehlen von Erythemen. Die Gelenkbeteiligung ist weiterhin polyartikulär und symmetrisch, kann aber auch asymmetrisch und monoartikulär verlaufen. Auch Manifestationen, die aus dem Karpaltunnelsyndrom resultieren, werden beobachtet, z. B. Taubheitsgefühl und Kribbeln in den vom *Nervus medianus* innervierten Bereichen. Bei einigen Patienten kann es zu einer destruktiven Arthropathie kommen, die einer Psoriasis- oder rheumatoiden Arthritis ähnelt. Typisch ist auch eine Morgensteifigkeit.

Weitere, während der chronischen Phase beschriebene Manifestationen sind: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Juckreiz, Alopezie, Exanthem, Bursitis, Tenosynovitis, Dysästhesien, Parästhesien, neuropathische Schmerzen, Raynaud-Phänomen, ‚frozen shoulder‘, Plantar-Fasziitis, Veränderungen des Kleinhirns, Schlafstörungen, Gedächtnisveränderungen, Aufmerksamkeitsdefizit, Stimmungsveränderungen, Sehstörungen, Enzephalitis, Enzephalomyelopathien, Guillain-Barré-Syndrom (GBS) sowie Depression.

Einige Arbeiten beschreiben, dass die chronische Phase bis zu drei Jahre dauern kann, andere sprechen von einer darüberhinausgehenden Zeit. Insbesondere der chronische Verlauf der Arthralgien ist Gegenstand vieler Follow-up-Studien. Eine Modellierung auf der Grundlage von 16 Langzeitstudien ergab eine mittlere Rate an Abklingen der Arthralgie von ca. 11 % pro Monat und einer medianen Zeit bis zum Abklingen von etwas über sechs Monaten bei großer Variabilität

(mediane Abklingzeit 2,38 bis 15,44 Monaten). In einem 6-Jahre-Follow-up nach einem Ausbruch auf La Reunion waren die CHIKV-positiven Individuen signifikant häufiger von rheumatischen Beschwerden, Fatigue, Kopfschmerzen und depressiven Verstimmungen betroffen.

3.2.4 Diagnostik

Synopse		
In Abhängigkeit des klinischen Stadiums, der vermutlichen Infektionsregion mit Evaluation der Epidemiologie und der Inkubationszeit sollte folgende Diagnostik angestrebt werden:		
Tabelle 9: CHIKV-Diagnostik in Abhängigkeit des klinischen Stadiums		
Hinweis: Kreuzreaktionen sowie potentielle weitere Infektionen sollten bei der Diagnostik Beachtung finden.		
Phase	Diagnostik Allgemein	Diagnostik Spezifisch
akute/ fiebrhafte Phase	<ul style="list-style-type: none"> Differential-Blutbild, CRP, Leberenzyme, Nierenwerte, Natrium, Calcium Mikrobiologie: Blutkulturen, Urin, Sputum, ggf. Malariadiagnostik Röntgen, Sonographie 	5 (- 7) Tage nach Symptomstart: <ul style="list-style-type: none"> Chikungunya PCR, anti-Chikungunya-IgM ab Tag sechs: anti-Chikungunya-IgM-/IgG Serologie
subakute Phase	<ul style="list-style-type: none"> In Abhängigkeit der zuvor erfolgten Diagnostik o.g. durchführen additiv Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie radiologische/sonographische Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> anti-Chikungunya-IgM-/IgG sollte diese vorher grenzwertig oder negativ ausgefallen sein: Wiederholung
chronische Phase	<ul style="list-style-type: none"> In Abhängigkeit der zuvor erfolgten Diagnostik siehe oben, rheumatologische Abklärung 	<ul style="list-style-type: none"> Anti-Chikungunya-IgG
Diagnostische Tücken: Chikungunya wird durch eine primäre Flavivirus basierte Multiplex-PCR Spezies-PCR nicht erfasst.		

Hintergrund

Klinische Diagnostik

Die einzuleitende Diagnostik ist abhängig von der anamnestischen Inkubationszeit und dem klinischen Erscheinungsbild sowie dem davon abzuleitenden Stadium.

Grundsätzlich wird eine Labordiagnostik empfohlen, die folgende Parameter umfasst:

- großes Blutbild,
- Nieren- und Leberwerte,
- Elektrolyte,
- CRP und/oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- Ausschluss einer Dengue-Infektion
- weitere spezifische Diagnostik in Abhängigkeit der weiteren Differentialdiagnosen.

Die Labordiagnostik in der akuten Phase zeichnet sich durch unspezifisch pathologische Laborwerte aus. Leukopenie sowie Lymphopenie werden häufig beobachtet. Selten auftretend ist eine Thrombozytopenie. BSG bzw. CRP sind in der Regel in der akuten Phase hoch. Über einen leichten Anstieg der Leberenzyme, des Kreatinins und der Kreatinkinase wird berichtet. Im Rahmen der Labordiagnostik sollten vor allem Differentialdiagnosen mit entsprechender Behandlungsnotwendigkeit im bakteriellen, ggf. parasitologischen Bereich adressiert, sowie mögliche Organbeteiligungen auch im Rahmen einer Medikation kontrolliert werden. In den späteren Stadien sollte vor Einleitung von Langzeittherapien wie Kortikosteroiden, Immunsuppressiva bzw. Hydroxychloroquin in der subakuten oder chronischen Phase entsprechende Untersuchungen und Laborkontrollen erfolgen. Dies schließt folgende Parameter ein: großes Blutbild, Nieren- und Leberwerte, Elektrolyte, CRP oder BSG sowie Nüchternblutglukose, ggf. Quantiferon-Test. Sollte die Diagnose unklar sein, wird additiv eine rheumatologische Differentialdiagnostik zum Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung empfohlen (Tabelle 10).

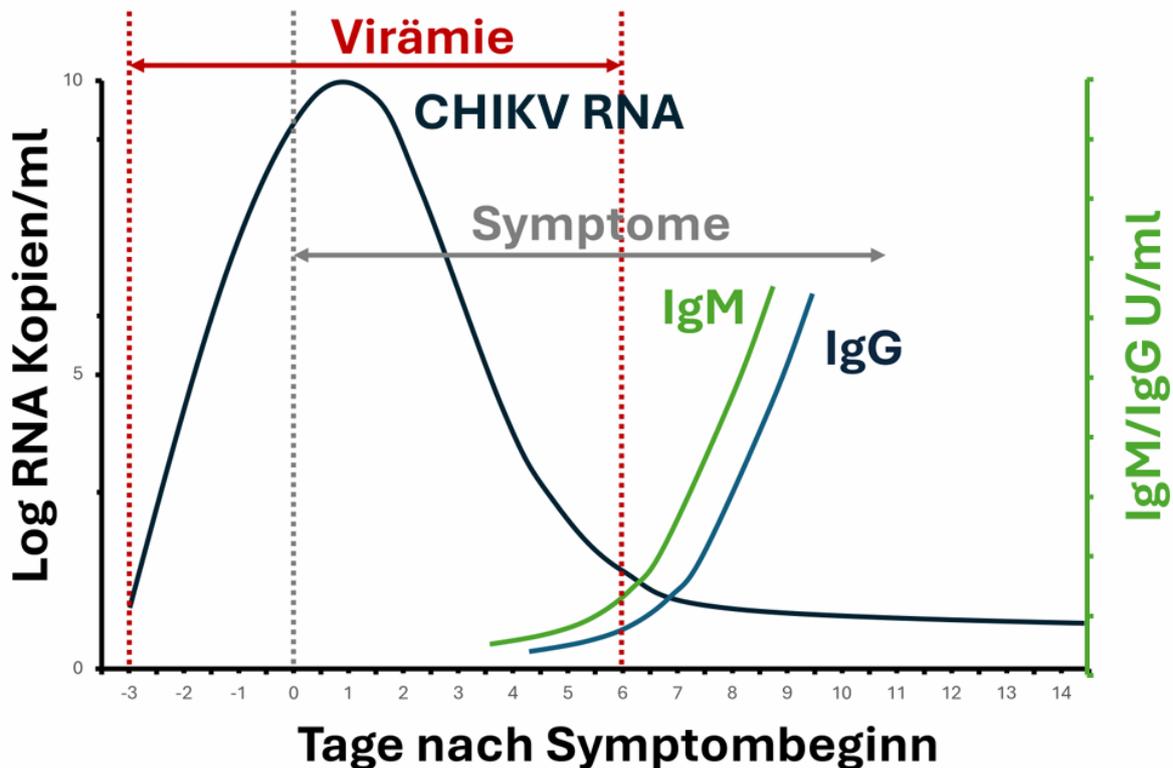


Abbildung 12: Diagnostik Chikungunya-Erkrankung. Modifiziert nach Rougeron V et al. (2015)

Die Erkrankung hat eine mittlere Inkubationszeit von zwei bis sechs Tagen. In der ersten Krankheitswoche sollte aus Serum oder Plasma der direkte Virus-Nachweis mittels RT-PCR angestrebt werden. Eine Virämie kann mit dem Erkrankungsbeginn bis zu sieben Tage nachgewiesen werden. Ab der zweiten Krankheitswoche können dann zuverlässig IgM- (frühestens ab Tag 3) und/oder IgG- (frühestens Tag 4) Antikörper im Serum mittels indirekten Immunfluoreszenz-Assay (IFA) oder Enzymimmunoassay (EIA) nachgewiesen werden. Die RT-PCR aus Serum oder Plasma ist ab der zweiten Krankheitswoche meist negativ. Die Persistenz der IgM-Antikörper beträgt in der Regel bis zu drei Monate, während die IgG-Antikörper Jahrzehnte nach durchgemachter Infektion nachgewiesen werden können. Hinweisend für die positive serologische Diagnostik ist die Serokonversion sowie der

4-fache Titeranstieg in einer zweiten Testung, in der Regel nach zwei bis drei Wochen. Sollte eine Diagnostik in der virämischen Phase mittels PCR nicht möglich gewesen sein, sollte bei serologischer Diagnostik immer die Möglichkeit einer serologischen Kreuzreaktivität mit anderen Alphaviren aufgrund der Ähnlichkeit des tri-dimensionalen Epitops bedacht werden. Je nach geographischer Lage sollten Kreuzreaktionen diskutiert werden; in Afrika sind dies vor allem das Semliki Forrest-Virus und das O'nyong-nyong-Virus.

Zu betonen ist, dass insbesondere zu Beginn des Krankheitsverlaufs eine PCR zur Diagnose angestrebt werden sollte. Dies begründet sich in der potenziellen Herausforderung einer präzisen serologischen Interpretation, bedingt durch mögliche Kreuzreaktionen, die eine klare Zuordnung der Diagnose erschweren oder nicht gewährleisten können. Eine genaue Diagnosestellung ist von wesentlicher Bedeutung, insbesondere für die Behandlung in späteren subakuten und chronischen Phasen, in denen Differentialdiagnosen zu anderen rheumatologischen Erkrankungen in Betracht gezogen werden müssen. Daher ist die Gewährleistung eines zuverlässigen Nachweises stets anzustreben.

Tabelle 10: Unterschiede und Merkmale zur Differentialdiagnose von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Gelenkbeschwerden bei ZIKA und Chikungunya

Virus	Gelenk- beschwerden	Verteilungsmuster	Labor	Röntgen- veränderungen	Anamnese	Dauer der Gelenk- beschwerden
ZIKA Virus- Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgien/ Myalgien bei ca. 50 % der Patienten • gelegentlich Arthritiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgien betreffen v.a. Hüft-/Sprung- und Kniegelenke 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-ZIKA IgG Nachweis 		<ul style="list-style-type: none"> • Reiseanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • im Mittel zwei Wochen
Chikungunya Virus- Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis • Tendinitis • Tendovaginitis • Myalgien 	<ul style="list-style-type: none"> • MCP-Gelenke, PIP- Gelenke, Hüfte, Knie, Sprunggelenke • symmetrische Verteilung der Gelenkschwellungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Rheumafaktor (0-57 %), CCP- AK (0-30 %) und vereinzelt ANA • Anti-CHIKV IgM und /oder IgG Antikörper Nachweis 	<ul style="list-style-type: none"> • Erosionen, Gelenkspalt- versmälerungen nach 24 Monaten beschrieben 	<ul style="list-style-type: none"> • Reiseanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Behandlung kaum Besserung
Rheumatoide Arthritis (RA)	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis, Tendinitis, Tendovaginitis 	<ul style="list-style-type: none"> • v. a. MCP-Gelenke, Handgelenke • symmetrische Verteilung der Gelenkschwellungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von CCP-AK und/oder Rheumafaktor bei sero- positiver RA 	<ul style="list-style-type: none"> • Erosionen • gelenknahe Demineralisierung • Gelenkspalt- versmälerung 	<ul style="list-style-type: none"> • Familien- anamnese für entzündliche rheumatische Erkrankungen oft positiv • Morgen- steifigkeit • Gelenk- beschwerden im Verlauf des 	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Behandlung kaum Besserung

Virus	Gelenk- beschwerden	Verteilungsmuster	Labor	Röntgen- veränderungen	Anamnese	Dauer der Gelenk- beschwerden
					Tages tendenziell besser	
Reaktive Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hüft-/Sprung-/Knie- und Schultergelenke in der Regel als Monoarthritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Genmerkmal HLA-B27 in 60 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht erosiv • chronische Verläufe in bis zu 30 %, dann strukturelle Schäden möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Familien- anamnese • vorausgehender gastrointestinal er oder urogenitaler Infekt 	<ul style="list-style-type: none"> • bis zu einem Jahr
Kollagenosen	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgien • Arthritiden • Myositiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritiden und Arthralgien möglich • häufig Hand- /Fingergelenke 	<ul style="list-style-type: none"> • ANA-Nachweis 	<ul style="list-style-type: none"> • selten Erosionen, Gelenkfehlstellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Familien- anamnese • häufig weitere Beschwerden: Hautver- änderungen, Muskel- schwäche, Nierenfunktions- einschränkung, Proteinurie, Erythrozyturie, Dyspnoe, starke Müdigkeit (Fatigue) etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Behandlung kaum Besserung

Virus	Gelenk- beschwerden	Verteilungsmuster	Labor	Röntgen- veränderungen	Anamnese	Dauer der Gelenk- beschwerden
Periphere Spondylarthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis • Spondylarthritis 	<ul style="list-style-type: none"> • v. a. Arthritis der Hand-/Ellenbogen-, Schultergelenke sowie Knie, Sprunggelenke • assoziiert mit axialer Spondylarthritis mit Beteiligung des Achsenskeletts (Spondylarthritis/Sacroiliitis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Genmerkmal HLA-B27 in 90 % 	<ul style="list-style-type: none"> • eher geringer Stellenwert in der Diagnostik, Erosionen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Familienanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Behandlung kaum Besserung
Psoriasisarthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis/Tendinitis/Enthesitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis/Tendinitis der peripheren Gelenke (DIP, PIP- und MCP-Gelenke), Handgelenke, Sprunggelenke, Kniegelenke, • charakteristisch: Daktylitis, Tendinitis 		<ul style="list-style-type: none"> • normale Knochendichte • Kombination osteodestruktiven und osteoproliferativen Veränderungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Familienanamnese • Psoriasis, auch in der Familie 	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Behandlung dauerhafte Arthritiden

3.2.5 Therapie

Synopse

Es gibt keine kausale Therapie im Falle einer Chikungunya Erkrankung. Die systemische symptomatische Therapie mit Adaptation an das klinische Stadium sowie das Screening in Bezug auf einen schweren Verlauf steht hier im Vordergrund.

Hintergrund

Bisher gibt es kein spezifisches antivirales Medikament gegen das Chikungunya-Virus. Die Therapie erfolgt lediglich symptomatisch. Sie beinhaltet fiebersenkende und schmerzlindernde Medikamente, z. B. Paracetamol, Flüssigkeit sowie Bettruhe. Aspirin sowie NSAR sollen aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos gemieden werden, zumindest bis der Ausschluss von Dengue erfolgt ist, so dass eine adäquate Schmerztherapie unter Einbezug von NSAR sicher begonnen werden kann. Die Schmerztherapie sollte adaptiert an eine Schmerzskala (NRS) erfolgen mit beispielsweise folgendem Vorgehen: Paracetamol oder Metamizol, ggf. Tramadol oder Opioide bei NRS 7-10. Insbesondere nach Abklingen der akuten Phase bei persistierenden Gelenkbeschwerden scheint der Einsatz der NSAR sinnvoll zu sein. Relevant ist die Schmerztherapie mittels NSAR nicht zu früh zu beenden, um das Risiko von Rebound-Phänomenen zu reduzieren. Die Anwendung von Kortikosteroiden in der akuten Phase soll aufgrund von anzunehmender verzögerter Virusclearance gemieden werden. Bei neuropathischen Schmerzen kann zusätzlich ein Selektiver-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Oxcarbazepin, Amitriptylin oder Gabapentin eingesetzt werden.

Die Patienten müssten über mögliche Komplikationen, eine potentielle Chronifizierung sowie die Notwendigkeit einer Wiedervorstellung bei Fieberpersistenz über mehrere Tage, Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung oder Schmerzpersistenz trotz Analgetika aufgeklärt werden. Allgemein sollten Patienten zur Meidung von körperlicher Belastung bis zur Bettruhe in Abhängigkeit des klinischen Status sowie einer Reevaluation nach ein bis zwei Wochen aufgefordert werden. Eine Kühlung der Gelenke kann als Linderung empfunden werden. Es ist von großer Wichtigkeit, die Patienten mit einem milderem Verlauf von denen mit einem schweren Verlauf, die eine stationäre Aufnahme benötigen, zu unterscheiden. Letztere Gruppe muss regelmäßig evaluiert werden und sollte bei Zeichen von Komplikationen, z.B. bei einer dekompensierten Organdysfunktion oder Hämorrhagie, engmaschig, ggf. intensivmedizinisch, überwacht werden.

Grundsätzlich basieren Empfehlungen zur medizinischen Therapie nicht auf kontrollierten Studien, sondern auf klinischer Erfahrung. In der subakuten (21 Tage bis 3 Monate) und chronischen Phase (> 3 Monate) der Erkrankung werden NSAR eingesetzt. Bei ungenügender Wirkung kann eine Therapie mit Glukokortikoiden (Prednisolon-Dosis abhängig von der Ausprägung der Klinik: 10-20 mg/Tag, bei sehr schweren Verlauf bis zu 0,5 mg/kg KG über 3 bis 5 Tage mit Reduktion von 5 mg wöchentlich) einen positiven Effekt aufweisen. Bei einer Kombination mit NSAR muss das erhöhte Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen beachtet werden. Hiervon profitieren v. a. Patienten mit nachgewiesenen muskuloskelettalen entzündlichen Veränderungen (Tenosynovitis, Synovitis) und neurologischen Manifestationen. Weiterhin haben ‚Disease-modifying antirheumatic drugs‘ (DMARDs) einen Stellenwert in der Behandlung der persistierenden Gelenkbeschwerden. Auch hier profitieren v. a. Patienten mit nachgewiesenen entzündlichen Veränderungen.

Empfohlen wird, dass die Therapie in der chronischen Phase erst nach einer rheumatologischen Abklärung und dem Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung begonnen wird. In der

differentialdiagnostischen Abklärung ist erschwerend, dass sich das klinische Bild einer rheumatoiden Arthritis und einer Post-Chikungunya-Arthritis ähnelt und auch bei Patienten mit einer Post-Chikungunya-Arthritis in einzelnen Studien bei bis zu 57 % Rheumafaktor und bis zu 30 % CCP-AK beschrieben wurden. In einigen Studien wurde auch eine Verschlechterung einer vorbestehenden rheumatoiden Arthritis nach einer Chikungunya-Infektion berichtet. Tabelle 10 gibt einen Überblick zur Differentialdiagnose der Chikungunya assoziierten Arthritis mit anderen Formen entzündlich rheumatischer Erkrankungen.

Unter den csDMARDs besteht die größte Erfahrung mit dem Einsatz von Methotrexat (MTX). Bei 75 % der Patienten besserte die Therapie mit MTX die Gelenkbeschwerden, jedoch gelang nur in 8 % eine Remission und 9 % sprach nicht auf die Therapie an. MTX scheint v. a. bei den Patienten mit RF/Anti-CCP Antikörper-Positivität effektiv zu sein.

Weiterhin gibt es Daten zum kombinierten Einsatz von MTX und Hydroxychloroquin. Diese Kombination führte in einer indischen Kohorte nach sechs Monaten bei knapp 50 % zur klinischen Besserung. Weiterhin konnte in einer Studie eine Überlegenheit einer kombinierten Therapie aus Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und MTX (plus sechs Wochen Prednisolon) gegenüber Prednisolon-Monotherapie gezeigt werden. Insgesamt gibt es abschließend nach letztem thematischem Review jedoch keinen sicheren Nachweis der Wirksamkeit von Hydroxychloroquin, so dass der Einsatz entsprechend sorgfältig geprüft werden sollte. In Fallberichten konnte nachgewiesen werden, dass TNF-Alpha-Inhibitoren als Alternative zu csDMARDs, wie beispielsweise MTX, eine wirksame Option zur Behandlung von Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle darstellen.

Ergänzend empfehlen wir den Einsatz von Physiotherapie, Ergotherapie und manueller Therapie, die die Mobilität der betroffenen Gelenke nachweislich verbessern und den chronischen Schmerz reduzieren können. Weiterhin wurde für Neuromodulation, Kryotherapie, Elektrotherapie und Entspannungsübungen positive Effekte beschrieben. Patienten mit chronischen Gelenkschmerzen sollten psychosoziale Unterstützung und eine Rehabilitation angeboten bekommen.

3.2.6 Spezielle Situationen

Synopse

Von schweren Folgen oder Komplikationen sind vor allem Vorerkrankte, Kinder, Ältere und Schwangere betroffen. Eine entsprechende Beobachtung, ob Zeichen einer schweren Erkrankung auftreten, sollte erfolgen.

Hintergrund

Schwere Formen der CHIKV-Infektion betreffen am häufigsten Patienten mit Komorbiditäten, zum Beispiel Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz, Alkoholismus, rheumatische Erkrankungen, chronische Anämien und Personen, die Medikamente aus dem Formenkreis der NSAR und/oder hochdosiert entzündungshemmende Medikamente einnehmen sowie besondere Altersgruppen (Kinder < 2 Jahren, Erwachsene > 65 Jahre). Die atypischen Erscheinungsformen sind mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden.

Kinder

Die verschiedenen Symptomatiken gleichen im Kindesalter denen bei Erwachsenen. Lediglich die Häufigkeiten der jeweiligen Symptomatik sind verschieden. So entwickeln Kinder im Vergleich häufiger neurologische, gastrointestinale sowie hämorrhagische Manifestationen. Es kann zu einer

zervikalen, postaurikulären und inguinalen Lymphadenopathie kommen. Atypische Symptome umfassen Enzephalitis, Epilepsie, Neuropathie, Myokarditis/Perikarditis, Arrhythmien, Nephritis, akutes Nierenversagen, Optikusneuritis, Iridozyklitis, Retinitis.

Kinder leiden seltener an Myalgien und Arthralgien. Bei Kindern über dem Säuglingsalter zeigen sich häufiger asymptomatische Verläufe (ca. 40 %) als bei Erwachsenen. Säuglinge entwickeln häufiger als Erwachsene und Kinder > 1 Jahr, ein bis vier Tage nach Fieberbeginn, ein vesicobullöses Exanthem mit anschließender Exfoliation, dass sich von den unteren Extremitäten beginnend bis über den Stamm hinaus ausbreitet und im Mittel nach einer Woche verschwindet. Die daraus entstehenden Läsionen können Hypopigmentierungen hinterlassen, die über Monate bestehen bleiben können.

Schwangerschaft, Entbindung und Stillzeit

Eine CHIKV-Infektion während der Schwangerschaft ist nicht mit teratogenen Wirkungen verbunden, es gibt seltene Berichte über Spontanaborte.

Bei Neugeborenen infizierter Mütter besteht während der Intrapartalperiode das Risiko einer vertikalen Übertragung von etwa 50 %, von denen etwa 90 % zu schweren Formen führen können. Es gibt keine Hinweise darauf, dass ein Kaiserschnitt das Risiko einer Übertragung verändert. Das Virus wird nicht durch Stillen übertragen.

Schwangere Frauen, bei denen der Verdacht auf Chikungunya besteht, sind täglich zu überwachen. Bei Hinweisen auf eine fötale Notlage oder einer Virämie kurz vor Entbindung ist eine stationäre Überwachung erforderlich.

Das Neugeborene ist in den ersten Tagen asymptomatisch, ab dem vierten Tag (3-7 Tage) treten Symptome auf, zu denen Fieber, Schmerzen, Stillverweigerung, Exanthem, exfoliative Dermatitis, Hyperpigmentierung der Haut und Ödeme an den Extremitäten zählen können.

Schwere Formen sind in dieser Altersgruppe häufig, wie das Auftreten neurologischer und hämorrhagischer Komplikationen sowie eine Myokardbeteiligung mit einer hypertrophen Kardiomyopathie, ventrikulären Dysfunktion oder Perikarditis. Zu den neurologischen Erkrankungen, die in dieser Altersgruppe ebenfalls als Schwerezeichen erkannt werden, gehören Meningoenzephalitis, Hirnödeme, intrakranielle Blutungen, Krampfanfälle und Enzephalopathien.

3.2.7 Prävention

Synopse

Mehrere Impfstoffe werden geprüft, aktuell wurden ein attenuierter Lebend-Impfstoff und ein Totimpfstoff (Stand Q2/25) zugelassen.

Aktive Mückenschutzmaßnahmen während des Tages können einen wirksamen Schutz vor der Übertragung von Krankheiten bieten. Erkrankte in *Aedes* spp. Gebieten sollten entsprechend über eine Vektorinfektion aufgeklärt werden.

Hintergrund

Impfung

Schlüsselstrukturen in der Antikörperentwicklung sind das E2/E3 Glykoprotein, das Kapsid und nsP3. Obwohl verschiedene Claden vorliegen und die entsprechende Immunantwort unterschiedlich ist, resultiert daraus trotz dessen ein Serotyp mit entsprechender Kreuzimmunität zwischen den verschiedenen Linien, so dass die Impfstoffplattform entsprechend ausgerichtet ist. Forschung zur Entwicklung eines Chikungunya Impfstoffes bestehen schon seit längerem und einer der erst

entwickelten basierte in den 80iger Jahren auf einem attenuierten Thailandstrain. Es zeigte sich eine gute Immunität, aufgrund der Nebenwirkungen mit Arthralgien wurde hier jedoch keine vollständige Umsetzung erreicht. Aktuell wurde (Stand 2.Q 2025) ein Lebendimpfstoff in der EU und den Vereinigten Staaten mit dem Handelsnamen IXCHIQ® zugelassen sowie der Totimpfstoff Vimkungya®. Der Lebendimpfstoff wurde dahingehend modifiziert, dass eine Virämie bei suffizienter Ausbildung von neutralisierenden Antikörpertitern nicht mehr detektierbar ist. Aktuell handelt es sich hierbei um eine einmalige Impfung mit robuster Immunität 14 Tage nach Impfung. Ob eine Auffrischimpfung notwendig ist, ist aktuell noch Gegenstand der Forschung. Ebenso ist dies für den Totimpfstoff noch nicht bekannt. Insgesamt zeigt sich eine gute Serokonversionsrate in den ersten vier Wochen nach Impfung. Der Zeitpunkt der Markteinführung des Impfstoffs für den Totimpfstoff in Deutschland ist aktuell noch unklar, wird aber voraussichtlich im 3. Quartal 2025 erwartet. Aktuell gibt es noch keine offiziellen Empfehlungen in Deutschland hinsichtlich der Impfindikation, diese werden für Q3/2025 erwartet.

Exposition

Chikungunya wird vor allem durch *Aedes* spp. übertragen, hier führend *Ae. aegypti* und *Ae. albopictus*. Es handelt sich dabei um tagaktive Stechmücken mit einem Schwerpunkt auf den frühen und späten Tag. Diese haben ein ähnliches Brut- und Habitatverhalten, sie brüten vor allem in perirurbanen und urbanen Setting und benötigen dafür nur kleine Wassermengen. Relevant in unseren Regionen ist vor allem die Gefährdung durch einen virämischen Patienten, wobei es sich hier meist um Reisende handelt. Bei diesen Patienten sollte auf eine entsprechende Ansteckungsmöglichkeit über Vektoren hingewiesen werden. Kommen kompetente *Aedes* spp. in diesem Gebiet vor, sollte ein konsequenter Mückenschutz umgesetzt werden, z.B. tagsüber Nutzung von Mückennetzen sowie dem Einsatz von Repellentien. Hinsichtlich des spezifischen Vorgehens wird auf das allgemeine Kapitel (siehe Kapitel 2.10) verwiesen.

3.3 West-Nil-Virus

3.3.1 Vorgehen im Verdachtsfall

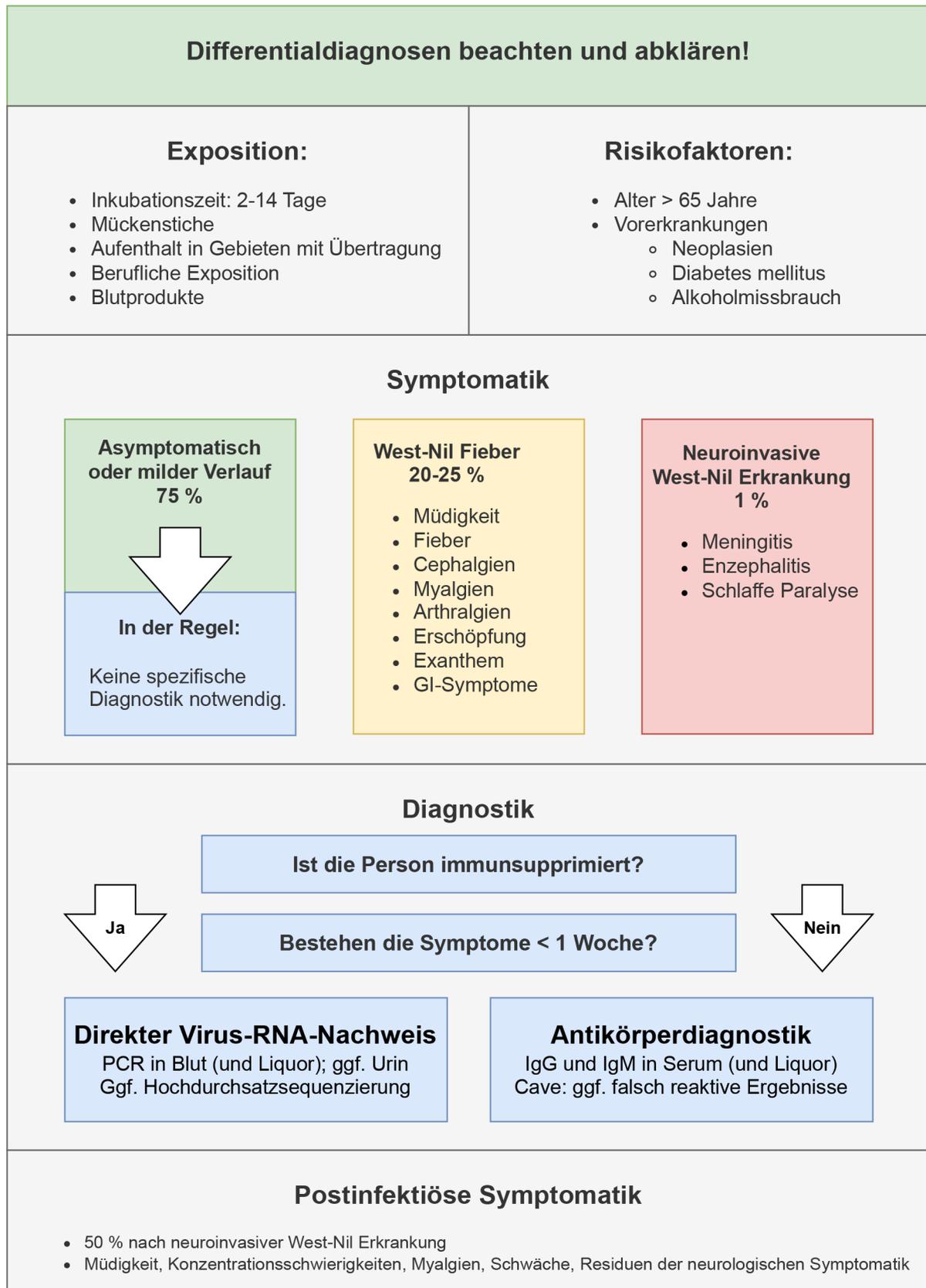


Abbildung 13: Vorgehen bei Verdacht auf West-Nil-Virus

3.3.2 Allgemeine Erregerinformationen

Synopse

Das West-Nil-Virus gehört in die Familie der *Flaviviridae* und wird in den Sommermonaten durch die Gemeine Stechmücke (*Culex pipiens*) übertragen (Abbildung 14). Das Virus ist vorwiegend in Südeuropa endemisch und breitet sich seit 2018 in Deutschland aus.

Hintergrund

Das West-Nil-Virus gehört zum Genus *Flavivirus* der Familie *Flaviviridae*. WNV wird in Europa hauptsächlich durch die Nördliche Hausmücke (*Culex pipiens* Komplex), auch als Gemeine Stechmücke bezeichnet, übertragen. Da das West-Nil-Fieber eine in verschiedenen Regionen der Welt endemisch vorkommende Zoonose ist, sind alle Erdteile in unterschiedlichem Ausmaß betroffen. Sie ist in Europa fast überall in der Nähe des Menschen anzutreffen. 2018 wurde in Deutschland erstmals eine Zirkulation von WNV bei Vögeln und Pferden registriert, seit 2019 sind auch in Deutschland durch Mücken übertragene Erkrankungsfälle beim Menschen registriert.

Die Stechmücken übertragen das Virus im Regelfall zwischen Vögeln, können es aber auch auf den Menschen und andere sog. Endwirte übertragen und fungieren damit als Brückenvektoren. Die Virämie im Menschen und anderen Endwirten ist nicht ausreichend hoch, um das Virus an Stechmücken weitergeben zu können.

Das natürliche Reservoir von West Nil Virus sind Vögel, insbesondere Zugvögel. Greifvögel wie Habichte und Falken erkranken auch an WNV und sind in Zentraleuropa häufig Indikatortiere für eine Viruspräsenz. Des Weiteren können verschiedene Säugetiere (Affen, Pferde, Rinder, Ziegen, Schafe, Rotwild, Büffel, Kamelartige, Schweine, Hunde, Wölfe, Füchse, Bären, Katzen, Fledermäuse, Stinktiere, Eichhörnchen, Hasen und andere Nagetiere), Reptilien (Alligatoren, Schlangen), Amphibien sowie der Mensch infiziert werden.

Über Zugvögel gelangt das West-Nil-Virus aus den Tropen in Gebiete am Mittelmeer und Europa. Häufig betroffen sind Italien, Griechenland, Frankreich und weite Teile des Balkans, weiter nördlich auch Teile von Rumänien, Tschechien, Ungarn, der Slowakei, Österreich, Türkei.

Das Virus stammt ursprünglich aus Afrika und ist mittlerweile auf allen Kontinenten (außer der Antarktis) verbreitet. WNV wurde durch Zugvögel nach Europa eingeschleppt und breitet sich seit einigen Jahren vermehrt in Europa aus, in Südeuropa kann es auch überwintern (externer Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-distribution-human-and-animal-infections-2023>). WNV ist in vielen Ländern in Südeuropa endemisch (z. B. Italien, Frankreich, Spanien, Griechenland) und seit 2018 in Ostdeutschland (vorwiegend in Sachsen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg und Berlin) nachgewiesen worden. Das Vorkommen von WNV-Erkrankungsfällen über mehrere Jahre zeigt an, dass WNV auch in Deutschland überwintert und im Sommer ausreichend günstige klimatische Bedingungen vorfindet. Es ist damit zu rechnen, dass sich WNV weiter in Deutschland und Europa verbreiten wird. WNV wird vor allem in den Sommermonaten übertragen, da die Übertragung von der Stechmücken-Aktivität abhängt.

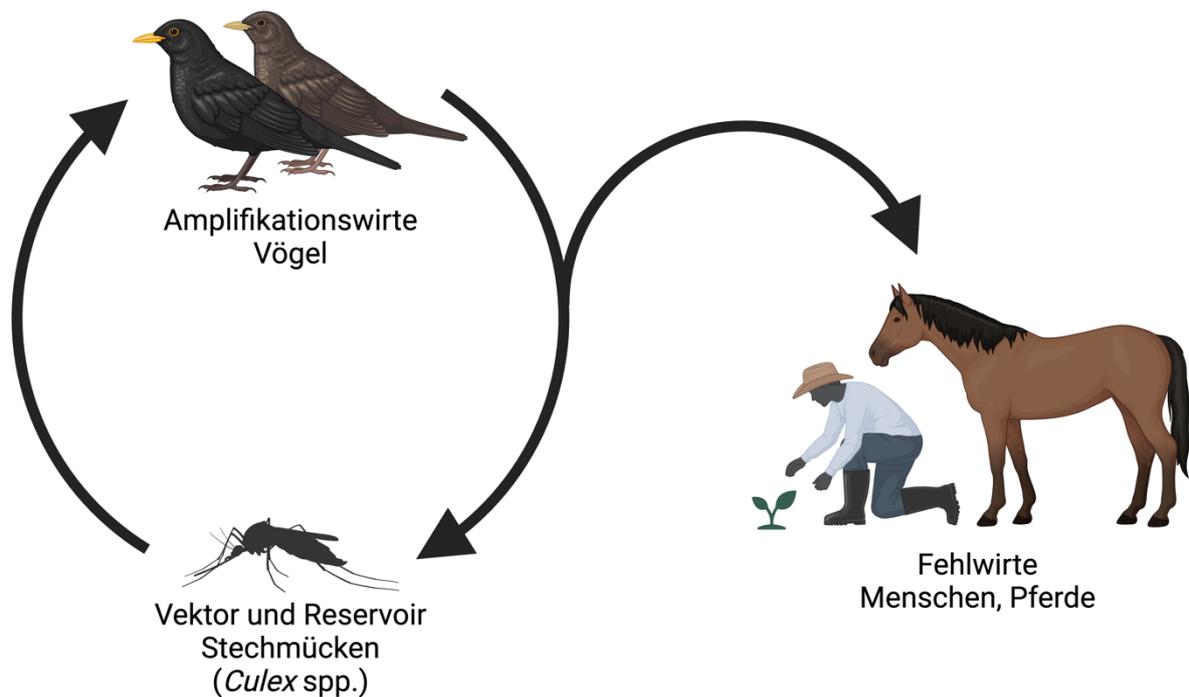


Abbildung 14: Übertragung West-Nil Virus

3.3.3 Klinik

Synopse

In bis zu 80 % verläuft eine West-Nil-Infektion asymptomatisch. Ältere und Immunsupprimierte haben ein besonderes Risiko an einer symptomatischen Form zu erkranken, die sich im Regelfall klinisch als West-Nil-Fieber oder selten neurologisch als die sogenannte West-Nil-neuroinvasive Erkrankung zeigt. Diese kann sich enzephalitisch, meningitisch oder paralytisch manifestieren. In sehr seltenen Fällen sind andere Komplikationen wie Myokarditis, Hepatitis oder eine Uveitis möglich. Die neuroinvasive Form weist eine Letalität von ca. 10 % auf. Bei Überleben stehen vor allem neurologische Folgeerkrankungen im Fokus.

Hintergrund

Infektionen mit WNV verlaufen in bis zu 80 % der Fälle asymptomatisch, während 20-25 % der Infizierten klinische Symptome entwickeln. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis 14 Tage, wobei sie sich bei Immunkompromittierten auf bis zu 21 Tage verlängern kann. Symptomatische Patienten entwickeln meist akutes Fieber, das sog. West-Nil-Fieber. Bei ca. 1 % der mit dem WNV infizierten Individuen entwickelt sich eine neuroinvasive Erkrankungsform (West Nile Neuroinvasive Disease, WNND), die in ca. 10 % tödlich verläuft. Das Risiko einer WNND steigt im Alter auf bis zu zwei Prozent an. Das deutlich erhöhte Risiko für neuroinvasive Verläufe bei Menschen in hohem Lebensalter könnte nach neueren Erkenntnissen unter anderem, ähnlich wie bei COVID-19, an dem häufigeren Auftreten von Autoantikörpern gegen Typ-I-Interferon in dieser Altersgruppe liegen. Auch Patienten mit chronischen Erkrankungen und Immundefizienz, insbesondere unter Therapie mit B-Zell-depletierenden anti-CD20 Antikörpern, haben ein erhöhtes Risiko für WNND. Das Risiko für eine WNND wird seitens RKI mit 5-10 % angegeben, wobei die Mortalitätsrate hier auf bis zu 17 % (EDCD)

ansteigen kann. Dies betrifft besonders den beruflichen Einsatz älterer Mitarbeiter, kardiovaskuläre Vorerkrankung, Immunsuppression, Bluterkrankungen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankung, Alkoholmissbrauch, genetische Erkrankung, sowie Hirntumore.

In seltenen Fällen wurden bei WNV-Patienten andere klinische Erscheinungsbilder wie Arrhythmien, Myokarditis, Rhabdomyolyse, Hepatitiden, Orchitis, Uveitis, Optikusneuritis, Ileus sowie Pankreatitis beschrieben. Ebenso wurde in Einzelfällen ein West-Nil-Virus assoziiertes GBS beschrieben. Bezüglich der weiteren klinischen Kriterien eines GBS und des Managements sei an dieser Stelle auf die AWMF-Leitlinien „Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie “Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms im Kindes- und Jugendalter“ der Gesellschaft für Neuropädiatrie verwiesen.

Akute Erkrankungsbilder:

West-Nil-Fieber

Das West-Nil-Fieber ist das vorherrschende klinische Erkrankungsbild und ist charakterisiert durch einen abrupten Erkrankungsbeginn mit variabler Intensität folgender Symptome in absteigender Häufigkeit:

- Müdigkeit,
- mildes bis hohes Fieber und Schüttelfrost,
- Cephalgie,
- Myalgien und Schwäche,
- Arthralgien,
- unspezifisches, makulopapulöses, am Stamm und an den Gliedmaßen betontes, jedoch Handflächen und Fußsohlen aussparendes, nicht juckendes Exanthem (in ca. 50 % der Fälle),
- Gastrointestinale Symptome (Übelkeit bis Erbrechen, Diarrhö),
- Photophobie.

Die meisten dieser Symptome klingen innerhalb eines Monats wieder vollständig ab. Müdigkeit und Schwäche können jedoch bis zu mehrere Monate nach der Infektion anhalten.

Neuroinvasive West-Nil (WNND) Formen

Das Risiko einer WNND steigt mit zunehmendem Alter an. Bei Patienten über 65 Jahren beträgt das Risiko eins zu 50 Erkrankten. Weitere Risikofaktoren stellen Vorerkrankungen mit Neoplasien, Diabetes mellitus oder Alkoholmissbrauch dar. Nach Eintritt in das zentrale Nervensystem (ZNS) führt WNV durch den Befall von verschiedenen Zelltypen wie Neuronen, Astrozyten und Mikroglia zu Pyknose, Apoptose, Neuronophagie, Nekrosen und Entzündungsreaktionen. Während fast alle Hirnregionen davon betroffen sein können, betrifft es am häufigsten den Hirnstamm (v. a. Medulla und Pons), die Basalganglien, den Thalamus und das Cerebellum. Dies kann sich konsekutiv in folgenden klinischen Erkrankungsbildern äußern, deren Übergang der Symptomatik klinisch nicht immer ganz klar abgrenzbar ist:

- *West-Nil-Meningitis*
 - Das klinische Bild der West-Nil-Meningitis ist von dem anderer viraler Meningitiden klinisch nicht zu unterscheiden und ist gekennzeichnet durch ein plötzliches Auftreten von Fieber, Kopfschmerzen und klinischen Zeichen einer Meningitis. Es tritt geschätzt in ca. 40 % der WNND-Fälle auf und ist in unter ein Prozent der Fälle tödlich. Langzeitfolgen/Symptome wie Müdigkeit und Schwäche treten häufiger und länger als beim West-Nil-Fieber auf.
- *West-Nil-Enzephalitis*

- Das klinische Erscheinungsbild reicht je nach Schweregrad der jeweils betroffenen Regionen von einem milden selbstlimitierenden Verwirrheitszustand über eine schwere Enzephalopathie bis zum Koma und Tod. Patienten präsentieren sich hierbei mit einer Vielzahl von neurologischen Symptomen, darunter Krampfanfälle, Veränderungen des Bewusstheitszustandes, fokal neurologische Ausfälle und Bewegungsstörungen (Myoklonien, v. a. obere Extremitäten und Gesichtsbereich, parkinsonähnliches Bild, Tremor, posturale Instabilität, zerebellare Ataxie). Es tritt geschätzt in ca. 55-60 % der WNNF-Fälle auf und führt in ca. 20 % der Fälle zum Tod.
- *West-Nil-assoziierte Paralyse*
 - Ein Befall der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark im Zusammenhang mit einer akuten WNV-Infektion führt zum Erkrankungsbild der West-Nil-assoziierten schlaffen Paralyse und tritt bei bis zu 17,5 % der Patienten mit neuroinvasiver Erkrankung auf. Klinisch wird eine akute asymmetrische Schwäche und Areflexie ohne Beteiligung von sensorischen Anomalien beobachtet, welche sich in einem Poliomyelitis-ähnlichen Syndrom äußert.

Postinfektiöse Symptomaten:

Patienten mit einem unkomplizierten West-Nil-Fieber Verlauf genesen in der Regel vollständig. Symptome wie Müdigkeit (ca. 40 %), Konzentrationsschwierigkeiten (ca. 10 %), Myalgien (ca. 10 %) oder Schwäche (ca. 10-25 % der Fälle) können jedoch bis zu mehrere Monate nach Symptombeginn anhalten. Zusätzlich können im postinfektiösen Verlauf schwere depressive Episoden auftreten. Patienten, die die neuroinvasiven Formen überleben, entwickeln in über 50 % der Fälle über Monate bis Jahre anhaltende Symptomaten wie Müdigkeit (ca. 75 %), Gedächtnisprobleme/-verlust (25-50 %), Konzentrationsschwierigkeiten (ca. 50 %), Myalgien (ca. 50%), Schwäche (ca. 50 %), Depression und Angstzustände (ca. 40 %). Vereinzelt Fälle mit anhaltendem Tremor und einem parkinsonähnlichen Bild wurden berichtet.

3.3.4 Diagnostik

Synopse

Relevant bei WNV und WNNF ist eine zügige Diagnostik, hierbei müssen vor allem andere infektionsmedizinische Differentialdiagnosen als auch neurologische Autoimmunerkrankungen ausgeschlossen werden. Im Vordergrund steht die Liquordiagnostik mit Nachweis einer lymphozytären Pleozytose oder RNA-Nachweis im Liquor. Ein verlängerter Nachweis kann mittels Urin-PCR erfolgen. Bildmorphologisch gibt es keinen pathognomonischen Hinweis. Nachrangig sollte eine serologische Diagnostik durchgeführt werden.

Hintergrund

Klinische Diagnostik

In der klinischen Diagnostik einer möglichen WNV-Infektion steht besonders der Ausschluss anderer Ursachen für die Symptome (Fieber anderer Ursachen, andere Ursachen einer Meningoenzephalitis) im Vordergrund. Neben der allgemeinen Untersuchung und Anamnese sind dabei andere Ursachen von Fieber (z.B. resp. Infektionen, Infektion des Urogenitaltraktes, Neoplasien etc.) und anderen Symptomen abzuklären. Bei neurologischen Symptomen ist die Bildgebung und ein allgemeiner Liquorbefund (Leukozytenzahl, Zytologie, Test auf autochthone Immunglobulinsynthese) besonders

für die Diagnostik der Differenzialdiagnosen (andere Erreger, Autoimmunopathien, Intoxikationen) wichtig. Die Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren (Alter, Vorerkrankungen wie Neoplasien, Diabetes mellitus) und einer möglichen Exposition (Mückenstiche, Aufenthalt in einer Region mit vermehrtem Auftreten von WNV) kann dabei einen Verdacht auf WNV-Infektion bestärken. Klinische Routinelaboruntersuchungen sind bei WNV meistens unspezifisch. Bei WNNND zeigt die Untersuchung des Liquors im Allgemeinen eine lymphozytäre Pleozytose. Die computertomographischen Scans bei Patienten mit WNV-Enzephalitis zeigen in der Regel normale Befunde und ebenso sind cMRT-Untersuchungen häufig unauffällig. In einigen Fällen können bei Patienten mit Enzephalitis leptomeningeale oder periventrikuläre Signalanomalien festgestellt werden. Auch veränderte Signalintensitäten sind in den Basalganglien, im Thalamus und im Hirnstamm und bei Patienten mit Myelitis beschrieben worden.

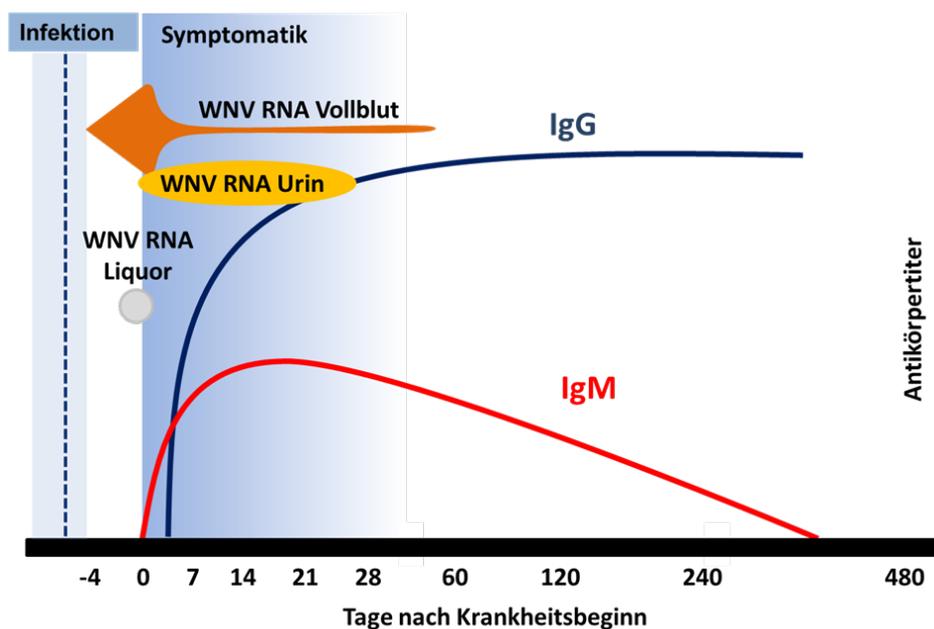


Abbildung 15: Labordiagnostik West-Nil Virus. Offengeld R et al. (2022)

Die spezifische laborbasierte WNV-Diagnostik basiert im Wesentlichen auf zwei Ansätzen, die je nach Symptombeginn und möglicher Grunderkrankung das Mittel der ersten Wahl sind:

- direkter Nachweis von WNV und
- der Nachweis von Antikörpern gegen WNV.

Ein sicherer Ausschluss einer West-Nil-Virus-Infektion ist mit beiden Verfahren leider oft nicht möglich.

In der ersten Krankheitswoche ist eine Nukleinsäure-Amplifikations-Technologie-basierte Diagnostik (in der Regel mittels PCR) möglich, allerdings lässt sich WNV-RNA oft nur kurz (ca. drei bis sieben Tage nach Symptombeginn) im Blut oder bei einer WNNND auch im Liquor nachweisen. Um die WNV-Infektion zu sichern, kann eine PCR-Untersuchung des Urins ebenso sinnvoll sein. Da WNV-RNA im Urin oft länger nachweisbar bleibt, kann mittels Urinuntersuchung selbst bei über einer Woche zurückliegendem Infektionszeitpunkt oft noch die Diagnose gesichert werden.

Der direkte Virusnachweis mittels PCR im Liquor, Blut oder Urin beweist das Vorliegen einer WNV-Infektion. Die WNV-PCR Testung ist besonders bei schwereren Verlaufsformen mit ZNS-Beteiligung und Hospitalisierung sinnvoll. Bei Personen unter Immunsuppression ist eine PCR auch weit über die

erste Krankheitswoche heraus sinnvoll, weil bei fehlender Virusclearance persistierende Infektionen in diesem Personenkollektiv vorkommen.

Neben der spezifischen Diagnostik mittels PCR ist eine Diagnose auch über den Abgleich von Sequenzen nach Hochdurchsatzsequenzierung (HTS), früher 'Next Generation Sequencing' (NGS), möglich. Aktuell ist Sensitivität und Verfügbarkeit aber noch nicht ausreichend gegeben, so dass der Einsatz in der Routinediagnostik bisher nicht etabliert ist und Einzelfällen vorbehalten ist.

Bei mildereren Verläufen sollte eine PCR-Testung mit Berücksichtigung des Symptombeginns kritisch abgewogen werden.

Ab dem fünften bis siebten Tag nach Symptombeginn ist der Nachweis von WNV-spezifischen Antikörpern (IgM und IgG) im Serum meistens das bessere Testverfahren. Hierfür stehen sowohl ELISA, IFT und auch Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) Systeme zu Verfügung.

Bei der Antikörper-basierten Diagnostik treten gelegentlich falsch reaktive Ergebnisse auf, weil durch Impfung oder Infektion eine serologische Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren (zum Beispiel Frühsommer-Meningoenzephalitis, Japanisches-Enzephalitis-Virus, Denguevirus, Gelbfiebervirus) vorkommen kann. Der Nachweis von WNV-IgM und einer späteren WNV-IgG-Serokonversion oder ein signifikanter Antikörpertiter-Anstieg in Serumpaaren mit ca. zwei bis vier Wochen Abstand können dabei eine WNV-Verdachtsdiagnose erhärten bzw. bestätigen. Der Nachweis von IgM tritt ca. ab dem vierten Tag auf, das IgG nach ca. acht Tagen. Ein WNV-IgM Titer kann persistieren und länger als ein Jahr nachweisbar bleiben.

Neben der Testung von Antikörpern im Serum ist auch eine Antikörpertestung im Liquor möglich, ein Nachweis von IgM bei intakter Blut-Hirn-Schranke deutet auf eine Infektion des zentralen Nervensystems hin. WNV-IgM im Liquor tritt ab dem zweiten bis achten Tag nach Auftreten der neurologischen Symptome auf.

Grundsätzlich ist zur Sicherung der Antikörperdiagnostik auch ein Virus-Neutralisationstest (VNT) geeignet und dieser gilt weiterhin als ein Goldstandard in der WNV-Serologie. Allerdings kann der VNT aufgrund der technischen Voraussetzungen (Verfügbarkeit von aktuellen Virusisolaten und Laboren der Sicherheitsstufe 3) und der Untersuchungsdauer in der Regel nicht als verfügbare Routinediagnostik angesehen werden. Ein VNT sollte jedoch zur weiteren Abklärung und Absicherung unklarer Antikörperbefunde eingesetzt werden.

Besondere Vorsicht bzw. Einschränkungen gibt es bei Personen mit Störungen der Immunantwort, da hier eine ausbleibende Serokonversion eine Infektion mit WNV nicht ausschließt. Auch bei Personen nach Erhalt von Blutprodukten, besonders nach Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIGs), ist die Serologie manchmal falsch reaktiv, da IVIG-Präparate aufgrund erhöhter Antikörperprävalenz in den Herkunftsländern der Spender regelhaft auch WNV-Antikörper in geringer Konzentration enthalten können.

3.3.5 Therapie

Synopse

Es gibt keine kausale Therapie einer West-Nil-Infektion. Relevant ist hier die frühzeitige Diagnose der klinisch Erkrankten, um Komplikationen frühzeitig intensivmedizinisch symptomatisch zu therapieren. Zur Reduktion von Folgeerkrankungen wird je nach Erkrankungsmuster eine frühzeitige Rehabilitation empfohlen.

Hintergrund

Allgemeine Therapieüberlegungen und Risikostratifizierung

Eine spezifische Therapie für die WNV-Erkrankungen existiert nicht, weder für die Myelitis noch für die Enzephalitis. Es gibt Beschreibungen von erfolgreichen Einzelfällen einer Behandlung mit Immunglobulinen und mit antiviralen Medikamenten, jedoch können diese nicht generell empfohlen werden. Klinisch werden betroffene Patienten zumeist verspätet vorgestellt und somit verzögert sich die Diagnosestellung. Bei der Feststellung einer WNND besteht der Schwerpunkt in der Vermeidung von sekundären Hirnschäden, deshalb ist die symptomatische Therapie zur Verhinderung oder Behandlung von Komplikationen, z.B. von Pneumonien, die bei Enzephalitiden typisch sind, entscheidend im klinischen Management dieser Erkrankung.

Management von Komplikationen und Folgezuständen

Die Rehabilitation ist bei WNND entscheidend. Hier können neben fokal neurologischen Beschwerden, wie Lähmungen, Sensibilitätsstörungen und Hirnnervenausfällen auch neuropsychologische Defizite vorhanden sein, die unbedingt einer neurologischen Rehabilitation zugeführt werden müssen.

3.3.6 Spezielle Situationen

Synopse

Bei Kindern ist die meningitische Form prädominant. Blutspender sind 28 Tage nach Verlassen eines Gebiets mit fortlaufender Transmission des WNV auf den Menschen von der Blutspende ausgeschlossen. Bei direktem oder indirektem Erregernachweis besteht eine Meldepflicht nach IfSG und Transfusionsgesetz.

Hintergrund

Besondere Personengruppen

Pädiatrische Patienten entwickeln ebenfalls alle oben genannten Erkrankungsbilder, wobei bei dieser Altersgruppe das West-Nil-Fieber und bei WNND die Meningitis dominant ist. Entsprechend muss in Deutschland WNV als ursächlicher Erreger von pädiatrischen Meningitiden und Enzephalitiden auch ohne Reiseanamnese in Betracht gezogen werden und im diagnostischen Algorithmus enthalten sein. Aktuell ist wissenschaftlich noch nicht sicher geklärt, weshalb Kinder schwerer erkranken; teilweise sind primäre Immundefekte im Interferon (IFN)-Pathway beschrieben, so dass hier weitere Forschung notwendig ist.

Bisherige Daten deuten nicht auf eine signifikant höhere Pathogenität oder Teratogenität bei Infektionen in der Schwangerschaft hin.

Da eine hohe WNV-Viruslast in einem infizierten Vogel vorhanden sein kann, sind Personen, die in folgenden Arbeitsbereichen arbeiten, einem erhöhten Risiko ausgesetzt: Tierpathologien, Tierhandel, Tierpflege, Tierarztpraxen, Versuchstierhaltung, Vogelzucht, Geflügelzucht, Zoologische Gärten, Ornithologen, Zollbeamte, so dass hier eine Berufsanamnese immer entsprechend durchgeführt werden sollte.

Biosicherheit

Das West-Nil-Virus wird bei Kultivierung der Risikogruppe 3 zugeordnet und sollte nur in Laboren der Biosicherheitsstufe 3 (BSL 3) gehandhabt werden sofern eine Anzucht durchgeführt werden soll.

Meldepflicht nach IfSG und TFG

Für das West-Nil-Virus besteht seit dem Jahr 2016 nach §7 Abs. 1 IfSG eine Meldepflicht für den direkten oder indirekten Erregernachweis an das Gesundheitsamt. Diese erfolgt in akuten Fällen namentlich. Ebenso besteht nach § 22 Transfusionsgesetz eine Meldepflicht an das RKI.

Übermittlung nach IfSG

Das Gesundheitsamt übermittelt gemäß § 11 Abs. 1 IfSG an die zuständige Landesbehörde nur Erkrankungs- oder Todesfälle und Erregernachweise, die der Falldefinition gemäß § 11 Abs. 2 IfSG entsprechen.

West-Nil-Fieber-Virus als Berufskrankheit

Im Merkblatt zu der Berufskrankheit Nr. 3104 der Anlage zur BKV „Tropenkrankheiten, Fleckfieber“ wird West-Nil-Virus-Fieber unter der laufenden Nummer 35 gelistet. Unter der BK-Nr. 3104 werden diejenigen Infektionen und deren Krankheitsbilder erfasst, die ausschließlich oder vorwiegend in den Tropen erworben werden können. Für den begründeten Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit ist das Vorkommen des jeweiligen Erregers am Arbeits- oder Aufenthaltsort des Auslandseinsatzes maßgebend.

Eine berufliche Gefährdung besteht somit v.a. für: Tierkontakte sowie die Übertragung von Mücken bei In- und Auslandsreisen in endemische Gebiete. Beispielhaft seien hier genannt: Veterinäre, tiermedizinische Assistenz, Tierpfleger, Tierwirte (Pferd-, Hund-, Schaf- etc.), Landwirte, Jäger/Revierjäger, Falkner, Aufsichtsbeamte auf nationaler/internationaler Ebene, Landwirte, Gartenpflege, Labortätigkeiten etc.

Blutspende

Das WNV kann durch nicht virusinaktivierte Blutprodukte übertragen werden und zum Teil schwerwiegende Erkrankungen auslösen. Die EU-Direktive 2004/33/EG sieht vor, dass potenzielle Blutspender 28 Tage nach Verlassen eines Gebiets mit fortlaufender Transmission des WNV auf Menschen von der Spende zurückgestellt oder auf WNV-RNA untersucht werden, wenn aus den Spenden Blutprodukte hergestellt werden, die keinem Verfahren zur Virusinaktivierung unterzogen werden. Dies gilt auch für entsprechende Gebiete in Deutschland (Externer Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/west-nile-virus-infection/surveillance-and-updates/interactive-dashboard>). Das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde ordnete ab 2020 die Rückstellung von Spendewilligen bzw. die Testung auf WNV-RNA zwischen dem 1. Juni und dem 30. November an. WNV-Infektionen bei Blut spendenden Personen sind sowohl nach Infektionsschutzgesetz als auch nach § 22 Transfusionsgesetz an das RKI meldepflichtig.

3.3.7 Prävention

Synopse

Es steht aktuell kein WNV-Impfstoff in der Humanmedizin zur Verfügung. Zur Vermeidung einer WNV-Infektion sollte das Risiko von Mückenstichen minimiert werden.

Hintergrund

Impfung:

In der Humanmedizin ist kein Impfstoff zugelassen. In der Veterinärmedizin ist ein Impfstoff für Pferde zugelassen.

Exposition:

Da das WNV in einigen Regionen Deutschlands endemisch ist, sollten besonders Personen, welche ein hohes Alter oder Immunschwäche aufweisen, das Risiko von Mückenstichen entsprechend regional minimieren. Zu diesem Zweck sollte an Orten mit bekannter Mückenbelastung das Tragen von langärmeligen Hemden/Blusen und langen Hosen, am Abend der Aufenthalt in geschlossenen oder klimatisierten Räumen, die Anwendung von Repellents und Insektiziden, der Gebrauch von Stechmückennetzen und Fenstergittern berücksichtigt werden. Im Wohnumfeld sollten Mückenbrutplätze möglichst beseitigt werden. Die WNV-Vektoren sind dämmerungsaktiv, d.h. es ist ein besonderer Schutz in der Abenddämmerung erforderlich. Nähere Details sind im Allgemeinen Teil (siehe Kapitel 2.10) aufgeführt.

3.4 Zika - Virus

3.4.1 Vorgehen im Verdachtsfall

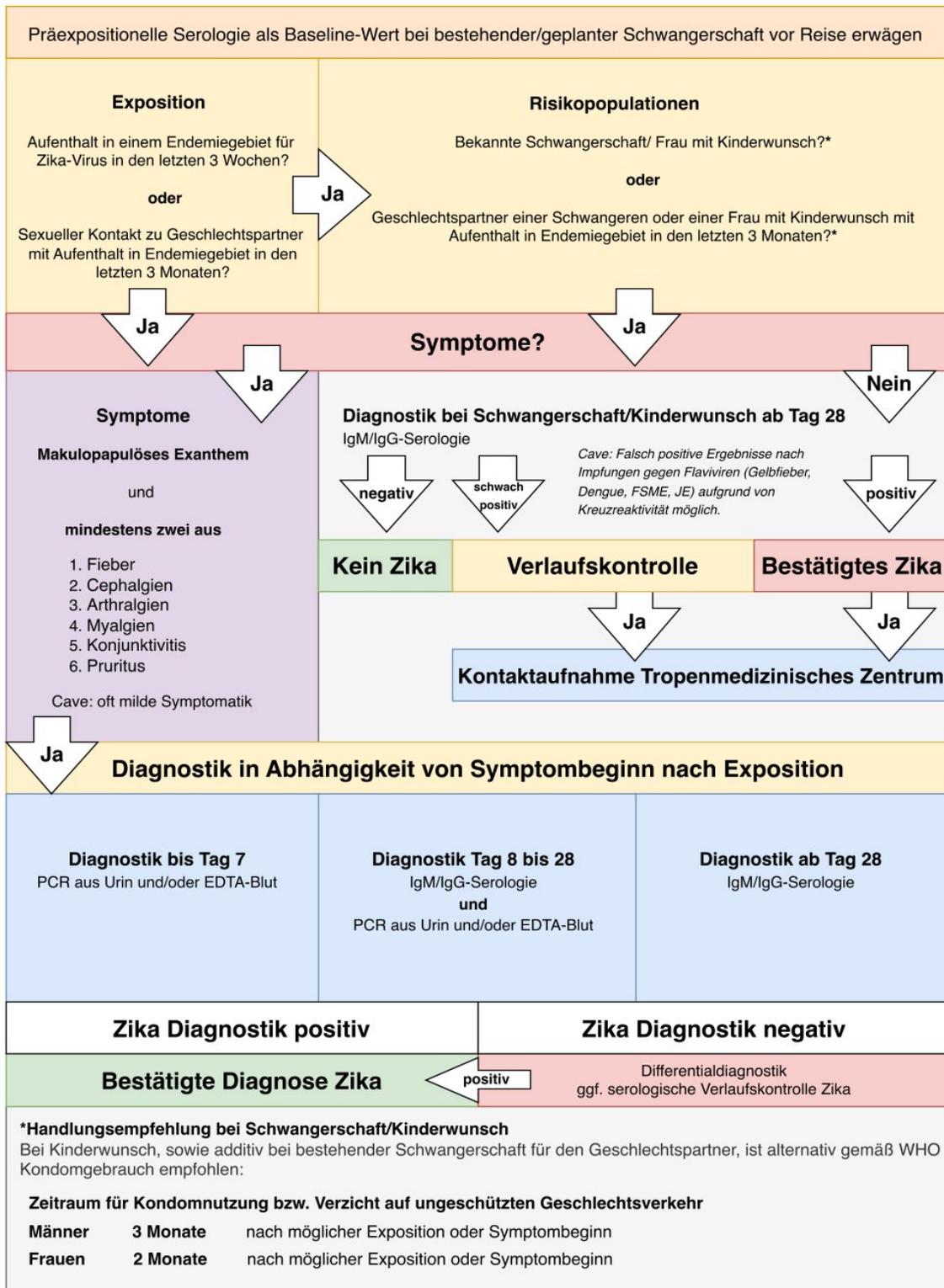


Abbildung 16: Vorgehen bei Verdacht auf Zika.

3.4.2 Allgemeine Erregerinformationen

Synopse

Die Zikavirus Erkrankung wird durch das Zikavirus aus der Familie der Flaviviren verursacht. Zikavirus kommt endemisch bzw. epidemisch in allen tropischen und subtropischen Regionen vor. Das Virus wird durch Stechmücken der Gattung *Aedes* spp. übertragen, insbesondere durch die Gelbfiebermücke *Ae. aegypti*. Zudem finden sexuelle und vertikale Transmissionen statt. Seit dem Ende der Epidemie in Südamerika von 2015-2017 werden global weniger Infektionen erfasst.

Hintergrund

Erreger und Übertragung

Der Erreger der Zikavirus Erkrankung (Synonym: Zika-Fieber) ist das Zika-Virus, ein behülltes, positivsträngiges Einzelstrang-RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren. Es wird zwischen einer afrikanischen und einer asiatischen Viruslinie unterschieden. Die Inkubationszeit liegt in der Regel bei 3 bis 12 Tagen. Eine Infektion mit dem Zika-Virus führt vermutlich zu einer lebenslangen Immunität.

Die Zikavirus Erkrankung wird primär über verschiedene tagaktive Stechmückenarten der Gattung *Aedes* spp. übertragen, insbesondere durch die Gelbfiebermücke *Ae. aegypti*. Dabei zirkuliert das Virus in den tropischen und subtropischen Regionen aller Kontinente in zoonotischen Transmissionszyklen zwischen Primaten und kann auch auf bzw. zwischen Menschen übertragen werden. Die extrinsische Inkubationszeit in der Stechmücke ist von der Umgebungstemperatur abhängig. Eine direkte Mensch-zu-Mensch Übertragung ist durch Sexualkontakte möglich. Bei der sexuellen Übertragbarkeit durch Körperflüssigkeiten sind unterschiedlich lange Zeiträume zu beachten (siehe Kapitel 3.4.6.). In der Samenflüssigkeit werden infektiöse Viren selten länger als 30 Tage nach Infektion ausgeschieden, der Nachweis viraler RNA kann jedoch über deutlich längere Zeiträume erfolgen. Die Übertragbarkeit über Urin und Speichel ist unklar. Eine Übertragung des Zikavirus durch Bluttransfusionen ist möglich. Zikaviren können von infizierten schwangeren Frauen diaplazentar sowie perinatal auf das ungeborene Kind, sowie bei peri- und postnatalen Infektionen der Mutter möglicherweise auch durch Muttermilch übertragen werden (siehe Kapitel 3.4.6.).

Geographische Verbreitung und Epidemiologie

Das Zikavirus kommt in den subtropischen und tropischen Endemiegebieten aller Kontinente vor. Nach Einschleppung der asiatischen Zika-Viruslinie nach Mikronesien und Französisch-Polynesien kam es in den Jahren 2015-2017 zu einer größeren Epidemie in Mittel- und Südamerika sowie der Karibik. In diesem Rahmen wurde gehäuft das Auftreten eines GBS beschrieben sowie von einem Anstieg von Mikrozephalie-Fällen berichtet, so dass die WHO von Februar bis November 2016 eine Gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite (PHEIC, 'Public Health Emergency of International Concern') erklärte. Im Jahr 2016 wurden etwa 500.000 Infektionen mit dem Zika-Virus gemeldet. Aufgrund der i. d. R. milden Symptomatik wird von einer Untererfassung der Fälle ausgegangen. Serologische Untersuchungen in Brasilien wiesen auf eine Durchseuchungsrate von bis zu 60 % hin. Seit dem Jahr 2017 kam es zu einer Abnahme der Transmission in Südamerika. Es werden jedoch weiterhin Fälle von Zikavirus Erkrankung aus Asien, Afrika und Südamerika gemeldet. In Frankreich fanden 2019 drei autochthone Transmissionen im Departement Var (Provence-Alpes-Côte d'Azur) statt, welche die ersten gemeldeten autochthonen, vektorübertragenen Fälle von Zikaviruserkrankungen in der EU/EEA waren. Durch die WHO wurden zeitweise verschiedene Kategorien zur Erfassung des Risikos einer Übertragung in einem geographischen Gebiet eingeführt,

u. a. Zika-Virus-Ausbruchsgebiete und Zika-Virus-Übertragungsgebiete. Diese Klassifikation wurde mittlerweile wieder verlassen. Die Übertragung des Zika-Virus liegt global auf einem niedrigen Niveau, jedoch kann eine individuelle Exposition bei Reise nicht ausgeschlossen werden, so dass eine medizinische Reiseberatung empfohlen wird (siehe Kapitel 3.4.6.). Eine Liste der Länder mit Übertragungsrisiko lässt sich über das Auswärtige Amt auffinden, welches gemeinsam mit der DTG ein Merkblatt zu Zikavirus Erkrankung veröffentlichte (externer Link: https://dtg.org/images/Startseite-Download-Box/Merkblatt_Zika.pdf).

Zikavirus Erkrankung in Deutschland

Das Zikavirus ist in Deutschland nicht endemisch. Seit 2016 besteht eine gesetzliche Meldepflicht, jedoch wird aufgrund der überwiegend asymptomatischen Verläufe von einer Untererfassung bei Reiserückkehrern ausgegangen. Nach Abklingen der Epidemie in Südamerika zeigten sich auch die nach Deutschland importierten Fallzahlen rückläufig. Laut Onlineabfrage der Meldedaten nach dem IfSG beim RKI wurden 222 Infektionen in 2016, 68 Infektionen in 2017, 11 Infektionen in 2019, 6 Infektionen in 2020, 2 Infektionen in 2021, 10 Infektionen in 2022 sowie 16 Infektionen in 2023 erfasst. Alle bisher bekannten Fälle von Zikavirus Erkrankung in Deutschland wurden aus Endemiegebieten importiert. Eine autochthone Transmission des Zikavirus in Deutschland über Stechmücken ist nicht beschrieben. Aufgrund der Ausbreitung von bekannten (*Ae. aegypti*) und potenziellen Vektoren (u.a. *Ae. albopictus*) in Europa ist eine Übertragung von Zikaviren von einem Erkrankten auf andere Personen in Deutschland durch Stechmücken zwar sehr unwahrscheinlich, jedoch bei ausreichenden Temperaturen in den Sommermonaten möglich.

3.4.3 Klinik

Synopse

Der Verlauf einer Zikavirusinfektion ist meist asymptomatisch oder milde und kann an eine Dengue-Infektion erinnern. Charakteristische Symptome sind ein makulopapulöses Exanthem, Fieber, Konjunktivitis sowie Cephalgien, Myalgien und Arthralgien. In seltenen Fällen kann ein Guillain-Barré-Syndrom ausgelöst werden. Von besonderer Bedeutung ist das kongenitale Zikavirus-Syndrom, welches insbesondere mit einer Mikrozephalie, aber auch neurologischen Entwicklungsstörungen einhergehen kann.

Hintergrund

Die Zikavirus Erkrankung ist eine selbstlimitierende fieberhafte Erkrankung von ca. drei bis sechs Tagen Dauer. Nur bei etwa 20 % der Patienten besteht eine Symptomatik, die Mehrheit der Infektionen zeigt sich oligosymptomatisch oder asymptomatisch (80 %). Schwere Verläufe sind selten (<1 %). Todesfälle wurden ausschließlich bei multimorbiden und immunsupprimierten Patienten beschrieben, die Fallsterblichkeit liegt bei weniger als 0,01 %. Klinisch lässt sich die Zikavirus Erkrankung initial nur schwer von Dengue oder Chikungunya abgrenzen.

Zu den häufigen Symptomen der Zikavirus Erkrankung gehören:

- ein plötzlich auftretendes makulopapulöses und pruriginöses Exanthem mit cephalocaudaler Ausbreitung,
- niedriges Fieber über wenige Tage,
- eine nicht eitrig Konjunktivitis (in 50-90 % der Fälle),
- moderate Kopfschmerzen,

- leichte bis moderate Arthralgien der Hände und Füße,
- Myalgie sowie
- Asthenie.

Über seltene Symptome wie retro-orbitale Schmerzen, Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Hämatospermie wurde berichtet. Die Symptome sind in der Regel innerhalb von 7 Tagen vollständig regredient. Arthralgien können bis zu einem Monat nach Ausbruch der Krankheit auftreten. Diese sind jedoch nicht so intensiv wie bei Chikungunya und weisen nicht die für Chikungunya charakteristische Chronizität auf. Eine generalisierte Lymphadenopathie oder Halsschmerzen werden selten beobachtet. Seit der Epidemie 2013-2014 in Französisch-Polynesien durch die asiatische Viruslinie gibt es Berichte über mit dem Zikavirus infizierte Patienten, die ca. vier bis zehn Tage nach Symptombeginn am Guillain-Barré-Syndrom erkrankten. Einige der Patienten entwickelten weitere neurologische Komplikationen, beispielsweise Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Parästhesien, Gesichtslähmung und Myelitis. Ferner wurden als schwere Komplikationen der Zikavirus Erkrankung auch eine thrombozytopenische Purpura, Myokarditis sowie okuläre Manifestationen (hypertensive Iridocyclitis, unilaterale akute Makulopathie, bilaterale posteriore Uveitis, chorioretinale Narben) beschrieben.



Abbildung 17: Exanthem bei einem Patienten mit Zikavirus Erkrankung.

Makulopapulöses Exanthem am Rücken bei einem Patienten mit Zikavirus Erkrankung.

Quelle: Dr. med. Andrea Vanegas Ramirez, Tropendermatologische Sprechstunde am Bernhard-Nocht Institut für Tropenmedizin, Hamburg



Abbildung 18: Makulopapulöses Exanthem bei Zikavirus Erkrankung.

Makulopapulöses Exanthem am Thorax bei einem Patienten mit Zikavirus Erkrankung.

Quelle: Dr. med. Andrea Vanegas Ramirez, Tropendermatologische Sprechstunde am Bernhard-Nocht Institut für Tropenmedizin, Hamburg

Neurologische Manifestationen und Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Das Zikavirus ist ein neurotropes Virus, das para- und postinfektiös zu neurologischen Symptomen führen kann. In einem systematischen Review von 2021 wurden 197 Patienten mit neurologischer Symptomatik im Zuge einer Zika-Infektion identifiziert. Von diesen waren 180 Patienten an einem GBS erkrankt (91 %). Die Inzidenz des Zika-Virus-assoziierten GBS wird auf etwa 0,2-0,3 auf 100.000 geschätzt. Andere neurologische Symptome in dieser Kohorte waren transverse Myelitis, Enzephalitis, chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, Meningitis und weitere nicht näher definierte neurologische Syndrome. Bei jeder akuten Zika-Infektion und bei neurologischen Anzeichen nach abgeklungener Infektion ist daher eine sorgfältige klinisch-neurologische Untersuchung erforderlich. Die mediane Zeitspanne zwischen akutem Infektionsbeginn und Einsetzen einer neurologischen Symptomatik liegt zwischen 1 und 12 Tagen. Paresen der Extremitäten, sowie Paresen der Gesichtsnerven, sensorische Symptome und herabgesetzte Reflexe/Areflexie sind typische neurologische Befunde. In etwa einem Viertel der Fälle treten Bulbärparesen auf. Etwa 20 % der erwachsenen Patienten mit GBS-Symptomatik im Rahmen von Zika entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Atemstörung und benötigen eine Atemunterstützung. Bei Anzeichen einer progredienten peripher beginnenden Muskelschwäche im Zuge der Infektion ist daher die Überwachung in einer Klinik mit intensivmedizinischen Versorgungsmöglichkeiten aufgrund des Risikos einer respiratorischen Insuffizienz erforderlich. Die Therapie der Zikavirus Erkrankung assoziierten GBS unterscheidet sich nicht von der Therapie eines GBS anderer Ätiologie. Bezüglich der weiteren klinischen Kriterien eines GBS und des Managements sei an dieser Stelle auf die AWMF-Leitlinien „Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie „Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms im Kindes- und Jugendalter“ der Gesellschaft für Neuropädiatrie verwiesen.

Zikavirus Erkrankung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Zikavirus Erkrankung bei Schwangeren verläuft nicht schwerer als in der Allgemeinbevölkerung. Die besondere Bedeutung der Zikavirus Erkrankung bei Schwangeren besteht in der Möglichkeit der vertikalen Transmission auf den Fötus bzw. das Neugeborene und dessen potenzielle Schädigung. Diese kann sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Infektionen der Mutter in allen Trimestern der Schwangerschaft erfolgen. Vermutlich ist das Risiko innerhalb des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft am größten. Das Risiko einer vertikalen Transmission liegt insgesamt bei 20-30 %. Bei Schwangeren tritt in 4-7 % der Fälle ein Abort auf, sowie in 5-14 % der Fälle ein kongenitales Zika-Syndrom. Eine Mikrozephalie wurde bei 4-6 % beschrieben. Bei peri- und postnatalen Infektionen der Mutter wurde das Zikavirus auch in der Muttermilch nachgewiesen und Zikavirus wurde bei gestillten Säuglingen von infizierten Müttern nachgewiesen. Der Nachweis der Übertragbarkeit über die Muttermilch steht jedoch aus. Die möglichen Folgen einer Zikavirus Erkrankung des Säuglings sind unklar. Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage überwiegen jedoch die Vorteile des Stillens, so dass die WHO auch bei mütterlicher Infektion oder Exposition mit dem Zikavirus Stillen empfiehlt.

Konnatale Zika-Erkrankung

Ergebnisse einer großen Registerstudie aus Brasilien zeigen im Rahmen perinataler Zikavirus Erkrankungen eine Frühgeburtlichkeit (ca. 20 %) sowie ein niedriges Geburtsgewicht (36 %). Es bestand eine Mortalität von ca. 12 % bei Kindern mit angeborener Zikavirus Erkrankung bis zu 36 Monate nach der Geburt. Eine perinatale Zikavirus Erkrankung erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Mikrozephalie bei Neugeborenen. Das Vorliegen einer Mikrozephalie bedeutete kein zusätzlich erhöhtes Sterberisiko. Im Zusammenhang mit konnataler Zikavirus Erkrankung sind neben einer Mikrozephalie diverse weitere Folgeschäden beschrieben worden, u. a. Agenesie des Sehnervs, Makula-Läsionen, Hyperexzitabilität (abklingend bis zum dritten Lebensmonat), Hypertonie, gastroösophagealer Reflux, Arthrogypose, Dystrophie, Dysphagie (Beginn zwischen dem zweiten und dritten Lebensmonat), Klumpfuß, Epilepsie und Schwerhörigkeit. Während der neuronalen Migration und Ausbildung des Rückenmarks im ersten und zweiten Trimenon ist die Gefahr einer Fehlbildung durch die zu 80 % asymptomatisch verlaufende Infektion des plazentagängigen, neurotrophen Virus besonders groß. Zu den Folgen gehören u. a. Mikrozephalie, Ventrikulomegalie, diffuse Kalzifizierungen, zerebrale Atrophie, abnorme Gyrierung, neokortikale Hypotrophie/Atrophie und okuläre Anomalien. Nach einer intrauterinen, fetalen Zika-Infektion kann sich auch eine sekundäre Mikrozephalie entwickeln, dabei kann die klinische Krankheitslast sehr stark variieren. Pädiatrische Patienten mit Zika-Virus assoziierten Fehlbildungen haben ein hohes Risiko für neurokognitive Entwicklungsstörungen (frühe Symptome sind u. a. Krampfereignisse, Schluckstörungen und Spastik) und bedürfen frühzeitig einer interdisziplinären, neuropädiatrisch geführten Betreuung. In Europa sind bislang nur Einzelfälle importierter Zika-assoziiertes Mikrozephalie-Fälle bekannt.

3.4.4 Diagnostik

Synopse

Bei Verdacht auf eine akute Zikavirus Erkrankung werden je nach vermutetem Infektionszeitpunkt Serum- und EDTA-Blutproben sowie Urinproben analysiert. Die RT-PCR aus Urin oder EDTA-Blut soll innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn erfolgen. Die Serologie (IgM und IgG) soll bei symptomatischen Patienten von Tag 8 bis 28 zusätzlich eingesetzt werden. Nach Tag 28 soll

ausschließlich die Serologie erfolgen. Asymptomatische Reisende mit Exposition bei Kinderwunsch und Schwangerschaft können ebenfalls getestet werden. Die Interpretation der serologischen Befunde kann erschwert sein, da Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren bzw. Impfungen auftreten können.

Hintergrund

Klinische Diagnostik

Die Zikavirus Erkrankung präsentiert sich initial als unspezifische fieberhafte Infektion, so dass auch weitere relevante Differentialdiagnosen wie Dengue oder Malaria abgeklärt werden müssen. Anamnestisch sind für die Verdachtsdiagnose der Zikavirus Erkrankung der Aufenthalt in einem Endemiegebiet sowie ggf. die aktuelle epidemiologische Lage im Reiseland bedeutsam. Die Inkubationszeit beträgt 3 bis 14 Tage, Zeiträume bis zu maximal drei Wochen sind beschrieben. Der Verlauf der Infektion ist meist asymptomatisch oder milde. Die Verdachtsdiagnose wird molekularbiologisch bzw. serologisch gesichert. Das systematische Vorgehen bei Verdacht auf eine Infektion mit dem Zikavirus wird im Abschnitt 3.4.1 dieses Kapitels zusammengefasst. Nach möglicher Exposition in der Schwangerschaft kann das Auftreten eines kongenitalen Zikavirus-Syndrom mit Mikrozephalie diagnostisch wegweisend sein.

Virologische Diagnostik

Zur Routinediagnostik bei Reiserückkehrern stehen verschiedene, auch kommerziell erhältliche Testverfahren zur Verfügung. In der ersten Woche nach Symptombeginn sollten molekulare Nachweisverfahren aus EDTA-Blut und Urin zum Einsatz kommen. Der Gipfel der ZIKV RNA Konzentration im Blut scheint vor dem ersten Auftreten von Symptomen zu liegen und fällt danach rasch ab. Die Virämie ist in der Regel kurz und überschreitet selten Tag 10 nach Symptombeginn. Der ZIKV RNA Nachweis in Urin kann auch nach Ende der Virämie für bis zu drei bis vier Wochen nach Symptombeginn erfolgreich sein. Das Zikavirus konnte im Kontext von wissenschaftlichen Studien in Samenflüssigkeit bis zu ca. 60 Tage nach Symptombeginn nachgewiesen werden.

Zikavirus kann in der Frühphase der Erkrankung aus Blut, Samenflüssigkeit und Urin in Zellkultur isoliert werden, ist aber an das Vorhandensein von BSL-3 Laborkapazität gekoppelt und demzufolge Speziallaboratorien vorbehalten.

Ab der zweiten Woche nach Erkrankungsbeginn kommen Antikörper-basierte Verfahren zum Nachweis von IgM-/IgG- Antikörpern zum Einsatz. Die IgM- Antikörper persistieren gewöhnlich für bis zu zwölf Wochen. Bei Verwendung serologischer Verfahren ist die Kreuzreaktivität bei den Flaviviren zu beachten. Der Plaque-Reduktion Neutralisationstest (PRNT) gilt weiterhin als Goldstandard zur Differenzierung von Antikörpern gegen Flaviviren, ist aber sehr zeit- und arbeitsaufwendig sowie nur in wenigen Speziallaboratorien verfügbar.

Weitere Diagnostik

Differentialdiagnostik bei Arthralgien

Arthralgien (Gelenkschmerzen ohne Schwellung) treten bei bis zu 50 % der Patienten mit Zikavirus Erkrankung auf. Arthritiden (Gelenkschmerzen mit Gelenkschwellung) werden deutlich seltener beschrieben. Die Gelenkschmerzen und Schwellungen verschwinden meist innerhalb von zwei Wochen (mittlere Dauer: 6,98 Tage, Range von 1-45 Tage) ohne spezifische Therapie.

Gelenkschmerzen bei Zikavirus Erkrankung treten meist an mehreren Gelenken gleichzeitig auf. Hüft-, Knie- und Sprunggelenksbeschwerden werden am häufigsten angegeben und können sich als Mon- aber auch Oligoarthritiden präsentieren. Beobachtet werden auch nicht symmetrische

Fingergelenkschmerzen. Im Gegensatz dazu bestehen Gelenkschmerzen/Schwellungen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen definitionsgemäß länger. Unterschiede und Merkmale zur Differentialdiagnostik von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Gelenkbeschwerden bei Arbovirusinfektionen sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Diagnostik bei Exponierten mit Kinderwunsch

Für Paare mit Kinderwunsch ohne Krankheitssymptome ist ab dem 28. Tag nach Reiserückkehr aus einem Endemiegebiet eine serologische Testung möglich (IgM- und IgG-Nachweis aus Serum). In der Regel handelt es sich hierbei um eine IGeL-Leistung. Als diagnostisches Problem kann eine Kreuzreaktivität gegenüber anderen Flavivirusinfektionen bzw. deren Schutzimpfungen auftreten. Das weitere Vorgehen in diesen Fällen sollte mit dem Diagnostiklabor besprochen werden, im Regelfall wird hier nach 14 Tagen eine Kontrollserologie zur Beurteilung einer Dynamik durchgeführt.

Diagnostik bei Exposition in der Schwangerschaft

Für das diagnostische Vorgehen aus virologischer bzw. gynäkologischer Perspektive bei Verdacht auf bzw. im Anschluss einer Zikadiagnose in der Schwangerschaft wird auf die AWMF S2k-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschafts-relevanter Virusinfektionen“ sowie die „Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zum Thema Zika-Infektion während der Schwangerschaft, Auswirkungen auf den Feten und Empfehlungen zur Überwachung und Diagnostik“ verwiesen.

Vorgehen bei Verdacht auf konnatale Zika-Krankheit

Für das diagnostische Vorgehen bei Mikrozephalie wird auf die AWMF S2k-Leitlinie „Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie“ verwiesen und die dort beschriebenen differentialdiagnostischen Überlegungen bei infektiologischen Ursachen (z. B. TORCH) sollten Berücksichtigung finden.

Die S2k-Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen auch bei Verdacht auf konnatale Zika-Krankheit. Insbesondere bei mikrozephalen Neugeborenen mit Verdacht auf konnatale Zika-Infektion soll folgende Diagnostik beim Neugeborenen innerhalb von zwei Tagen veranlasst werden:

- Zikavirus-IgG/IgM aus Serum oder Plasma,
- Zikavirus-RNA aus Blut, Urin oder Fruchtwasser durch PCR.

Bei der Mutter soll folgende Diagnostik veranlasst werden:

- Zikavirus-IgG/IgM aus Serum oder Plasma,
- PCR aus Urin und EDTA 2 bis 5 Tage (max. drei Wochen) nach Beginn der klinischen Symptomatik, wenn der Zeitraum dieser bekannt sein sollte.

Die Bestätigung einer Zika-Virus-bedingten Mikrozephalie während der Schwangerschaft basiert auf den folgenden Kriterien:

- Labornachweis von Zikavirus bei Kind und/oder Mutter,
- ZNS-Veränderungen, die für eine kongenitale Infektion charakteristisch sind,
- Exposition der Mutter und / oder des Sexualpartners im Endemiegebiet und
- Exanthem der Mutter während der Schwangerschaft mit Ausschluss anderer möglicher Ursachen inklusive infektiöser und nicht-infektiöser Erkrankungen.

Die WHO empfiehlt für Kinder mit einer konnatalen Zika Erkrankung eine Seh- und Hörprüfung sowie ein Hüftscreening und die Durchführung eines cMRT. Im Zusammenhang mit einer konnatalen Zika Erkrankung sind u. a. Agenesie des Sehnervs und Schwerhörigkeit beschrieben. Deswegen sollte als Bestandteil der Basisdiagnostik die ophthalmologische Untersuchung inklusive Funduskopie sowie eine pädaudiologische Untersuchung erfolgen. Die augenärztliche Untersuchung sollte - soweit altersentsprechend möglich - die Visusbeurteilung, die Motilitätsbeurteilung, den vorderen und den hinteren Augenabschnitt und den Fundus inklusive der Sehnervenpapille beinhalten. Die augenärztliche Untersuchung sollte durch einen pädiatrisch erfahrenen Augenarzt erfolgen und ggf. symptomorientiert erweitert sowie in regelmäßigen Abständen altersangepasst wiederholt werden, bis eine Schädigung sicher ausgeschlossen werden kann. Die HNO-ärztliche Untersuchung sollte zusätzlich zu dem in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-Hörscreening durchgeführt werden. Sie sollte ergänzend eine HNO-ärztliche klinische Basisuntersuchung mit pädaudiometrischen Messverfahren in Abhängigkeit des Entwicklungsalters des Kindes (S2k-AWMF-Leitlinie „Periphere Hörstörungen im Kindesalter“; Reg.nr. 049/010) umfassen. Die pädaudiologische Untersuchung sollte durch einen pädiatrisch erfahrenen HNO-Arzt erfolgen, frühestmöglich durchgeführt und im zeitlichen Verlauf symptomorientiert und altersangepasst wiederholt werden, bis eine Schädigung sicher ausgeschlossen werden kann. Im Säuglingsalter sollte eine sonographische Untersuchung des Neurokraniums erfolgen und regelmäßig bis zum Schluss der großen Fontanelle kontrolliert werden, sowie im zeitlichen Verlauf um ein cMRT ergänzt werden. Hierbei gibt es keine Datenlage in Bezug auf den Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung des cMRT (Stand: November 2024). Klinisch ist die regelmäßige neuropädiatrische Verlaufskontrolle in Abhängigkeit von der Symptomatik mindestens bis zum Erreichen des Alters von drei Jahren zu empfehlen.

3.4.5 Therapie

Synopse

Es existiert keine zugelassene, spezifische antivirale Therapie bei Zikavirus Erkrankung, die Behandlung erfolgt rein symptomatisch. Ein Zika-assoziiertes Guillain-Barré-Syndrom sowie Folgezustände bei Kinderwunsch und Schwangerschaft müssen aufgeklärt bzw. ausgeschlossen werden.

Hintergrund

Allgemeine Therapieüberlegungen/Risikostatifizierung

Die Zikavirus Erkrankung verläuft in der Regel mild und selbstlimitierend innerhalb weniger Tage. Klinisch ist initial die Abgrenzung zu anderen Infektionserkrankungen schwierig. Eine neurologische Untersuchung zum Ausschluss von Hinweisen auf ein GBS ist erforderlich. Darüber hinaus müssen Patienten auf das Risiko eines GBS nach Zikavirus Erkrankung hingewiesen werden. Bei Nachweis einer Zikavirus Erkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter muss auf das Vorliegen einer Schwangerschaft getestet werden, da sich beim Fötus ein kongenitales Zikavirus-Syndrom entwickeln kann. Bei Gravidität müssen entsprechende Folgeuntersuchungen erfolgen. Bei bestätigter Zikavirus Erkrankung muss auf das Risiko einer sexuellen Transmission und Prävention durch Kondomgebrauch hingewiesen werden. Mitreisende asymptomatische Sexualpartner sollten ebenfalls auf das Vorliegen einer Zikavirus Erkrankung getestet werden. Für bis zu drei Wochen nach Reiserückkehr wird in den warmen Monaten eine Expositionsprophylaxe gegen Stechmücken empfohlen, um autochthone Übertragungen zu vermeiden.

Akuttherapie

Es existiert keine zugelassene antivirale Therapie für die Zikavirus Erkrankung. Die Therapie erfolgt rein symptomatisch durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr, fiebersenkende Maßnahmen und Analgetika. Die Therapie des Zika-assoziierten GBS unterscheidet sich nicht von der Therapie eines GBS anderer Ursache.

Komplikationen und Folgezustände

Komplikationen der Zikavirus Erkrankung sind selten. Hierbei ist primär an das Auftreten eines Zikavirus-assoziierten GBS und weiterer neurologischer Entitäten (Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Myelitis) sowie an das Auftreten eines kongenitalen Zikavirus-Syndroms zu denken.

3.4.6 Spezielle Situationen

Synopse

In der tropen- oder reisemedizinischen Beratung sollten die Risiken der Zikavirus Erkrankung bei Schwangerschaft und Kinderwunsch sorgfältig abgewogen werden. Zur Vermeidung sexueller Übertragung in diesen Fällen wird temporär zu Kondomgebrauch oder Enthaltensamkeit geraten. Alternativ ist eine serologische Testung ab dem 28. Tag nach Rückkehr bei primär asymptomatischen Patienten möglich. Personen mit Aufenthalt in Endemiegebieten sind temporär von der Blutspende ausgeschlossen. Berufliche Auslandsaufenthalte in den Tropen- oder Subtropen können eine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung erfordern.

Hintergrund

Exposition bei Kinderwunsch

Bei Kinderwunsch wird vor einer Reise in Endemiegebiete eine tropen- oder reisemedizinische Beratung empfohlen. Bei Kinderwunsch sollten Reisen in Zika-Virus-Ausbruchgebiete und Zika-Virus-Übertragungsgebiete gegen die Risiken und Konsequenzen der Zikavirus Erkrankung sorgfältig abgewogen werden. Evaluiert werden sollte, ob es sich um eine vermeidbare Reise handelt oder alternativ die Familienplanung verschoben werden kann. Die WHO empfiehlt bei Reisenden aus einem Zika-Virus-Ausbruch bzw. -Übertragungsgebiet:

- Männer: Für mindestens drei Monate nach Reiserückkehr (Exposition) soll mit Kondom verhütet werden oder kein Geschlechtsverkehr praktiziert werden.
- Frauen: Für mindestens zwei Monate nach Reiserückkehr (Exposition) soll eine Schwangerschaft vermieden werden. Dabei soll mit Kondom verhütet werden oder kein Geschlechtsverkehr praktiziert werden.
- Alternativ ist für Paare ohne Krankheitssymptome mit Kinderwunsch ab dem 28. Tag nach Reiserückkehr eine serologische Testung möglich.

Exposition in der Schwangerschaft

Bei Schwangerschaft wird vor einer Reise in Endemiegebiete eine tropen- oder reisemedizinische Beratung empfohlen. Bei Schwangerschaft sollten Reisen in Zika-Virus-Ausbruchgebiete und Zika-Virus-Übertragungsgebiete gegen die Risiken und Konsequenzen der Zikavirus Erkrankung abgewogen werden. Zur Vermeidung einer sexuellen Übertragung wird nach Aufenthalt in Ausbruchs- und Übertragungsgebiete bei Sexualverkehr mit Schwangeren Kondomgebrauch oder

Verzicht auf Geschlechtsverkehr für die Dauer der Schwangerschaft empfohlen, alternativ ist ab dem 28. Tag nach Reiserückkehr eine serologische Testung möglich.

Reiserückkehrer, Hygienemaßnahmen und Kontaktpersonen

Asymptomatische Reiserückkehrer aus Zikavirus-Ausbruchgebieten sowie Patienten mit bestätigter oder vermuteter Zikavirus Erkrankung in einem Gebiet in Deutschland, in welchem bekannte Vektoren der Erkrankung verbreitet sind, sollen in den warmen Monaten für drei Wochen von Stechmücken abgeschirmt werden, um autochthone Transmissionen zu vermeiden. Hierzu können imprägnierte Stechmückennetze, anderweitig mückengesicherte Zimmer und Maßnahmen zur individuellen Expositionsprophylaxe (Kleidung, Repellentien) genutzt werden. Zudem sollte aufgrund des Risikos einer sexuellen Übertragung nur geschützter Geschlechtsverkehr unter Verwendung von Kondomen erfolgen.

Meldepflicht nach IfSG

Es besteht eine namentliche Meldepflicht des Labors gemäß § 7 Abs. 1 IfSG bei direktem oder indirektem Nachweis von Zikavirus soweit dieser auf eine akute Infektion hinweist.

Zikavirus Erkrankung als Berufskrankheit

Im Merkblatt zu der Berufskrankheit Nr. 3104 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung „Tropenkrankheiten, Fleckfieber“ wird die Zikavirus Erkrankung nicht explizit benannt, findet sich jedoch auf den Internetseiten der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) unter der Kennziffer BK-Nr. 3104. Hierbei werden die ICD-Codes A92.5 Zika-Viruskrankheit, P00.2 Schädigung des Fetus und Neugeborenen durch infektiöse und parasitäre Krankheiten der Mutter sowie P35.4 Angeborene Zika-Viruskrankheit genannt. Unter der BK-Nr. 3104 werden diejenigen Infektionen und deren Krankheitsbilder erfasst, die ausschließlich oder vorwiegend in den Tropen erworben werden können. Für den begründeten Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit ist das Vorkommen des jeweiligen Erregers am Arbeits- oder Aufenthaltsort des Auslandseinsatzes maßgebend, jedoch ist in Ausnahmefällen eine Übertragung auch außerhalb der Endemiegebiete durch importierte Infektionsquellen möglich (z. B. durch importierte infektiöse Stechmücken).

Blutspende

Eine Labordiagnostik von Blutprodukten auf Zikavirus wird in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt.

3.4.7 Prävention

Synopse

Es existiert keine Impfung gegen das Zikavirus. Das Übertragungsrisiko kann durch Safer Sex, individuelle Expositionsprophylaxe und Vektorkontrolle verringert werden. Für Paare mit Kinderwunsch bzw. Schwangere wird eine medizinische Reiseberatung vor Reise in ein Zikavirusendemiegebiet und eine sichere Empfängnisverhütung bzw. serologische Diagnostik im Anschluss empfohlen.

Hintergrund

Allgemeine Aspekte

Vor Reise in ein Zikavirusendemiegebiet wird eine qualifizierte medizinische Reiseberatung empfohlen. Aufgrund des Risikos eines kongenitalen Zika-Syndroms sollten Endemiegebiete (Zika-Virus-Ausbruchsgebiete und Zika-Virus-Übertragungsgebiete) insbesondere bei geplanter oder bestehender Schwangerschaft gemieden werden. Auf das Risiko einer sexuellen Transmission nach asymptomatischer Infektion sowie die Möglichkeit zur serologischen Diagnostik nach Rückkehr muss hingewiesen werden. Für berufliche Auslandsaufenthalte oder Freiwilligendienste gelten spezielle Vorschriften. Aktuelle Informationen zur Zika-Situation weltweit bieten das ECDC, das RKI und spezialisierte Informationsdienste wie ProMED sowie das Auswärtige Amt über die Reise- und Sicherheitshinweise.

Impfung

Derzeit existiert keine zugelassene Schutzimpfung gegen eine Infektion mit dem Zikavirus. Infolge des globalen Ausbruchsgeschehens wurden zahlreiche präklinische Studien mit verschiedenen Plattformen gestartet (z. B. attenuierte Lebendimpfstoffe, mRNA-Impfstoffe, DNA-Impfstoffe, Vektorvirus-Impfstoffe, hochgereinigte inaktivierte Viren). Es wurden bislang etwa 20 Impfstoffkandidaten identifiziert. Von diesen trat jedoch keiner in eine fortgeschrittene klinische Phase ein. Da aufgrund des mittlerweile seltenen klinischen Auftretens der Zikavirus Erkrankung bzw. dem kongenitalen Zika-Syndrom klinische Phase-3-Studien nur sehr schwer zu realisieren bzw. zu finanzieren sind, ist eine Impfung gegen das Zikavirus nicht zeitnah zu erwarten.

Expositionsprophylaxe

Siehe Kapitel 2.10

Vektorüberwachung und Vektorkontrolle

Die Hauptvektoren der Übertragung des Zikavirus sind vor allem die Gelbfiebermücke *Aedes aegypti* sowie als Nebenvektor die asiatische Tigermücke *Aedes albopictus* und weitere Mücken der Gattung *Aedes*. Zur Prävention der Übertragung des Zikavirus ist eine effektive Vektorkontrolle unverzichtbar. Im Rahmen von lokalen Ausbrüchen leistet die Vektorkontrolle neben mückensicheren Wohnstätten, individueller Expositionsprophylaxe sowie Safer Sex einen wichtigen Beitrag zur Vermeidung von Folgezuständen wie GBS oder kongenitalem Zika-Syndrom.

3.5 Gelbfieber

3.5.1 Vorgehen im Verdachtsfall

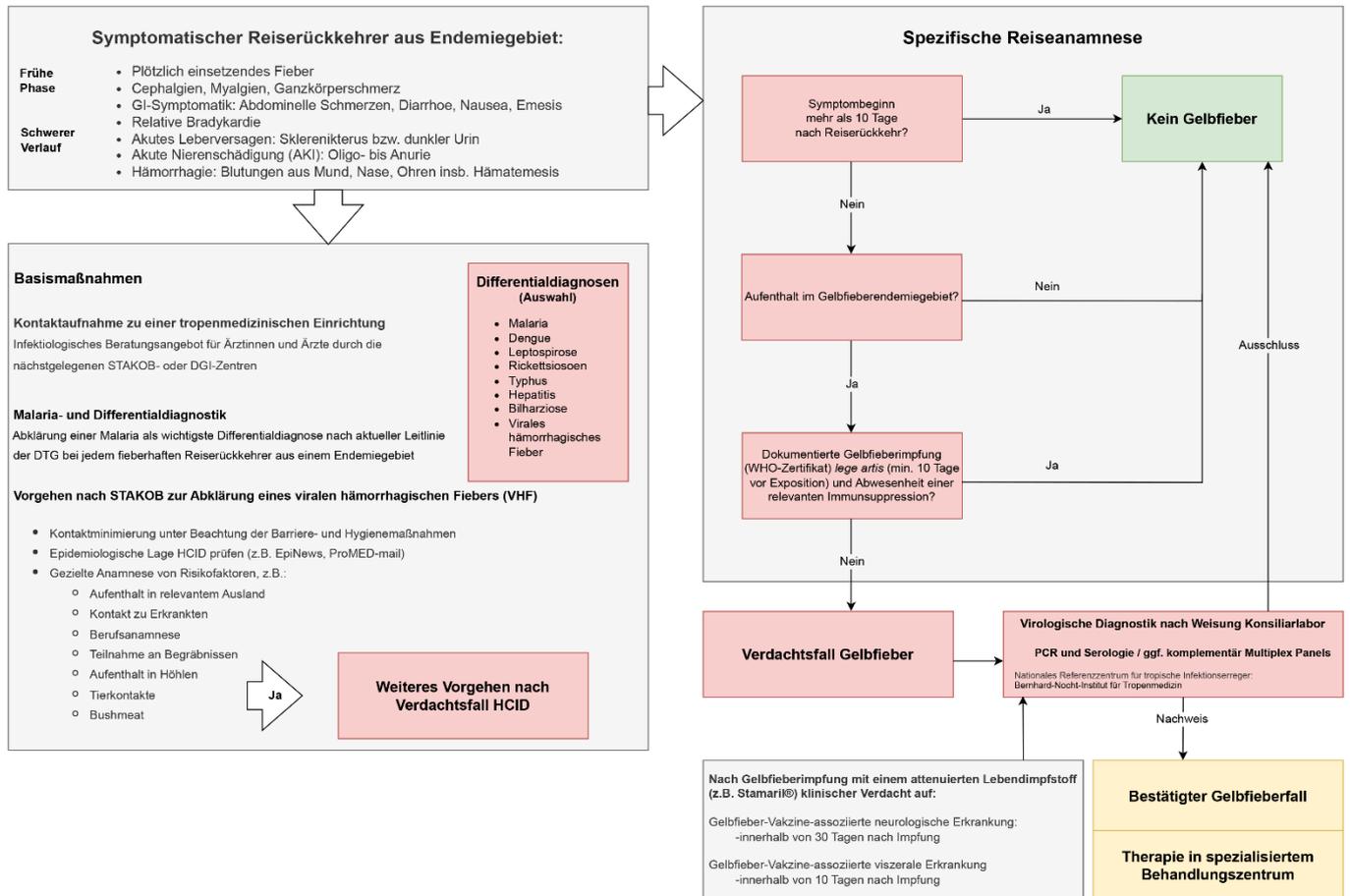


Abbildung 19: Vorgehen bei Verdacht auf Gelbfieber

3.5.2 Allgemeine Erregerinformationen

Synopse

Der Erreger des Gelbfiebers ist das Gelbfiebervirus aus der Familie der Flaviviren. Gelbfieber ist eine potenziell tödliche Viruserkrankung, die nur in den tropischen Gebieten Südamerikas und Afrikas endemisch ist und durch Stechmücken zwischen Affen und Menschen sowie innerhalb menschlicher Populationen übertragen wird. In Deutschland ist Gelbfieber eine sehr seltene importierte Erkrankung bei ungeimpften Reisenden. Sehr selten können auch Vakzine-assoziierte Gelbfieberekrankungen im Rahmen der Gelbfieberimpfung auftreten.

Hintergrund

Erreger

Das Gelbfieber-Virus (Yellow Fever Virus, YFV) ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren, das ein virales hämorrhagisches Fieber verursachen kann und vermutlich aus Afrika stammt.

Übertragung

Gelbfieber wird über verschiedene tagaktive Stechmückenarten, wie *Ae. aegypti*, übertragen. Eine direkte Mensch-zu-Mensch Übertragung findet nicht statt. Die Übertragung durch Bluttransfusionen, bei Laborunfällen, perinatal sowie über Muttermilch in der Stillzeit ist möglich.

Geographische Verbreitung (Abbildung 20)

Gelbfieber tritt nur in den tropischen Regionen Afrikas und Südamerikas auf. Die trotz geeigneter Bedingungen bestehende Abwesenheit in Asien wird durch Faktoren wie unterschiedliche Vektorkompetenz und Immunität infolge anderer Flavivirusinfektionen, insbesondere Dengue, erklärt.

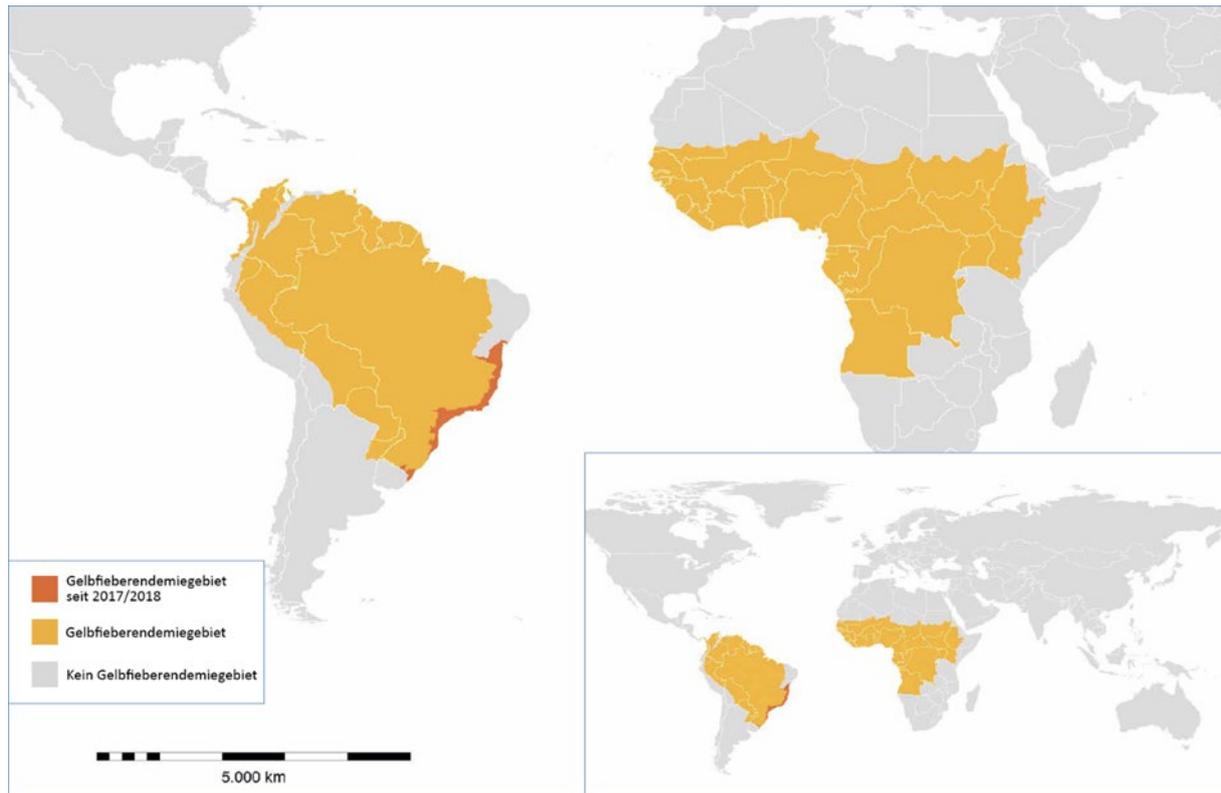


Abbildung 20: Gelbfieberendemiegebiete. Modifiziert nach Robert Koch-Institut (2022)

Vektoren, Reservoir und Transmissionszyklen (Abbildung 21)

Das Gelbfiebervirus zirkuliert in verschiedenen Transmissionszyklen. Über den sylvatischen Zyklus (zwischen *Aedes*-Stechmücken in Afrika -*Haemagogus* sowie *Sabethes* spp. in Südamerika - und nicht-humanen Primaten) kann das Gelbfiebervirus sporadisch auf den Menschen übertragen werden, was auch als Dschungel-Gelbfieber bezeichnet wird. Der Mensch ist jedoch für die Aufrechterhaltung des sylvatischen Übertragungszyklus unbedeutend, so dass durch humane Impfungen keine Gelbfiebereradikation erreicht werden kann. Die Stechmücken bleiben lebenslang infiziert und können das Virus transovariell auf die nächsten Generationen übertragen (vertikale Transmission). Die infizierten Affen und Stechmücken bilden das Reservoir des Gelbfiebervirus. Eine Viruszirkulation zwischen infizierten Menschen und Affen an den Randgebieten der Wälder wird als Savannenzyklus oder intermediärer Zyklus bezeichnet. Der Savannenzyklus kommt nur in Afrika vor, nicht jedoch in Südamerika. Ein urbaner Zyklus wird etabliert, wenn Gelbfieber in menschliche Siedlungen eingeschleppt und durch die an den Menschen angepasste Gelbfiebermücke *Ae. aegypti* von Mensch-zu-Mensch übertragen wird. Urbanes Gelbfieber kann, je nach Durchimpfungsrate und

Vektordichte, zu explosionsartigen Epidemien führen. Die Übertragung von Gelbfieber in Afrika und Südamerika ist saisonabhängig und variiert stark; die höchste Übertragungsrate ist gegen Ende der Regenzeit und zu Beginn der Trockenzeit. Größere Ausbrüche treten etwa alle fünf bis zehn Jahre auf. Die meisten menschlichen Gelbfieberinfektionen entstehen durch sylvatische oder intermediäre Zyklen; in Afrika tritt auch regelmäßig urbanes Gelbfieber auf. Gelbfieber wird häufig von nicht geimpften jungen Menschen erworben, die durch ihre Arbeit in bewaldeten Gebieten Vektoren ausgesetzt sind. Immunität entwickelt sich in Endemiegebieten durch Infektionen, Kreuzimmunität und Impfungen, so dass v. a. Säuglinge und Kinder von Erkrankungen betroffen sind. In einer naiven Population können aber alle Altersgruppen schwer erkranken.

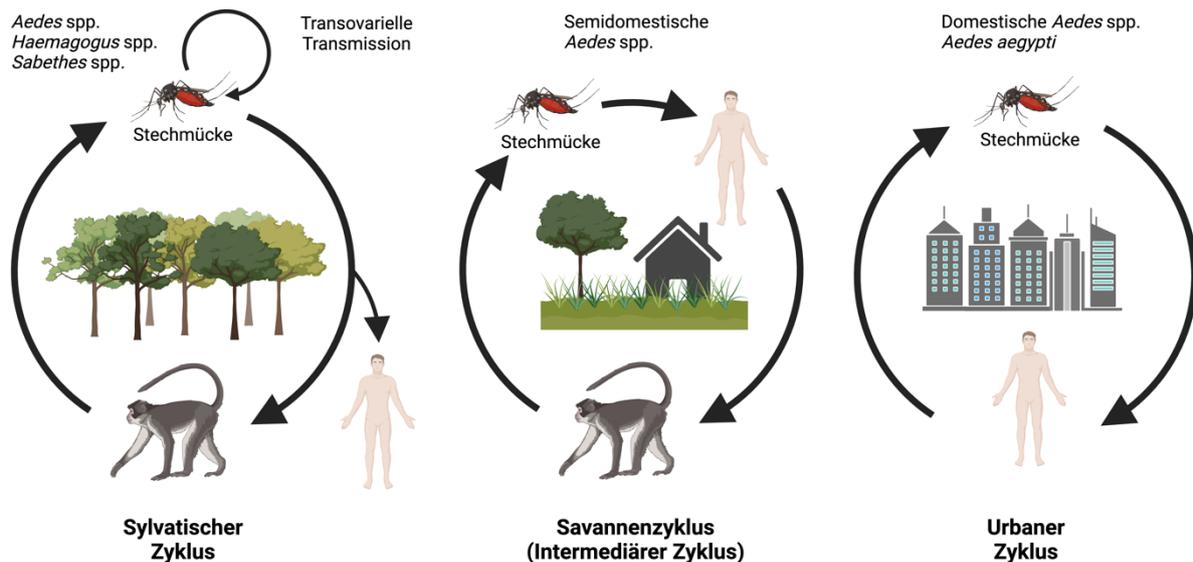


Abbildung 21: Transmissionszyklen des Gelbfiebers

Epidemiologie

Jährlich schätzt die WHO 140.000 bis 200.000 Gelbfieberfälle, hauptsächlich in Subsahara Afrika (ca. 90 % der Fälle), mit 30.000 bis 78.000 Todesfällen, wobei viele Fälle aufgrund asymptomatischer bzw. leichter Verläufe (85 %) und eingeschränkter Überwachungssysteme vermutlich unerkannt bleiben. Die Gelbfieberinzidenzen steigen seit den 1980er Jahren wieder an. Gelbfieberimpfungen sind Teil der Routineimpfprogramme in Endemieländern. Eine Durchimpfungsrate von mindestens 80 % ist entscheidend für die Prävention urbaner Epidemien. Größere Gelbfiebersausbrüche traten 2016 in Angola und der DR Kongo sowie bis 2018 in Brasilien auf, was auch zu Fällen unter ungeimpften Reisenden führte, mit einem Erkrankungsrisiko (bzw. Sterblichkeitsrisiko) von bis zu 50:100.000 (-10:100.000) in Afrika und 5:100.000 (-1:100.000) in Südamerika.

Gelbfieber in Deutschland und Europa

Alle bekannten Fälle von Gelbfieberekrankungen in Deutschland wurden aus Endemiegebieten importiert. Eine autochthone Transmission von Gelbfieber in Deutschland wurde bisher nie beschrieben. Ein Fall mit letalem Verlauf wurde 1999 aus der Elfenbeinküste importiert, im Jahr 2018 wurden drei Gelbfieberfälle bei deutschen Brasilienreisenden bekannt. In Europa wurden 2018 nach Angaben des ECDC insgesamt 13 reiseassoziierte Fälle von Gelbfieber gemeldet, welche alle bis auf einen Fall aus Brasilien importiert wurden. Alle bekannten Fälle betrafen ungeimpfte Reisende. Derzeit breiten sich die Vektoren (*Ae. aegypti* und *Ae. albopictus*) in Europa aus. Historisch betraf

Gelbfieber epidemisch europäische Hafenstädte. Obwohl eine autochthone Übertragung in Deutschland sehr unwahrscheinlich ist, könnten die klimatischen Bedingungen dies theoretisch zulassen. Zudem können Vakzine-assoziierte Gelbfieberekrankungen im Rahmen der Gelbfieberimpfung auftreten (je ein Fall 2020 und 2023) und haben eine vergleichbare Mortalität wie die natürlich erworbene Infektion.

3.5.3 Klinik

Synopse

Gelbfieber hat eine Inkubationszeit von etwa drei bis sechs Tagen und verläuft häufig asymptomatisch oder mild (85 % der Fälle). Symptomatische Fälle durchlaufen eine initiale Phase mit unspezifischen fieberhaften oder gastrointestinalen Symptomen, Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen, gefolgt von einer ein- bis zweitägigen Remissionsphase. Bei 15-20 % der Fälle schließt sich eine toxische Phase mit Ikterus, Blutungen und Kreislaufschock an, die in ein Multiorganversagen mit akutem (fulminantem) Leber- und Nierenversagen sowie hämorrhagischem Fieber mündet. Der Tod (20-50 % dieser Fälle) tritt typischerweise zwischen dem 7. und 10. Krankheitstag ein. Überlebende erholen sich in der Regel ohne Folgeschäden. Nach einer Infektion ist lebenslange Immunität wahrscheinlich.

Hintergrund

Die Inkubationszeit beträgt in der Regel drei bis sechs Tage; eine Inkubationszeit von bis zu neun Tagen wurde jedoch beschrieben. Die Symptome variieren, wobei überwiegend eine asymptomatische Infektion oder eine milde Verlaufsform auftritt (85 % der Fälle). Die symptomatische Erkrankung kann multiphasisch verlaufen. In der Initialphase („period of infection“) treten unspezifische Beschwerden auf:

- plötzlich einsetzendes, hohes Fieber,
- Kopf- und Rückenschmerzen,
- Myalgien,
- Übelkeit,
- Erbrechen und
- Fatigue.

Eine überwärmte, erythematöse Haut sowie eine Konjunktivitis können auftreten („red stage“), zudem epigastrische Schmerzen bzw. Spannungsgefühl. Möglich ist auch eine relative Bradykardie (Faget-Zeichen). Nach drei bis vier Tagen tritt der Patient in eine Remissionsphase („period of calm“) ein, die in der Mehrzahl der Fälle in eine vollständige Remission mündet oder aber bei 15-20 % der Fälle nach 24-48 Stunden in die toxische Phase übergeht. Die Remissionsphase kann bei schweren Verläufen verkürzt sein oder fehlen. In der toxischen Phase rekurrieren Fieber, Übelkeit und Erbrechen und es kann sich das schwere Krankheitsbild eines hämorrhagischen Fiebers mit einer Sterblichkeit von 20-50 % entwickeln. In dieser dritten Phase der Erkrankung können Leber, Niere und weitere Organe bis hin zum Multiorganversagen und schweren sekundären Komplikationen betroffen sein. Die klassische Trias umfasst ein akutes Leberversagen mit vergleichsweise mildem Ikterus („yellow stage“), oligo- bis anures Nierenversagen mit ausgeprägter Albuminurie und metabolischer Azidose sowie spontane mukosale Blutungen, welche als Hämatemesis oftmals in charakteristisch kaffeesatzartiges Erbrechen münden („vomito negro“), oder sich als Meläna bzw.

frisch-blutige Diarrhoe manifestieren. Auch Hautunterblutungen oder Blutungen aus Punktionsstellen können auftreten. Ursächlich für den hämorrhagischen Verlauf ist vermutlich vor allem eine Lebersynthesestörung, jedoch kann zusätzlich auch eine Verbrauchskoagulopathie (DIC) auftreten. Ein initiales Zeichen für eine schwere innere Blutung ist oftmals eine Hämokonzentration. Die Blutungen können zu einem hämorrhagischen Schock führen. Auch eine Pankreatitis mit teils nekrotisierenden Verläufen kann auftreten. Eine neurologische Symptomatik, z. B. Koma, Tremor oder Status Epilepticus, tritt als Folge der metabolischen Veränderungen bzw. einer Hirnschwellung auf und ist nicht immer Ausdruck einer viralen Enzephalitis. Während der kritischen Periode vom etwa 5. bis 10. Krankheitstag erholen sich die Patienten entweder rasch oder versterben an der Infektion. Ein SIRS, welches an eine bakterielle Sepsis erinnert, kann oftmals beobachtet werden. Der Tod tritt üblicherweise zwischen dem siebten und zehnten Krankheitstag bei fulminantem Leber- und Nierenversagen ein, jedoch sind auch spätere Todesfälle (zwischen dem 10. bis 15. Tag) bei kardialen Komplikationen wie Myokarditis und Arrhythmien oder als Folge des Nierenversagens beschrieben. Nach einer Infektion besteht wahrscheinlich ein lebenslanger Schutz vor zukünftigen Infektionen. Eine überlebte Gelbfieberinfektion, auch bei schweren Verläufen, führt bei langer Rekonvaleszenzphase nach Wochen bis Monate in der Regel zu einer Restitutio ad integrum.

3.5.4 Diagnostik

Synopse

Gelbfieber zählt zu den viralen hämorrhagischen Fiebern, daher sollten auch andere Erreger dieser Kategorie nach den STAKOB-Empfehlungen berücksichtigt werden. Bei Verdacht werden Serum- und EDTA-Blutproben an Speziallabore gesandt. Die RT-PCR soll bevorzugt innerhalb der ersten zehn Tage eingesetzt werden. Die Serologie sollte durch gepaarte Proben erfolgen. Die Interpretation kann erschwert sein, da Kreuzreaktionen nach Flavivirusinfektionen bzw. Impfungen auftreten können.

Hintergrund

Klinische Diagnostik

Für die Verdachtsdiagnose ist die Reiseanamnese sowie der dokumentierte Impfstatus essenziell. Gelbfieber ist bei einer Inkubationszeit von mehr als zehn Tagen auszuschließen. Bei Vorliegen klassischer Gelbfiebersymptome (Ikterus, Nierenversagen, Hämorrhagie) nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet sollten unverzüglich Basismaßnahmen erfolgen: Malaria- und weitere Differentialdiagnostik, Kontaktaufnahme zu einer tropenmedizinischen Einrichtung (z. B. einem infektiologischen Beratungsangebot der nächstgelegenen STAKOB bzw. DGI-Zentren; externer Link: [RKI - Behandlungszentren](#)) sowie Vorgehen nach STAKOB bei Verdacht auf eine ‚high consequence infectious disease‘ (HCID), externer Link: <https://multimedia.gsb.bund.de/RKI/Flowcharts/HCID-FS/#/>). Gelbfieber ist der Prototyp eines viralen hämorrhagischen Fiebers (VHF), so dass unbedingt auch VHF durch andere Erreger in Betracht gezogen werden müssen (z. B. Ebola-, Marburg-, Lassafieber bzw. Kim-Kongo-Hämorrhagisches-Fieber oder südamerikanische VHF durch Arenaviren). Bei erhöhter Serumlipase wird die Durchführung einer abdominalen Sonographie oder Computertomographie zur Diagnostik einer nekrotisierenden Pankreatitis empfohlen. Die Verdachtsdiagnose Gelbfieber wird molekularbiologisch bzw. serologisch gesichert. Das labordiagnostische Vorgehen zu Gelbfieber-Vakzine-assoziierten Erkrankungen erfolgt analog. Das systematische Vorgehen bei Verdacht auf eine Infektion mit Gelbfieber wird im Abschnitt 3.5.1 dieses

Kapitels zusammengefasst. Bei Zeichen einer neurologischen Beteiligung sollte zum sicheren Ausschluss einer Hirnstammenzephalitis eine kraniale MRT-Diagnostik erfolgen.

Laborchemie

Typische Veränderungen zeigen sich anhand des Differentialblutbildes, führend durch eine Leukopenie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie. Im weiteren Krankheitsverlauf steigen die Leberparameter, v. a. die Transaminasen. Prädiktoren der Schwere der Erkrankung sind u. a. die Höhe der Leberwerte mit zunehmender Ausbildung einer Gerinnungsstörung bis zur disseminierten intravasalen Koagulopathie und Nierenversagen mit Proteinurie.

Labordiagnostik

Bei klinischem Verdacht auf Gelbfieber sollten zwei Serumproben (5-10ml) für die Untersuchung mittels Antikörpernachweis (ELISA und IIFT) und zwei EDTA-Vollblut-Proben (5-10ml) zum Virusdirektnachweis (PCR) an ein Speziallabor versendet werden. Wegen möglicher Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren sollte eine Serumrückstellprobe abgenommen werden, um daraus im Bedarfsfall Nachuntersuchungen veranlassen zu können. Die RT-PCR sollte bevorzugt veranlasst werden und ist bis zehn Tage nach Symptombeginn sinnvoll (möglicherweise länger bei schweren Verläufen). Dennoch schließt ein negatives Ergebnis durch RT-PCR die Infektion nicht aus, so dass die Probe bei weiterbestehendem Verdacht anschließend serologisch getestet werden sollte. Die serologische Laborbestätigung erfordert den Nachweis einer Serokonversion in gepaarten Serumproben (akut und rekonvaleszent mit einem Unterschied von mindestens einer Woche) und gleichzeitig fehlender Serokonversion gegen andere relevante Flaviviren. Auf dem Begleitschein sollten die Informationen zur Reiseanamnese (Länder und Aufenthaltsdauer) sowie zu vorangegangenen Flavivirusinfektionen sowie zum Impfstatus gegen serologisch kreuzreagierende Flaviviren wie z.B. FSME, Japanische Enzephalitis oder Dengue eingetragen werden.

Histologie

Eine Leberbiopsie soll bei Verdacht auf Gelbfieber aufgrund der erheblichen Blutungsgefahr nicht *intra vitam* durchgeführt werden. Zur Diagnosesicherung *post mortem* gilt der immunhistochemische Nachweis von Gelbfiebervirusantigenen in Leber- oder Nierenschnitten zusätzlich zur molekularen Diagnostik von frischen Gewebe- und Blutproben sowie der Histopathologie von formalin-fixierten Gewebeproben als Goldstandard für die Diagnose von Gelbfieber.

3.5.5 Therapie

Synapse

Die Behandlung von Gelbfieber ist symptomatisch. Es existiert keine zugelassene, spezifische antivirale Therapie. Maßnahmen beinhalten den symptomführenden Ansatz: Fiebersenkung, Antikonvulsiva, Blutungsmanagement und intensivmedizinische Versorgung. Im Einzelfall kann ein Off-Label-Use mit für andere Indikationen zugelassenen bzw. ein individueller Heilversuch mit experimentellen antiviralen Mitteln oder die Gabe experimenteller monoklonaler Antikörper und ggf. eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden.

Hintergrund

Allgemeine Therapieüberlegungen und Risikostratifizierung

Eine effektive Therapie von Gelbfieber erfordert die Zusammenarbeit mit einem erfahrenen multidisziplinären medizinischen Team. Eine frühzeitige Diagnose und eine angemessene Unterstützung sind entscheidend, um die Prognose zu verbessern und das Risiko von Komplikationen zu verringern. Die Therapie von Gelbfieber erfolgt primär supportiv, da keine kausale Therapie existiert. Bei Verdachtsfällen oder bestätigtem Gelbfieber sollte der Patient mit Stechmückennetzen abgeschirmt oder in mückensicheren Zimmern untergebracht werden. Eine direkte Mensch-zu-Mensch-Übertragung findet nicht statt, so dass keine (Sonder-)Isolation erforderlich ist. Jedoch kann Gelbfieber über Kontakte zu Blut bzw. bei Nadelstichverletzungen übertragen werden. Bei Verdacht auf ein VHF anderer Ätiologie müssen die Hinweise des STAKOB (externer Link: <https://multimedia.gsb.bund.de/RKI/Flowcharts/HCID-FS/#/>) zum weiteren Vorgehen beachtet werden.

Akuttherapie

Falls ein Einsatz antiviraler Substanzen als Off-Label-Use oder individueller Heilversuch erwogen wird, sollte dieser frühestmöglich erfolgen. Bei Fieber und Schmerzen ist eine symptomorientierte Therapie zu wählen. Die Verwendung von NSAR sollte aufgrund der potenziellen Förderung einer Blutungsneigung vermieden werden. Zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen können H2-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmer sowie Sucralfat nützlich sein und sollten bei allen Patienten angewendet werden, die so schwer erkrankt sind, dass ein stationärer Aufenthalt zur Überwachung und ggf. Therapie erforderlich ist. Zudem sollte bei Anzeichen einer hepatischen Enzephalopathie oder Hyperammonämie die prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva erfolgen (Levetiracetam und/oder Lacosamide), worunter ein Überlebensvorteil aufgezeigt werden konnte.

Blutungsmangement

Bei Blutung sollte mit der Gabe von humanem Prothrombinkomplex (PPSB, Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und S) gegengesteuert werden. Daten zum Substitutionsziel fehlen und es erfolgt eine primäre klinische Steuerung. Bei Einsatz von Tranexamsäure sollte dies differenziert erfolgen.

Intensivmedizinische Komplexbehandlung

In schweren Fällen ist eine intensivmedizinische Komplexbehandlung mit frühzeitiger Dialyse und ggf. invasiver Beatmung erforderlich, diesbezüglich wird auf die entsprechenden (AWMF-)Leitlinien verwiesen.

Spezifische antivirale Therapie

Es gibt derzeit keine zugelassene Therapie für Gelbfieber. Eine interdisziplinäre Konsultation ist entscheidend, um die Möglichkeit einer nicht zugelassenen sogenannten "off-label" antiviralen Therapie bei schwerwiegenden Erkrankungen zu prüfen. In einigen experimentellen Studien zeigte IFN- α einen therapeutischen Effekt bei Gelbfieberinfektionen in Affen, während IFN- γ und Ribavirin im Affenmodell keine Wirkung zeigten. Vielversprechende antivirale Aktivität von Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir und Uprifosbuvir in vitro erfordern noch weitere Untersuchungen in klinischen Studien, um ihre Wirksamkeit bei Gelbfieber zu bestätigen. Die Gabe von Sofosbuvir wird in einer prospektiven klinischen Studie in Brasilien evaluiert. Die Sicherheit, das Nebenwirkungsprofil und die Pharmakokinetik von TY014, einem vollständig humanen IgG1-Anti-Gelbfiebervirus-Monoklonantikörper, wurden in einer Phase 1a-Studie untersucht. In einer anschließenden doppelblinden Phase-1b-klinischen Studie wurde die Wirksamkeit von TY014 im Vergleich zu Placebo bei der Unterdrückung der Virämie nach Verabreichung des 17D-Gelbfieberlebendimpfstoffs

bewertet. Die vorliegenden Daten deuten auf potenzielle klinische Vorteile hin, die in einer Phase-2-Studie weiter untersucht werden müssen.

Operative Maßnahmen

In Einzelfällen wurden erfolgreiche Lebertransplantationen als ultimative Behandlungsoptionen durchgeführt, jedoch sind solche Maßnahmen absolute Einzelfallentscheidungen und sind als individuelle Heilversuche zu betrachten.

Folgezustände/Nachsorge

Ein überlebtes schweres Gelbfieber heilt in der Regel ohne Folgeschäden aus. Nach umfangreichen Studien an rekonvaleszenten Patienten konnte festgestellt werden, dass die Langzeitprognose nach Gelbfieber in der Regel positiv ist. Große Studien zeigen, dass nach sechs Monaten in der Regel keine signifikante Leberfibrose mehr vorhanden ist. Jedoch ist anzumerken, dass Myokarditiden nach Gelbfieber häufiger und relevanter sind als bisher angenommen, was eine sorgfältige Nachsorge erfordert. Spätodesfälle können vor allem Myokarditis, Arrhythmien, Herzinsuffizienz oder Nierenversagen bedingt sein.

3.5.6 Spezielle Situationen

Synopse

Bei Manifestation von Gelbfieber als virales hämorrhagisches Fieber muss mit besonderer Vorsicht und Sorgfalt die Abgrenzung zu anderen hochpathogenen Erregern erfolgen. Hierzu bietet der STAKOB einen Leitfaden an. Bei Auftreten von VHF sind besondere Meldepflichten zu beachten.

Hygienemaßnahmen

Virale hämorrhagische Fieber lassen sich vor molekularer Diagnosesicherung nicht sicher voneinander abgrenzen. Bei Verdacht auf ein virales hämorrhagisches Fieber durch andere hochpathogene Erreger, sogenannte ‚high consequence infectious diseases‘, stellt der STAKOB am RKI einen interaktiven Leitfaden bereit, in welchem Maßnahmen zum weiteren Vorgehen beschrieben werden (externer Link: <https://multimedia.gsb.bund.de/RKI/Flowcharts/HCID-FS/#/>)

Patienten mit bestätigtem oder vermutetem Gelbfieber in einem Gebiet in Deutschland, in welchem bekannte Vektoren der Erkrankung verbreitet sind, sollen während der virämischen Phase von Stechmücken abgeschirmt werden. Hierzu können imprägnierte Stechmückennetze, anderweitig mückengesicherte Zimmer und Maßnahmen zur individuellen Expositionsprophylaxe genutzt werden. Eine Isolation oder Maßnahmen für die Kontaktpersonen sind nicht erforderlich.

Biosicherheit

Das native Gelbfielervirus wird der Risikogruppe 3 nach WHO/EU-Klassifikation zugeordnet und sollte nur in Laboren der Biosicherheitsstufe 3 (BSL 3) gehandhabt werden. Sofern aus dem epidemiologischen Kontext die Differentialdiagnose anderer viraler hämorrhagischer Fieber in Betracht gezogen wird, kann eine höhere Sicherheitsstufe notwendig sein. Laborarbeiten mit Gelbfielerviren und Patientenproben sollen nur von Personal durchgeführt werden, welches mindestens zehn Tage zuvor gegen Gelbfieber geimpft wurde.

Meldepflicht nach IfSG

Es besteht eine namentliche Meldepflicht gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 IfSG bei Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod an virusbedingtem hämorrhagischem Fieber sowie gemäß § 7 Abs. 1 IfSG bei direktem oder indirektem Nachweis von Gelbfieberviren, soweit dieser auf eine akute Infektion hinweist.

Übermittlung nach IfSG

Das Gesundheitsamt übermittelt gemäß § 11 Abs. 1 IfSG an die zuständige Landesbehörde nur Erkrankungs- oder Todesfälle und Erregernachweise, die der Falldefinition gemäß § 11 Abs. 2 IfSG entsprechen. Zusätzlich ist gemäß § 12 Abs. 1 IfSG das Auftreten von Gelbfieber vom Gesundheitsamt unverzüglich an die zuständige Landesbehörde und von dieser unverzüglich dem RKI zu übermitteln. Der Begriff 'Auftreten' schließt neben der Infektion/Erkrankung und dem Tod auch Verdachtsfälle ohne labordiagnostischen Nachweis ein.

Arbeitsmedizinische Vorsorge und Freiwilligendienste

siehe hierzu Kapitel 2.9

Gelbfieber als Berufskrankheit

Im Merkblatt zu der Berufskrankheit Nr. 3104 der Anlage zur BKV „Tropenkrankheiten, Fleckfieber“ wird Gelbfieber explizit benannt. Siehe hierzu Kapitel 2.9.

Blutspende

Eine Labordiagnostik von Blutprodukten auf Gelbfiebervirus wird in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt. Nach der Impfung mit dem attenuierten Gelbfieberlebendimpfstoff darf für vier Wochen keine Blutspende erfolgen.

3.5.7 Prävention

Synopse
Säulen der Prophylaxe sind die Gelbfieberimpfung, Expositionsprophylaxe sowie Vektorkontrolle.

Hintergrund

Allgemeine Aspekte

Vor Reisen in Gelbfieberendemiegebiete wird eine qualifizierte medizinische Reiseberatung empfohlen; für berufliche Auslandsaufenthalte oder Freiwilligendienste gelten spezielle Vorschriften. Aktuelle Informationen zur Gelbfieber-Situation weltweit bieten das ECDC, das RKI und spezialisierte Informationsdienste wie ProMED sowie das Auswärtige Amt über die Reise- und Sicherheitshinweise.

Impfung

Empfehlungen zur Gelbfieberimpfung werden durch die STIKO sowie jährlich durch den StAR der DTG erarbeitet und können über die jeweiligen Internetseiten abgerufen werden. Die DTG stellt auch ein geprüftes Aufklärungsblatt zur Impfung bereit. Daher wird an dieser Stelle nur ein Überblick über die Gelbfieberimpfung gegeben. Die Gelbfieberlebendimpfung basiert auf dem attenuierten 17D-Stamm und ist in Deutschland als Stamaril® verfügbar. Dieser aus einem Patienten in Ghana isolierte Stamm verlor durch mehrere Passagen seine Virulenz. Die Impfviren werden in einem aufwändigen Prozess

in embryonierten Hühnereiern vermehrt. Nach Impfung entsteht eine kurzzeitige Virämie. Die Impfung ist hocheffektiv und zeigt eine hohe Serokonversionsrate von über 98 % etwa zehn Tage nach der Verabreichung. Zu den absoluten Kontraindikationen gehören unter anderem Schwangerschaft, Stillzeit, ein Alter unter sechs Monaten, Immunsuppression oder eine bestätigte Hühnereiweißallergie und zu den relativen Kontraindikationen gehören ein Alter von sechs bis unter neun Monaten bzw. über 60 Jahren bei Erstimpfung. Allergische Reaktionen sind selten. Bei Vorliegen von Kontraindikationen sollte ggf. nach Risiko-Nutzen-Abwägung von der Reise abgeraten werden. Die Verwendung des Gelbfieberimpfstoffes bei Hühnereiweißallergikern, z. B. bei unvermeidbarem Aufenthalt in einem Hochrisikogebiet, stellt einen Gebrauch außerhalb des Anwendungsgebietes (Off-label-use) dar. Während Hersteller und RKI verbindlich abraten, bietet die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPAU) hierzu einen Algorithmus an. Im Rahmen der Gelbfieberimpfung können sehr selten schwere Vakzin-assoziierte Erkrankungen auftreten, insbesondere bei Erstimpfungen. Die Impfung sollte daher nur bei einer konkreten Indikation und nach individueller Risiko-Nutzenabwägung gegeben werden. In der Regel ist das Infektionsrisiko in Verbreitungsgebieten größer als das Impfrisiko. Indikationen zur Impfung sind der Schutz des Reisenden bei Reisen in Gelbfiebertverbreitungsgebiete sowie von exponiertem Laborpersonal oder der Schutz der öffentlichen Gesundheit. Ein Impfnachweis kann für die Einreise in Verbreitungsgebiete bzw. bei Einreise aus Verbreitungsgebieten in Länder mit Übertragungspotenzial erforderlich sein. Dies ist im Schnitt bis zu sechs Tage nach Verlassen eines Verbreitungsgebiets begründet. Bei einem Flughafentransit weniger als zwölf Stunden in einem gelbfieberendemischen Land ist meist bei anschließender Einreise in ein weiteres Land kein Gelbfiebernachweis erforderlich. Dies muss jedoch entsprechend dem Reiseverlauf im Einzelfall jeweils anhand der Ländervorschriften geprüft werden.

Eine Impfbefreiung kann ausgestellt werden, wenn Kontraindikationen vorliegen, wird jedoch nicht in jedem Fall anerkannt. Internationale Regelungen erfordern, dass Impfungen nur in zugelassenen Gelbfieberimpfstellen durchgeführt werden. Das internationale Impfbefreiungszertifikat wird zehn Tage nach der Impfung lebenslang gültig. Die STIKO empfiehlt aktuell bei Immunkompetenten eine einmalige Auffrischimpfung bei anhaltender Exposition nach zehn Jahren.

Gelbfieber-Vakzine-assoziierte Erkrankungen

Nach einer Gelbfieberimpfung mit dem attenuierten Lebendimpfstoff können in seltenen Fällen bei der Erstimpfung schwere Erkrankungen auftreten, die Gelbfieber-Vakzine-assoziierte neurotrope Erkrankung und Gelbfieber-Vakzine-assoziierte viszerotrope Erkrankung. Die Gelbfieber-Vakzine-assoziierte viszerotrope Erkrankung (von engl. ‚Yellow Fever Associated Viscerotropic Disease‘, YEL-AVD) tritt innerhalb von sieben bis zehn Tagen nach einer Impfung auf und entspricht klinisch einer Gelbfieberekrankung. YEL-AVD hat eine Sterblichkeit von etwa 60 %. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit 0,2 – 0,5 pro 100.000 Impfstoffdosen angegeben und steigt ab einem Alter von 60 Jahren an auf 1,1 pro 100.000 ($\geq 60 - 69$ Jahre) bzw. 3,2 pro 100.000 (≥ 70 Jahre). Nach Angaben des Herstellers liegen die über das Spontanmeldesystem in Deutschland gemeldeten Fälle von YEL-AVD in diesem Bereich. Die Gelbfieber-Vakzine-assoziierte neurotrope Erkrankung (von engl. ‚Yellow fever vaccine-associated neurotropic disease‘, YEL-AND) tritt bei Kindern unter sechs Monaten und ab einem Alter von mehr als 60 Jahren auf. Die Häufigkeit wird mit 0,4 – 5,9 pro 100.000 Impfstoffdosen angegeben und steigt ab einem Alter von 60 Jahren auf 1,6 pro 100.000 ($\geq 60 - 69$ Jahre) bzw. 1,1 pro 100.000 (≥ 70 Jahre) an. Nach Angaben des Herstellers liegen die über das Spontanmeldesystem in Deutschland gemeldeten Fälle von YEL-AND in diesem Bereich. Sie tritt üblicherweise innerhalb von 30 Tagen nach Erstimpfung auf, z. B. in Form einer (Meningo-)Enzephalitis, seltener als Myelitis,

Guillain-Barré-Syndrom, Optikusneuritis und akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM). In den meisten Fällen bleiben keine Residuen zurück. Bei Kindern unter sechs Monaten wurden gehäuft Enzephalitiden beobachtet, weswegen die Gelbfieberimpfung in dieser Altersgruppe absolut kontraindiziert ist.

Expositionsprophylaxe

Eine Beratung zur individuellen Expositionsprophylaxe gegen Mückenstiche soll im Rahmen der reisemedizinischen Beratung erfolgen.

Gelbfieber wird im urbanen Setting insbesondere durch Stechmücken der Gattung *Aedes* übertragen. *Ae. aegypti* ist tagaktiv und sticht sowohl in Innenräumen als auch im Freien, insbesondere vormittags sowie am späten Nachmittag bis zur Dämmerung. Da viele Gelbfieberendemiegebiete auch Malaria-Gebiete sind, sollte die individuelle Expositionsprophylaxe auch die nachtaktiven *Anopheles*-Mücken mitabdecken. Auch nach der Rückkehr von ungeimpften Reisenden aus einem Endemiegebiet kann die Fortführung einer individuellen Expositionsprophylaxe in Deutschland sinnvoll sein, da kompetente Stechmücken Gelbfieberviren aus dem Blut von infizierten Reiserückkehrern, während der virämischen Phase aufnehmen und weiterverbreiten können. Nähere Details sind im Allgemeinen Teil (siehe Kapitel 2.10) aufgeführt.

Vektorüberwachung und Vektorkontrolle

Der Hauptvektor der Gelbfieberübertragung im urbanen Setting ist die Gelbfiebermücke *Ae. aegypti*. Zur Bestimmung des Risikos urbaner Ausbrüche findet daher eine Vektorüberwachung („Surveillance“, „Monitoring“) in endemischen Ländern statt. Die Gelbfiebermücke war im Mittelmeerraum in Europa bis in die 1960er Jahre heimisch. In den USA und vielen Ländern Mittel- und Südamerikas konnte urbanes Gelbfieber durch die Eradikation von *Ae. aegypti* mittels rigoroser Kontrollprogramme und den intensiven Einsatz von DDT (Insektizid Dichlordiphenyltrichlorethan) eliminiert werden. Im Rahmen rückläufiger Bekämpfungsmaßnahmen, des Klimawandels und der Globalisierung lässt sich derzeit eine Wiederansiedlung von *Ae. aegypti* in vormals eradizierten Gebieten beobachten. Im Rahmen einer urbanen Gelbfieberepidemie leistet die Vektorkontrolle neben mückensicheren Wohnstätten, individueller Expositionsprophylaxe und Riegelungsimpfungen einen wichtigen Beitrag zur Bewältigung.

Preparedness

Gelbfieber bleibt trotz effektiver Impfung ein öffentliches Gesundheitsproblem, weil eine Eradikation aufgrund des natürlichen Erregerreservoirs nicht möglich ist. Die WHO sieht eine Durchimpfungsrate von ca. 80 % in Endemiegebieten zur Epidemieverhütung als nötig. Zur Bekämpfung urbaner Epidemien initiierte die WHO die EYE-Strategie („Eliminate Yellow Fever Epidemics“) und empfiehlt Routine- und Massenimpfungen in Hochrisikogebieten. Durch die „International Coordinating Group on Vaccine Provision“ (ICG) wird ein Vorrat von sechs Millionen Dosen Gelbfieberimpfstoff für die Reaktion auf Ausbrüche vorgehalten. Die Produktionskapazitäten sind durch das aufwändige Produktionsverfahren mit Bebrütung von Hühnereiern begrenzt. Daher wurden durch die WHO für den Fall einer Impfstoffknappheit im Rahmen eines Ausbruchs Empfehlungen zur Verwendung fraktionierter Impfstoffdosen veröffentlicht. Durch die Verwendung fraktionierter Impfstoffdosen der 17 D-Vakzine (0,1 ml oder 1.000 IE) kann die Anzahl verfügbarer Impfdosen verfünffacht werden. Auch wenn in ersten Studien eine ausreichende Sicherheit und nicht-unterlegene Serokonversion im Vergleich zur regulären Dosis gezeigt werden konnte, ist unklar, wie langanhaltend der Schutz nach fraktionierter Impfung ist. Eine fraktionierte Dosis stellt keine Impfung im Sinne der internationalen

Gesundheitsvorschriften dar, erfüllt also nicht die Anforderungen und muss entsprechend, z. B. auf einem Impfbefreiungszertifikat, gekennzeichnet werden.

3.6 Japanische Enzephalitis

3.6.1 Vorgehen im Verdachtsfall

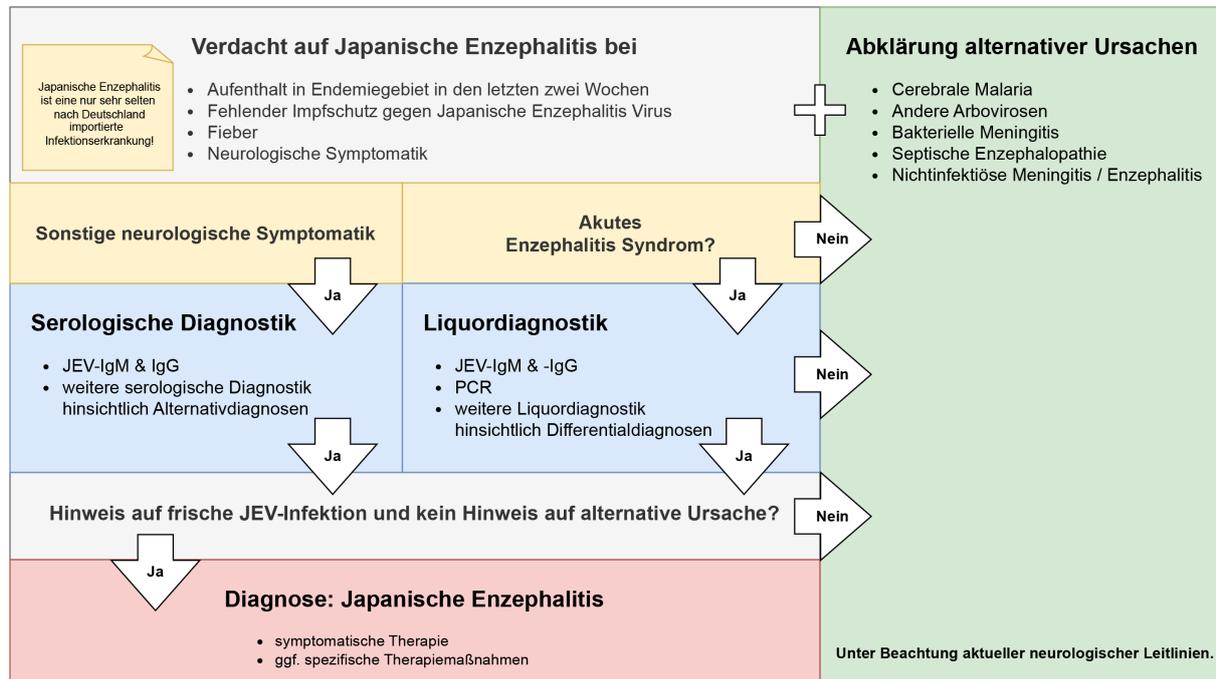


Abbildung 22: Vorgehen bei Verdacht auf Japanische Enzephalitis

3.6.2 Allgemeine Erregerinformationen

Synopse
<p>Die Japanische Enzephalitis wird durch das gleichnamige Flavivirus ausgelöst. Das Virus wird durch <i>Culex (Cx.)</i>-Stechmücken, hauptsächlich die nachtaktive <i>Cx. tritaeniorhynchus</i>, verbreitet. Die Krankheit tritt vorwiegend im (sub-)tropischen Asien sowie selten in Australien und Ozeanien auf. Schweine und seltener Vögel dienen als Reservoir. Menschen gelten als Fehlwirte, da hier die niedrige Virämie nicht zu einer Weiterverbreitung durch Arthropoden ausreicht. Krankheitsfälle bei Reisenden sind extrem selten, insgesamt sind etwa zehn Fälle in Deutschland in den letzten Jahren beschrieben. Autochthone Fälle sind auf absehbare Zeit in Europa nicht zu erwarten.</p>

Hintergrund

Der Erreger der Japanischen Enzephalitis ist das Japanische Enzephalitisvirus (Synonym: Japan-B-Virus, Japan-B-Enzephalitis-Virus, JE-Virus, JEV). Das Virus wird in die Familie der *Flaviviridae*, Genus *Orthoflavivirus* eingeordnet. Das JEV besitzt ein einzelsträngiges RNA-Genom mit positiver Orientierung. JEV stellt die häufigste Ursache für virale Enzephalitiden in der asiatisch-pazifischen Region dar, und zahlenmäßig auch eine der häufigsten Ursachen weltweit. Es bildet zusammen u.a. mit den Viren Murray Valley Enzephalitis-Virus, West Nil-Virus, Kunjin-Virus, Usutu-Virus und weiteren Viren den Japanische Enzephalitis Serokomplex.

Übertragung und Vektoren

Die Übertragung des JEV findet in den Verbreitungsgebieten über verschiedene Stechmücken-Gattungen statt, wobei *Culex*-Stechmücken (*Culex spp.* insbesondere *Cx. tritaeniorhynchus*) die

wichtigste Vektor-Gattung darstellen. Andere Gattungen wie *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Mansonia* spp. und *Armigeres* spp. können das JEV ebenfalls übertragen.

Geografische Verbreitung (Abbildung 23)

Die Endemiegebiete von JEV erstrecken sich von China und Japan im Norden und Osten bis nach Indien und Pakistan im Westen bzw. bis nach Australien im Süden. Ein Einzelfall bei einem Menschen wurde darüber hinaus in Angola diagnostiziert. Genetisches Material von JEV wurde auch im Knochenmark von Singvögeln in Italien nachgewiesen, hier sind jedoch keine autochthonen menschlichen Fälle beschrieben.



Abbildung 23: Geografische Verbreitung der Japanischen Enzephalitis. Modifiziert nach: https://www.cdc.gov/japanese-encephalitis/media/images/2024/06/JE-Global_Jan2_DFE_new.png

In tropischen Regionen wird ein endemisches Auftreten von JEV beobachtet, während in Regionen mit subtropischem und gemäßigtem Klima ein epidemisches Auftreten von JEV beobachtet wird. Dabei wird in den Endemiegebieten für JEV eine Gesamtinzidenz von 1,8 JEV-Fälle pro 100.000 Einwohner (ca. 67.900 Fälle jährlich) geschätzt. Viele JEV-Infektionen verlaufen mild oder werden nicht diagnostiziert, so dass der WHO nur ca. 10 % gemeldet werden. Dennoch gilt zu beachten, dass v.a. unter Beteiligung des Hirnstamms und des Thalamus tödliche Verläufe möglich sind. In asiatischen Ländern wurde durch eine Zunahme der Schweinezucht außerhalb von ländlichen Gebieten ein erhöhtes Risiko für eine JEV-Infektion im periurbanen Raum festgestellt. Die JEV-Inzidenz ist in tropischen und subtropischen Regionen während der Regenzeit gehäuft. In gemäßigten Regionen ist die JEV-Inzidenz am höchsten im Sommer. In Australien wurde von 2021 - 2023 außerhalb von bereits bekannten Endemiegebieten (Inseln der Torres-Straße, Cape York Halbinsel) humane Fälle von JEV-Infektionen in den Bundesstaaten New South Wales, Queensland, Victoria und South Australia nachgewiesen. Dies stellt eine Besonderheit dar, da an Küsten- und Binnenregionen des australischen Kontinents ein regional unterschiedliches Risiko für eine enzootische und/oder epidemische Übertragung von JEV vorliegt. Als Vektor ist in Australien vermutlich in erster Linie *Culex annulirostris* verantwortlich.

Das JEV wird in einem Zyklus zwischen Stechmücken und Wirbeltierwirten aufrechterhalten. Es kommt somit zu einer saisonalen Wanderung zwischen den Klimazonen. Reservoir-Wirte sind Watt- sowie Wandervogel. Eine Besonderheit stellt das Schwein als Amplifikationswirt dar, da eine Übertragung zwischen Schweinen auch ohne einen Vektor möglich ist und diese Tierspezies als Zwischenwirt dient. In Japan konnten menschliche Fälle durch routinemäßige Impfungen bei Nutztieren seit den 1970er Jahren auf inzwischen wenige Einzelfälle minimiert werden. Der Mensch stellt einen Fehl- oder Endwirt dar, da in der Regel keine ausreichend hohe Viruslast des JEV erreicht wird, um den Zyklus in Stechmücken aufrechtzuerhalten.

Die Übertragung des JEV findet hauptsächlich in ländlichen oder landwirtschaftlichen Gebieten statt. Ein Zusammenhang wird mit Reisanbau und Bewässerung von landwirtschaftlichen Flächen beschrieben. In einigen Gebieten Asiens können diese Bedingungen auch in der Nähe städtischer Zentren herrschen. In den gemäßigten Zonen Asiens ist die Übertragung des JEV saisonal. Die Erkrankungshäufigkeit beim Menschen erreicht ihren Höhepunkt in der Regel im Sommer und im Herbst. In den Subtropen und Tropen kann die Übertragung das ganze Jahr über stattfinden, wobei ein Höhepunkt während der Regenzeit zu finden ist. In Australien ereigneten sich die beschriebenen Fälle insbesondere in der Nähe von Schweinezuchtbetrieben. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch über Blutprodukte ist möglich und beschrieben.

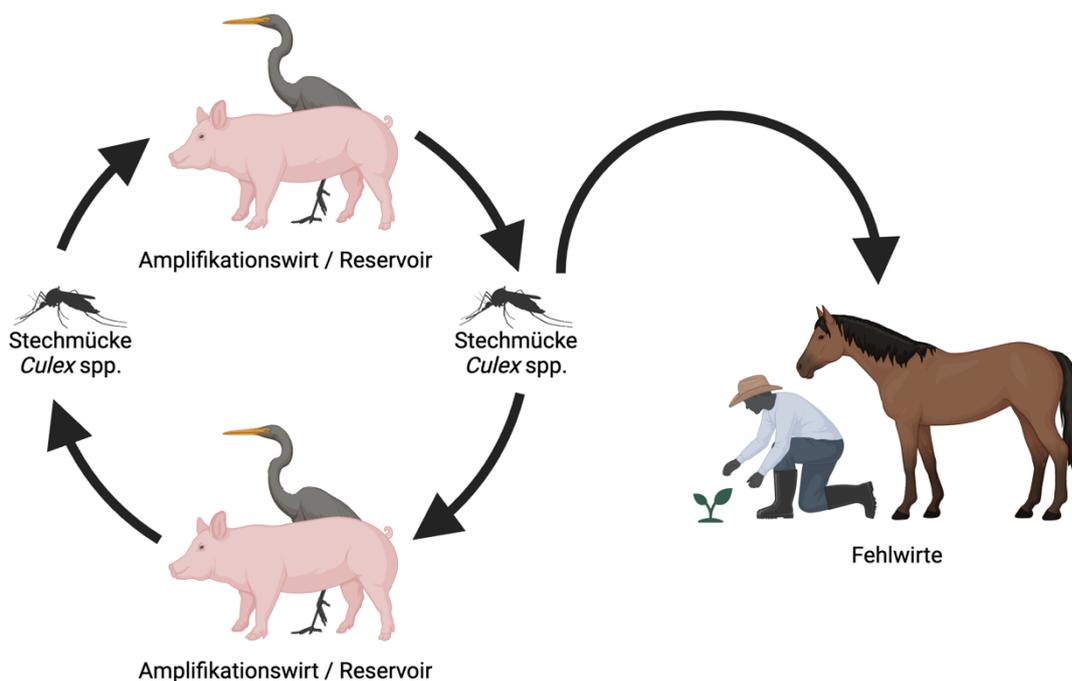


Abbildung 24: Transmissionszyklus des Japanische Enzephalitis-Virus. Modifiziert nach: Centers for disease control and prevention (2024)

Japanische Enzephalitis in Deutschland

In Deutschland sind je nach Quellen ca. zehn reiseassoziierte Fälle in den letzten Dekaden beschrieben. Aufgrund der teils milden oder fehlenden Symptomatik und der geringen Bekanntheit des Erregers dürfte die Dunkelziffer aber höher liegen. Bei Verdacht auf eine Berufserkrankung soll eine BK-Meldung erfolgen (siehe Kapitel 2.9).

3.6.3 Klinik

Synopse

Die Infektion verläuft meist asymptomatisch oder mit unspezifischer grippaler Symptomatik. Bei den seltenen schweren Fällen kann nach etwa drei bis vier Tagen eine Enzephalomyelitis mit ca. 30 %iger Letalität auftreten. Überlebende zeigen nach ca. sieben bis zehn Tagen eine langsame Symptombesserung häufig mit Residuen.

Hintergrund

Die Japanische Enzephalitis verläuft in den allermeisten Fällen (> 99 %) asymptomatisch oder mit milder unspezifischer Symptomatik wie Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 5-15 Tage. Eine Lungenentzündung und gastrointestinale Blutungen sind häufige Komplikationen der Japanischen Enzephalitis, insbesondere bei Kindern. Dem meist drei bis vier Tage andauernden Prodromalstadium kann sich eine akute Enzephalitis anschließen, charakterisiert durch Meningismus, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Verhaltensauffälligkeiten, epileptische Anfälle, Störungen der Bewegungsabläufe und (sehr selten) Auftreten eines GBS.

Der schwere neurologische Verlauf einer JEV betrifft in den Endemiegebieten mehrheitlich Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren, da bei Erwachsenen, mutmaßlich infolge asymptomatischer Infektionen in der Kindheit, eine lebenslange Immunität besteht. Bei Reisenden aus Nicht-Endemiegebieten sind neurologische Verlaufsformen über alle Altersgruppen verteilt und führen zu einer hohen Morbidität mit schweren neurologischen Folgeschäden und ca. 30 % Letalität. Überlebende zeigen meist nach sieben bis zehn Tagen eine langsame Symptombesserung. Neurologische Folgeschäden einschließlich Paresen, kognitiven und mnestischen Defiziten können jedoch dauerhaft persistieren oder im Verlauf über Monate rückläufig sein.

3.6.4 Diagnostik

Synopse

Bei Verdacht auf eine Japanische Enzephalitis ist neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung eine umfassende neurologische Statuserhebung wichtig. Ein Virusdirektnachweis gelingt selten, IgM-Antikörper können in der Regel nach 7 Tagen nachgewiesen werden, ein Nachweis im Liquor (nach 9 bis 10 Tagen) hat eine hohe Sensitivität und Spezifität. Im MRT sind typischerweise thalamische Signalanhebungen in der T2-Wichtung nachweisbar, aber auch viele andere ZNS-Areale können betroffen sein. Bildgebende Auffälligkeiten sind eventuell in der postakuten Phase nicht mehr nachweisbar. Eine Diagnosestellung dürfte in der Regel erst bei Auftreten neurologischer Symptome gelingen.

Hintergrund

Klinische Diagnostik

Die umfassende klinisch-neurologische körperliche Untersuchung dient der Erfassung des Schweregrades der klinisch-neurologischen Symptomatik mit Erkennen von z.B. Paresen als Hinweis auf ein GBS oder eine Myelitis.

Virologische Diagnostik

Die Diagnostik beruht auf den Antigen-Antikörper-Reaktionen im Liquor oder Blut. Ein direkter Virusnachweis ist aufgrund der kurzen und niedrigen Virämie und der schnellen Produktion von neutralisierenden Antikörpern nur schwer möglich. Grundsätzlich werden ELISAs und IFTs zum Antikörpernachweis (IgM, IgG) eingesetzt, wobei allgemein die Sensitivität die Spezifität überragt. Eine zu frühe Abnahme der Antikörper kann falsch negative Resultate ergeben, so dass in diesen Fällen die Abnahme von Rekonvaleszenzserumproben zwei Wochen nach Beginn der Symptomatik empfohlen ist. Der IgM-Nachweis im Serum kann Hinweis auf eine akute Erkrankung, aber auch auf eine kürzlich stattgehabte, asymptomatische Infektion oder Impfung geben. IgM-Antikörper können im Serum bereits vier Tage, zuverlässiger aber sieben bis zehn Tage nach Krankheitsbeginn nachgewiesen werden. Im Schnitt werden sie 30 bis 90 Tage nachgewiesen, teilweise jedoch auch länger.

Im Liquor bestätigt der Nachweis von IgM-Antikörpern die Infektion des ZNS, weil das Vorhandensein von IgM im Liquor nach den ersten neun bis zehn Krankheitstagen eine Sensitivität und Spezifität von > 95 % hat. Ein IgM Nachweis im Liquor gelingt häufig jedoch auch schon zu früheren Zeitpunkten.

Weitere Diagnostik

Bei gesicherter oder vermuteter Japanischer Enzephalitis sollte unmittelbar nach Symptombeginn ein MRT des Gehirns, bei klinischen Hinweisen auf eine Myelitis auch des Rückenmarks, erfolgen. Als charakteristisch gelten bilaterale thalamische Signalanhebungen insbesondere in der T2-Wichtung. Außerhalb des Thalamus sind Läsionen auch im Hippocampus, im Mesencephalon und den Basalganglien beschrieben. Bei begleitender Myelitis können oft T2-Signalanhebungen im Bereich des Vorderhorns nachgewiesen werden. Die Auffälligkeiten können im späteren Krankheitsverlauf jedoch diskreter sein oder nicht mehr nachweisbar, so dass eine initiale Bildgebung unbedingt in der Akutphase anzustreben ist. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass bildmorphologische Auffälligkeiten im Mittelhirn mit einem schlechteren klinischen Outcome der Patienten assoziiert sein können.

Klinische Hinweise auf eine Myelitis können auch mittels Neurographie bestätigt werden. Da eine JEV-Infektion mit klinisch nicht apparenten epileptischen Anfällen (non-convulsiver Status epilepticus) einhergehen kann, ist die Durchführung einer EEG-Untersuchung bei allen Patienten mit JEV und schweren neurologischen Symptomen empfohlen.

3.6.5 Therapie

Synopse

Bei neurologischer Symptomatik sollte eine symptomorientierte intensivmedizinische Behandlung erfolgen. Kausaltherapien stehen nicht zur Verfügung.

Bei neurologischen Symptomen sollten Therapien wie Logopädie, Ergotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen ausgeschöpft werden. Eine vollständige Restitutio ad integrum kann dennoch oft nicht erreicht werden.

Hintergrund

Allgemeine Therapieüberlegungen/Risikostratifizierung

Die Infektion mit JEV ist streng an ökologische Variablen wie klimatische Bedingungen, Vorhandensein des Vektors und des tierischen Reservoirs gekoppelt. Ein Auftreten autochthoner

Infektionen in Mitteleuropa ist daher auf absehbare Zeit nicht zu erwarten. Aufgrund der bei Reisenden niedrigen Fallzahlen und der meist zunächst unspezifischen Symptomatik im Prodromalstadium ist eine Diagnosestellung lediglich bei Eintreten neurologischer Komplikationen klinisch anzunehmen. De facto dürfte daher eine Frühtherapie kaum infrage kommen. Etablierte Kausaltherapien stehen nicht zur Verfügung. Erfahrungen hierzu basieren auf wenigen Einzelfallberichten oder kleinen Studien.

Akuttherapie

Grundsätzlich sollten alle neurologisch beeinträchtigten Patienten adaptiert an die Schwere der Erkrankung stationär aufgenommen und intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden. Bei Atemlähmung kann auch die Notwendigkeit einer Langzeitbeatmung bestehen. Die weitere intensivmedizinische Behandlung richtet sich nach Ausmaß der Symptomatik.

Krampfanfälle und Todesfälle infolge einer Japanischen Enzephalitis sind oft mit einem erhöhten Hirndruck assoziiert. Eine Fallserie aus dem Jahr 2002 berichtet von Einzelfällen einer passageren Besserung unter Mannitolgabe, jedoch ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zwei Studien zur Therapie des Hirndrucks mit Dexamethason mit 13 bzw. 55 Patienten belegten keinen therapeutischen Nutzen.

Aufgrund seiner antiinflammatorischen Eigenschaften wurde das Tetracyclin Minocyclin in zwei Studien hinsichtlich eines Nutzens bei der Japanischen Enzephalitis untersucht. In einer Studie mit 44 Kindern zeigte sich eine signifikante Reduktion der Krankheitsdauer bei jedoch fehlendem Effekt auf das Gesamtüberleben oder das Auftreten von neurologischen Folgeschäden. Eine weitere Studie mit 281 Teilnehmern zeigte einen nicht signifikanten positiven Trend für das Gesamtüberleben.

Der Nukleosidinhibitor Ribavirin zeigte in einer indischen Studie mit 153 Kindern keine Verbesserung des Überlebens. Intravenöses Immunglobulin (IVIG) wird bei einer Vielzahl inflammatorischer Krankheitsbilder eingesetzt. Eine kleine nepalesische Studie mit 22 Kindern, davon 13 mit gesicherter JEV-Infektion, zeigte höhere Titer neutralisierender Antikörper gegen JEV nach IVIG-Gabe, welche nicht allein durch die Antikörperkonzentration erklärbar waren sowie erhöhte IL-4- und IL-6-Spiegel im Serum der behandelten Kinder. Ein verbessertes Outcome zeigte sich nicht, größere Studien sind jedoch geplant. Interferon Alpha (10^6 U/m² täglich für sieben Tage) zeigte in einer Studie mit 112 Kindern aus dem Jahr 2003 keinen Überlebensvorteil. In der Gesamtzusammenschau lässt sich festhalten, dass sich auf Basis der oben beschriebenen Studienlage keine sichere Leitlinienempfehlung für die genannten Medikamente ableiten lässt. Zu beachten ist insgesamt, dass es zahlreiche symptomatische spezielle neurologische intensivmedizinische Maßnahmen gibt, die die Überlebenschancen deutlich erhöhen.

Management von Komplikationen und Folgezuständen

Im Falle einer neurologischen Verlaufsform sollten nach Abschluss der akuten intensivmedizinischen Behandlung alle zur Verfügung stehenden Maßnahmen zur Wiederherstellung der Funktions- und Erwerbsfähigkeit genutzt werden. Wenngleich eine Restitutio ad integrum nicht in allen Fällen erreicht werden kann, besteht eine gute Prognose zumindest einer partiellen Beschwerdebesserung. Die Anwendungen richten sich nach Art und Ausmaß der neurologischen Defizite und sollten insbesondere kognitives Training, Logopädie, Physiotherapie und Ergotherapie beinhalten sowie optimalerweise eine Entwöhnung der invasiven Beatmung. Unter Umständen kann eine begleitende psychiatrische oder psychosomatische Mitbehandlung sinnvoll sein. Grundsätzlich ist eine stationäre neurologische Frührehabilitation indiziert. Bedarfsweise sollten erforderliche Behandlungsangebote auch über die stationäre Rehabilitation hinaus ambulant fortgesetzt werden. Dies gilt auch für eine

dauerhafte neurologische Anbindung, welche z.B. bei einer resultierenden Epilepsie erforderlich sein kann.

3.6.6 Spezielle Situationen

Synopse

Vektorassoziierte Sekundärfälle sind nicht bekannt, jedoch ist eine transfusionsassoziierte Übertragung beschrieben.

Hintergrund

Hygienemaßnahmen und Kontaktpersonen

Der Mensch gilt als Fehlwirt mit vergleichsweise niedrigen Virämien, vektorassoziierte Mensch-zu-Mensch-Übertragungen sind nicht bekannt. Anders als bei anderen Arboviren scheint daher eine Abschirmung Infizierter von Stechmücken unabhängig vom Vorhandensein potenzieller Überträgermücken nicht notwendig. Ein Fallbericht aus dem Jahr 2018 belegt jedoch die Möglichkeit transfusionsassoziiierter Erkrankungen bei Übertragung größerer Mengen infizierten Blutes. Eine Labordiagnostik von Blutprodukten auf JEV wird in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt.

3.6.7 Prävention

Synopse

Eine gut verträgliche Impfung ist in Deutschland zugelassen. Die Indikation sollte bei Reisen in Risikoländer geprüft werden.

Die Expositionsprophylaxe umfasst neben allgemeingültigen Maßnahmen zum Mückenschutz auch das nächtliche Meiden des Habitats der Vektoren (Reisfelder, Gebiete mit Tierzucht).

Hintergrund

Impfung

Eine aktive Schutzimpfung mittels inaktivierten Impfstoffes (Ixiaro®) ist in Deutschland seit 2009 zugelassen. Eine zweimalige Gabe im Abstand von vier Wochen (für Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren alternativ auch eine Woche) bewirkt bei > 93 % der Geimpften eine Immunität. Für Kinder unter dem Alter von zwei Monaten ist der Impfstoff nicht zugelassen, im Alter zwischen zwei Monaten und drei Jahren wird jeweils nur die halbe Dosis benötigt. Eine Boosterimpfung nach 12-24 Monaten verlängert den Impfschutz auf eine Dauer von zehn Jahren und sollte bei weiter bestehendem Risiko evaluiert werden.

Empfohlen wird die Impfung für Reisende in Risikoländer, wenn:

- entweder ein langer Aufenthalt geplant ist oder
- eine besondere Exposition gegenüber potentiell infektiösen Vektoren besteht, also entsprechend der Virusepidemiologie bei Aufenthalt in Gegenden,
 - in denen Tiere, insbesondere Schweine, gehalten werden,
 - in denen Reis angebaut wird.

Darüber hinaus wird die Impfung empfohlen bei fehlenden Möglichkeiten einer effektiven Expositionsprophylaxe.

In Endemiegebieten sind teilweise auch andere Impfstoffe (sowohl Tot- als auch Lebendimpfstoffe) verfügbar. Vor 2009 wurden mangels zugelassener Optionen teilweise auch verschiedene importierte Totimpfstoffe in Europa angewendet. Eine mit diesen Impfstoffen erfolgte Grundimmunisierung kann bei Bedarf mit dem aktuell zugelassenen Impfstoff aufgefrischt werden.

Exposition

Zur Expositionsprophylaxe gelten die üblichen Maßnahmen wie im allgemeinen Teil (siehe Kapitel 2.10) beschrieben.

Aufgrund der vergleichsweise guten regionalen und zeitlichen Eingrenzbarkeit des Infektionsrisikos auf nächtlichen Aufenthalt in ländlichen Regionen während der Regenzeit kann eine gezielte Wahl nächtlicher Unterkünfte außerhalb der Hochrisikogebieten, z. B. Städte, Küsten, ebenfalls das Risiko senken. Dies ist insbesondere aufgrund wiederkehrender Lieferengpässe des Impfstoffs relevant, bietet aber auch bei konsequenter Beachtung keine vergleichbare Protektion wie die Schutzimpfung.

4 Glossar

4.1 Virologische Diagnostik

Allgemeines

Präanalytische Fehler stellen die häufigste Ursache für unplausible Laborergebnisse dar. Oft liegen diese Fehler im Verantwortungsbereich des Einsenders. Die korrekte Identifikation der Probe sowohl auf dem Röhrchen als auch auf dem Probenbegleitschein gewährleistet die korrekte Zuordnung. Der Probenbegleitschein muss lesbar ausgefüllt sein, damit eine eindeutige, verwechslungsfreie Zuordnung von Probe, Patient und Einsender und Zeitpunkt der Probenabnahme gewährleistet ist.

Vollblut / Serum für den Antikörpernachweis und Virusdirektnachweis

Bei Blutentnahme mindestens das Doppelte der erforderlichen Serummenge entnehmen und stehend lagern. Die Probe sobald wie möglich in das Labor verschicken, damit eine zeitgerechte Zentrifugation optimalerweise frühestens 20 min, spätestens 60 min nach Probennahme durchgeführt werden kann; 10 min zentrifugieren (2000g) und den gelblichen Überstand in Versandgefäß dekantieren.

EDTA-Blut / Plasma für den Virusdirektnachweis

EDTA-Blut wird eingesetzt für die Untersuchung zellulärer und intrazellulärer Bestandteile des Blutes, z. B. für die PCR- oder NGS-Untersuchungen der hämatogen streuenden Arboviren. EDTA-Plasma ist das empfohlene Material für den Arbovirus-Direktnachweis mittels PCR oder NGS. Gegebenenfalls ist zusätzlich das Einfrieren der Plasmaprobe zur Stabilisierung des Analyten notwendig.

Urin für den Virusdirektnachweis

Der Spontanurin sollte stets frisch sein und es wird empfohlen, das Material nicht über das Wochenende aufzubewahren. Für den Virusdirektnachweis mittels PCR oder NGS sind etwa 10 ml Mittelstrahlurin erforderlich.

Liquor für den Antikörpernachweis und Virusdirektnachweis

Nach der Punktion sollte der Liquor in drei nummerierte sterile Entnahmesysteme überführt werden. Es ist wichtig, den Liquor unmittelbar nach der Entnahme gekühlt ins Labor zu senden. Sollte eine Zwischenlagerung unumgänglich sein, muss der Liquor für die virologischen Untersuchungen im Kühlschrank gelagert werden. Für den Antikörpernachweis im Liquor wird zusätzlich eine Serumprobe benötigt.

Relevante diagnostische Methoden für die Diagnostik einer akuten oder kürzlich durchgemachten Arbovirus-Infektion

Die Methoden lassen sich prinzipiell in Verfahren für den Virusdirektnachweis und Antikörpernachweis unterteilen. Bei den Methoden zum Antikörpernachweis unterscheidet man noch in Flüssigphasen-Methoden mit einem biologischen Testsignal und einer Funktionsaussage und in Festphasen-Methoden mit einem physikalisch-chemischen Testsignal (Tabelle 11).

Tabelle 11: Überblick über die relevanten und gängigen Testverfahren in der Arbovirologie und deren Einteilung

Virusdirektnachweis	Antikörpernachweis	
	physikalisch-chemisches Testsignal	biologisches Testsignal und Funktionsaussage
Virusisolierung in Zellkultur	Immunoblot (IB)	Virus-Neutralisationstest (VNT)
Antigen-Test	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	
Polymerasekettenreaktion (PCR)	Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT)	
Next-Generation Sequencing (NGS)		

Virusneutralisationstest (VNT)

Der Virusneutralisationstest misst die Fähigkeit von Antikörpern im Blut eines Individuums, ein Arbovirus zu neutralisieren. Der VNT ist aufwendig durchzuführen und die Ergebnisse sind nicht zwischen den Laboren vergleichbar und die Durchführung erfordert in Abhängigkeit des Pathogens ein Sicherheitslabor der Stufe 3.

Zuerst wird eine bekannte Menge (meist 100 infektiöse Einheiten) eines spezifischen Arbovirus vorbereitet. Danach wird das Patienten-Serum mit dem Arbovirus gemischt und über einen bestimmten Zeitraum inkubiert. Während dieser Zeit binden vorhandene Antikörper im Serum an das Arbovirus und neutralisieren es, wenn sie spezifisch gegen dieses Arbovirus gerichtet sind. Die Virus-Serum-Mischung wird dann zu Zellkulturen hinzugefügt. Die Zellen werden normalerweise so ausgewählt, dass sie vom getesteten Virus infiziert werden können. Nach einigen Tagen wird dann beobachtet, ob die Zellen Anzeichen einer Virusinfektion aufweisen. Dies kann beispielsweise durch Zellschädigung (zytopathischer Effekt) oder durch spezielle Färbemethoden erkannt werden. Positive Neutralisation (keine Infektion): Wenn das Serum spezifische Antikörper gegen das Arbovirus enthält, werden die Viren neutralisiert. Die Zellen bleiben intakt, da sie nicht vom Virus infiziert werden. Dies zeigt, dass das getestete Individuum über Immunität gegen dieses spezifische Arbovirus verfügt.

Negative Neutralisation (Infektion): Wenn das Serum keine spezifischen Antikörper enthält oder diese nicht ausreichend sind, können die Viren die Zellen infizieren. Dies führt zu einer Zellschädigung, was zeigt, dass das Individuum keine oder nur unzureichende Immunität gegen das Arbovirus hat.

Der VNT ist besonders wichtig und ein Goldstandard in der Arbovirus-Serologie für den Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern, da er nicht nur die Anwesenheit von spezifischen Antikörpern, sondern auch deren Funktionalität – also ihre Fähigkeit, ein Virus zu neutralisieren – nachweist.

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Bei den Enzyme-Linked Immunosorbent Assays kommen oftmals Polystyrol-Mikrotiterplatten mit 96 Reagenzgefäßen zum Einsatz. Diese Platten sind mit Arbovirus-Antigenen beschichtet und dienen als Festphase, um spezifische Antikörper gegen Arboviren in Serum-Proben mithilfe einer enzymatischen Farbreaktion nachzuweisen. Die Ausführung dieser Tests kann manuell, teil- oder vollautomatisiert erfolgen. Mit monospezifischen ELISA-Tests lassen sich Antikörper semiquantitativ oder quantitativ bestimmen. Die mit Arbovirus-Antigen beschichteten Reagenzgefäße der Mikrotiterplatte werden

mit verdünnten Patientenproben inkubiert. Enthalten diese Proben spezifische Antikörper gegen das Arbovirus-Antigen, binden diese an die Oberfläche der beschichteten Reagenzgefäße. Anschließend wird ein mit Peroxidase markierter Sekundärantikörper (Konjugat) hinzugefügt. Dieser bindet spezifisch an die bereits gebundenen Antikörper. Die Peroxidase katalysiert die Umwandlung des Substrats Tetramethyl-Benzidin (TMB) und verursacht eine Farbreaktion. Die Intensität der Farblösung korreliert im Messbereich mit der Konzentration der Antikörper in der Patientenprobe. Messung und Auswertung: Bei quantitativen Tests lässt sich die Farbintensität mittels einer Kalibrationskurve direkt in eine Konzentration umrechnen. Bei semiquantitativen Tests wird die Intensität in einen Ratiowert umgewandelt.

Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT)

Der indirekte Immunfluoreszenztest ist eine Methode zum Nachweis spezifischer Antikörper gegen Arboviren in Patientenproben. Zunächst werden verdünnte Patientenproben mit einer Oberfläche in Kontakt gebracht, auf der spezifische Arbovirus-Antigene fest gebunden sind. Diese Antigene können beispielsweise auf einem Objektträger fixiert sein. Wenn in der Patientenprobe spezifische Antikörper gegen diese Arbovirus-Antigene vorhanden sind, binden sie sich an die festphasengebondenen Antigene. Anschließend wird ein Sekundärantikörper, der mit Fluorescein-Isotiocyanat (FITC) markiert ist, hinzugefügt. Dieser FITC-markierte Antikörper bindet spezifisch an die zuvor gebundenen Antikörper aus der Patientenprobe. Nachdem überschüssige Reagenzien ausgewaschen wurden, wird der Präparat unter einem Fluoreszenzmikroskop betrachtet. Bei Anregung mit Licht der passenden Wellenlänge emittiert das FITC Fluoreszenzlicht, wodurch der Komplex aus Antigen, patientenspezifischem Antikörper und FITC-markiertem Antikörper sichtbar wird. Die Durchführung des indirekten IFT kann manuell, teil- oder vollautomatisiert erfolgen. Die Intensität und das Muster der Fluoreszenz geben Aufschluss über die Präsenz und möglicherweise auch die Quantität der spezifischen Antikörper in der Patientenprobe.

Immunblot (IB)

Der Immunblot, oft auch als Western Blot bezeichnet, ist eine Methode zum Nachweis spezifischer Antikörper gegen Arboviren in Serumproben. Zuerst werden Antigene auf eine Membran, häufig Nitrozellulose oder PVDF (Polyvinylidenfluorid), als Festphase aufgetragen. Diese Antigene sind üblicherweise durch Elektrophorese nach ihrer Größe aufgetrennt und dann auf die Membran übertragen (Transfer). Die Membran wird in einer Blockierungslösung inkubiert, um unspezifische Bindungsstellen zu blockieren und so Hintergrundfärbungen zu reduzieren. Die Membran wird mit der verdünnten Patientenprobe inkubiert. Enthält die Probe spezifische Antikörper, binden diese an die entsprechenden Antigene auf der Membran. Anschließend wird ein Sekundärantikörper, der mit einem Enzym wie alkalischer Phosphatase (AP) oder Horseradish Peroxidase (HRP) markiert ist, hinzugefügt. Dieser bindet spezifisch an die patientenspezifischen Antikörper. Die enzymatische Reaktion wird durch Zugabe eines Substrats wie Nitroblautetrazoliumchlorid/5-Brom-4-chlor-3-indolylphosphat (NBT/BCIP) für AP oder einem HRP-spezifischen Substrat initiiert. Die Reaktion führt zu einer sichtbaren Färbung an den Bindungsstellen der Antikörper. Sind spezifische Antikörper in der Patientenprobe vorhanden, erscheint eine dunkle Bande an der jeweiligen Position des Antigens auf der Membran. Die Intensität dieser Banden ist proportional zur Konzentration der Antikörper in der Probe und kann zur quantitativen Analyse verwendet werden. Die Durchführung des Immunblots kann manuell, teil- oder vollautomatisiert erfolgen. Diese Methode wird häufig zur Bestätigung der Ergebnisse von ELISA-Tests verwendet.

Polymerasenkettenreaktion (PCR)

Die PCR ist eine wichtige Methode in der Diagnostik, die zur schnellen Vervielfältigung (Amplifikation) spezifischer DNA-Sequenzen verwendet wird. Die PCR nutzt die natürlichen Prozesse der DNA-Replikation, jedoch in einem kontrollierten, zyklischen Laborverfahren. Durch die zyklische Erhitzung und Abkühlung der DNA-Probe, zusammen mit dem Einsatz spezifischer Enzyme (DNA-Polymerasen), werden gezielt DNA-Abschnitte millionenfach vervielfältigt. Seit ihrer Entwicklung in den 1980er Jahren entwickelt sich die PCR-Technologie stetig weiter, einschließlich der Einführung der Real-Time-PCR (qPCR) für die Echtzeit-Analyse der Amplifikation und der digitalen PCR für eine noch präzisere Quantifizierung.

Für RNA-basierte Nachweise wird zuerst die arbovirale RNA mittels reverser Transkription in komplementäre DNA (cDNA) umgeschrieben. In der PCR werden spezifische Abschnitte der DNA oder cDNA millionenfach vervielfältigt. Dies geschieht durch das Anlegen von Primern, die den zu kopierenden Bereich festlegen. Wenn die Zielsequenz in der Patientenprobe vorhanden ist, binden die Primer und initiieren die Amplifikation. Während jedes PCR-Zyklus binden spezifische fluoreszenzmarkierte Sonden an die vervielfältigte Zielsequenz. Diese Sonden erzeugen ein Fluoreszenzsignal nur dann, wenn eine erfolgreiche Amplifikation stattfindet. Die Fluoreszenzintensität wird am Ende jedes Zyklus gemessen, was die Überwachung der DNA-Amplifikation in Echtzeit ermöglicht. Fehlen die spezifischen Zielsequenzen in der Patientenprobe, können die Primer und Sonden nicht binden. In diesem Fall findet keine Amplifikation statt und es wird kein Anstieg des Fluoreszenzsignals beobachtet. Durch den Einsatz entsprechender Quantifizierungsstandards kann die Menge der DNA in der Ursprungsprobe quantifiziert werden. Durch die Verwendung verschiedener Fluoreszenzfarbstoffe mit unterschiedlichen Anregungs- und Emissionswellenlängen ist es möglich, mehrere DNA-Sequenzen gleichzeitig in einem Reaktionsansatz nachzuweisen (Multiplex-PCR).

Next Generation Sequencing (NGS)

NGS, auch als Hochdurchsatzsequenzierung bekannt, ist eine fortschrittliche Methode zur Genomsequenzierung, die in der Virologie, einschließlich der Detektion von Arboviren, eingesetzt wird. Die Anwendung von NGS in der Erkennung und Charakterisierung dieser Viren umfasst mehrere Schlüsselschritte, die hier beispielhaft für die Illumina-Sequenzierung (massive Parallelsequenzierung) erklärt wird:

Aus der zu untersuchenden Probe (z. B. Blut, Gewebe oder Urin) wird die RNA aufgereinigt und in DNA umgeschrieben. Die DNA wird in Millionen kleiner Fragmente zerteilt. Diese Fragmentierung ist notwendig, da die Illumina-Sequenzierungstechnologie nur kurze DNA-Abschnitte gleichzeitig lesen kann. An die Enden der DNA-Fragmente werden spezielle DNA-Stücke, sogenannte Adapter, angehängt. Diese Adapter sind notwendig für die nachfolgenden Schritte und helfen dabei, die DNA-Fragmente an eine feste Oberfläche zu binden. Anschließend werden die DNA-Fragmente mittels PCR amplifiziert, um genügend Material für die Sequenzierung zu haben. Die DNA-Fragmente werden auf einen Chip oder eine andere Art von Oberfläche aufgetragen und dann sequenziert. Moderne Sequenzierungstechnologien wie Illumina-Sequenzierung können dann diese Fragmente gleichzeitig in hoher Durchsatzrate sequenzieren. Die Sequenzierung erzeugt riesige Mengen an kurzen DNA-Reads. Diese Reads müssen dann bioinformatisch analysiert und zusammengesetzt werden, um die vollständige DNA-Sequenz zu rekonstruieren. Dieser Prozess wird als Alignment und Assembly bezeichnet und erfordert leistungsfähige Computer und spezialisierte Software. Nachdem das gesamte Genom sequenziert und zusammengesetzt wurde, werden die DNA-Sequenzen mit Referenzgenomen verglichen, um die Arboviren zu identifizieren.

Viruserkrankung, bzw. -anzucht

Ein Virusnachweis soll so früh wie möglich im Krankheitsablauf geschehen, da die Virusreplikation den klinischen Symptomen vorausgeht und damit in späteren Phasen der Krankheit das verursachende Arbovirus häufig nicht mehr nachweisbar ist. Für die Viruserkrankung wird das Untersuchungsmaterial (meist Serum, Vollblut oder Urin) auf lebende Zellen gegeben oder in Baby-Mäuse injiziert, die für das nachzuweisende Arbovirus empfänglich sind. Heutzutage geschieht dies fast ausschließlich mittels verschiedener in vitro gezüchteter Zelllinien. Die Auswahl der Zelllinien orientiert sich an den zu isolierenden Arboviren. Die Vermehrung des Arbovirus kann zu morphologischen Veränderungen der infizierten Zellen führen, wie dem Abrunden, der Bildung von Riesenzellen oder dem Auftreten von Einschlüssen, was als zytopathischer Effekt (CPE) bezeichnet wird. Der Zeitpunkt und das Aussehen des CPE kann oft für eine erste grobe diagnostische Einteilung des identifizierten Arbovirus genutzt werden. Die definitive Identifizierung des angezüchteten Arbovirus erfolgt in der Regel mit immunologischen Methoden unter Verwendung bekannter Antikörper, etwa in der direkten Immunfluoreszenz. Zudem kommen molekularbiologische Methoden zum Einsatz, insbesondere die PCR. Die Dauer einer Viruserkrankung variiert je nach Arbovirus zwischen einer und drei Wochen. Grundsätzlich ist die Viruserkrankung eine sehr empfindliche Methode, da bereits wenige Viren im Untersuchungsmaterial in der Zellkultur zur Vermehrung gebracht werden können. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass ihre Vermehrungsfähigkeit bei der Entnahme und während des Transports erhalten bleibt.

4.2 Sozialmedizinisches Glossar

Sollte die Krankheit nicht in der nachfolgenden Tabelle gelistet sein liegt aber auf Grund wissenschaftlicher Erkenntnis wahrscheinlich vor inwieweit die Voraussetzungen des § 9 Abs. 2 SGB VII gegeben sind. Voraussetzung ist auch hier, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Ursache und Erkrankung bei einer versicherten Tätigkeit, z. B. in den Tropen/Subtropen vorliegt. In diesen Fällen kann mit Zustimmung der Patientin bzw. des Patienten eine Berufskrankheiten-Anzeige erstattet werden. Anzugeben ist in diesem Falle die Berufskrankheiten-Nr. § 9 Abs. 2 SGB VII. Wenn direkt die Quelle der wissenschaftlichen Erkenntnis benannt werden kann, beschleunigt dies die weitere Prüfung durch den Unfallversicherungsträger.

Tabelle 12: Berufskrankheiten

BK-Nr.	Krankheit	Dokumente	Bundesministerium
3101	<ul style="list-style-type: none">• Infektionskrankheiten, wenn der Versicherte im Gesundheitsdienst, in der Wohlfahrtspflege oder in einem Laboratorium tätig oder durch eine andere Tätigkeit der Infektionsgefahr in ähnlichem Maße besonders ausgesetzt war	Merkblatt-3101 (PDF, 54 KB) https://www.baua.de/DE/Themen/Praevention/Koerperliche-Gesundheit/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3101.pdf?__blob=publicationFile&v=2	BMA 12/2000
3102	<ul style="list-style-type: none">• Von Tieren auf Menschen übertragbare Krankheiten	Merkblatt-3102 (PDF, 106 KB) https://www.baua.de/DE/Themen/Praevention/Koerperliche-Gesundheit/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3102.pdf?__blob=publicationFile&v=2	BMGS 9/2003

		che-Gesundheit/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3102.pdf? blob=publicationFile&v=2	
3104	• Tropenkrankheiten, Fleckfieber	Merkblatt-3104 (PDF, 161 KB) https://www.baua.de/DE/Themen/Praevention/Koerperliche-Gesundheit/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3104.pdf? blob=publicationFile&v=2	BMGS 5/2005

Tabelle 13: Erreger und zugehörige Berufskrankheiten-Nummer

Ausgewählte Erreger (Abkürzung)	BK-Nr. (ICD-Code)
Gelbfieber-Virus (YFV)	B104 (A95)
Dengue-Virus Typ 1-4 (DFV)	B104
Japan. Enzephalitis Virus (JEV)	B104 (A83.0)
West-Nil-Virus (WNV)	B104 (A92.3)
St. Louis-Enzephalitis (SLEV)	B104 (A83.3)
Frühsommermeningoenzephalitis (mitteleuropäischer/fernöstlicher Typ) FSME/TBEV	B102
Zika-Virus (ZIKV)	B104 (A92.5)
Chikungunya-Virus (CHIK-V)	B104 (A92.0)
Eastern equine Encephalitis Virus (EEEV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Western equine Encephalitis Virus (WEEV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Venezuelan equine Encephalitis Virus (VEEV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Semliki-Forest-Virus (SFV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Ross-River-Virus	B104 (A 92.4)
Sindbis-Virus (SINV); Ockelbo-Virus	§ 9 Abs. 2 SGB VII
La-Crosse-Virus (LACV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Tahyna-Virus (TAHV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Inkoo-Virus	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Krim-Kongo-Hämorrhagisches Virus (CCHFV)	B104 (A98.0)
Rift-Valley-Fieber-Virus (RVFV)	B104 (A92.4)
Sandfliegenfieber-(Papataci-Fieber-)Virus (SFNV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Colorado-Tick-Fever-Virus (CTFV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII
Chandipura-Virus (CHPV)	§ 9 Abs. 2 SGB VII

4.3 Infektionsbiologie

Zoonose

Erkrankung, die aus einem tierischen Virusreservoir auf den Menschen übertragen werden kann. Dies kann direkt (*direkte Zoonose*) oder über einen Invertebraten (z. B. Stechmücke, Zecke) als Zwischenwirt (*Metazoonose*) erfolgen. Bei Arboviruserkrankungen sind die lebenslang infizierten Stechmücken das Reservoir.

Transmissionszyklus (enzootisch / epizootisch)

Ein enzootischer Transmissionszyklus liegt vor, wenn das Arbovirus ausschließlich zwischen spezialisierten Stechmücken und bestimmten warmblütigen Tieren zirkuliert (auch sylvatischer Zyklus). Im Gegensatz dazu zirkuliert beim epizootischen (oder epidemischen oder urbanen Zyklus) das Virus auch oder ausschließlich zwischen Menschen. Ein Übergang zwischen beiden Formen des Transmissionszyklus kann räumlich in Übergangszonen, akzidentell durch Spillover auf Menschen innerhalb des sylvatischen Zyklus oder durch Brückenvektoren erfolgen.

Reservoir

Als Reservoir wird ein Tier bezeichnet, in dem das Virus überdauern kann, wenn es zu für das Virus ungünstigen Bedingungen mit niedriger Transmissionsrate kommt. So ist aufgrund klimatischer und ökologischer Faktoren eine ganzjährige Wirt-Vektor-Übertragung in der Regel nicht möglich. Darüber hinaus entwickeln Wirtstiere eine Immunantwort gegen das Virus. Kommt es infolgedessen zu einer Ausbildung einer entsprechenden Herdenimmunität kann die Ausbreitung des Virus stark eingeschränkt werden. Ein Reservoir hat in der Regel keine oder nur geringe Infektionsfolgen.

Transovarielle Transmission (TOT)

Die vertikale Transmission innerhalb der Invertebraten-Population von Weibchen (theoretisch kann auch ein infiziertes Männchen das Virus auf die nächste Generation übertragen) auf ihren Nachwuchs ist neben dem Reservoir ein zweiter Mechanismus, der das Virus stabil in der Vektor-Population halten und damit ungünstige Phasen überwinden kann. Dieser Mechanismus spielt insbesondere bei trockenheits- oder kälteresistenten Eiern eine bedeutende Rolle. Die Rate der vertikalen Transmission bestimmt die Stabilität der Viruspräsenz in der Population. So ist u. U. bei einer niedrigen Transmissionsrate und einer extrem ungünstigen klimatischen Phase auch eine Eliminierung des Virus aus einer Vektorpopulation nicht auszuschließen.

Extrinsische Inkubationszeit

Die extrinsische Inkubationszeit gibt die Zeitperiode an, die erforderlich ist, von der Aufnahme des Virus durch einen nicht infizierten Vektor einen Vermehrungs- und Entwicklungszyklus im Vektor zu vollenden, um erneut von diesem Vektor auf einen neuen Wirt übertragen zu werden. Dieser Entwicklungszyklus ist temperaturabhängig.

Vektorkompetenz

Fähigkeit eines Vektors genetisch, physiologisch und immunologisch einen Erreger aufnehmen zu können und diesem Erreger einen suffizienten Vermehrungs- und Entwicklungszyklus zu ermöglichen, so dass eine Infektion möglich ist.

Vektorkapazität R_0

Mathematische Funktion, die die Häufigkeit der Verbreitung einer Erkrankung auf eine empfängliche Wirtspopulation durch eine Vektorpopulation in einer Region beschreibt. Eingehende Faktoren sind Vektorkonzentration, Anzahl von Infektionsquellen mit ausreichender Konzentration des Pathogens, um einen Vektor zu infizieren, Anzahl möglicher Kontakte/Stiche, Generationszeit, Lebensdauer und die extrinsische Inkubationszeit. Dieses mathematische Maß integriert Eigenschaften des Vektors und des Pathogens.

Amplifikationswirt

Amplifikationswirte sind Wirte, die eine sehr hohe Virämie entwickeln, so dass eine effiziente Infektion der Vektoren möglich ist und eine Weiterverbreitung erfolgt.

Dead-end-host

Dead-end-hosts sind Wirte, die nach der Infektion regelhaft eine so niedrige Virämie entwickeln, dass eine Reinfektion eines Vektors nicht erfolgen kann und daher der Übertragungszyklus durch diese Wirte nicht möglich ist.

5 Verfahren der Konsensbildung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe in alphabetischer Reihenfolge:

Maximilian **Augé-Stock**, Wien/Österreich; Victor **Corman**, Berlin; Issak **Effendy**, Bielefeld; Yannik **Eggers**, Berlin; Albert **Eisenbarth**, Hamburg; Gerhard **Ey**, Diepholz; Kristin **Heenemann**, Leipzig; Daniela **Huzly**, Freiburg; Barbora **Jara-Režnáková**, Düsseldorf (Leitlinienkoordinationsteam); Johannes **Jochum**, Hamburg; Laura Jung, Leipzig; Sandra **Junglen**, Berlin; Anna Luise **Kernder**, Bochum; Christian **Kneitz**, Schwerin; Robin **Kobbe**, Hamburg; Philip **Koliopoulos**, Mainz; Mariam **Konner**, Mönchen-Gladbach; Benno **Kreuels**, Hamburg (Leitlinienkoordination); Micha **Löbermann**, Rostock; Uta **Meyding-Lamade**, Frankfurt am Main; Andreas **Müller**, Würzburg; Hans Martin **Orth**, Düsseldorf; Marcus **Panning**, Freiburg; Andrea **Reiter**, Münster; Stefan **Schlabe**, Hannover; Benjamin **Schleenvoigt**, Jena; Jonas **Schmidt-Chanasit**, Hamburg; Viktoria **Schneitler**, Düsseldorf; Sophie **Schneitler**, Köln (Leitlinienkoordination); Anna **Schwabe**, Bonn (Leitlinienkoordinationsteam); Jonathan **Steinke**, Leverkusen; Andrea **Vanegas**, Hamburg; Janina **Soler Wenglein**, Bielefeld; Timo **Wolf**, Frankfurt am Main

Externe Berater:

Andreas Neumayr, Basel, Schweiz; **Patrick Soentjens**, Antwerpen, Belgien

Die Leitlinie wurde durch die AG Leitlinien der DTG und dem DTG-Vorstand (Carsten Köhler(Tübingen), Torsten Feldt (Düsseldorf), Bernhard Fleischer (Hamburg), Sophie Schneitler (Homburg)und Sabine Bélard (Tübingen)) gelesen, kommentiert und abschließend freigegeben. Die Vorstände der unterstützenden Fachgesellschaften (GTP, ISDT, GfV, DGRh, DGN, und DGPI) haben der Leitlinie in der vorliegenden Form zugestimmt. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung.

Offenlegung der Interessenkonflikte der Mitglieder des Arbeitsausschusses: Interessenskonflikte wurden systematisch mithilfe des AWMF-Portals abgefragt und entsprechend der AWMF-Regularien des Interessenkonfliktmanagement der AWMF in die Kategorien kein, gering, moderat und hoch von dem Leitlinienkoordinationsteam in einem 2-stufigen System bewertet. Die Interessenskonfliktbewertung der Leitlinienkoordinatoren und -team wurden in der gesamten Leitliniengruppe offen dargelegt und bewertet. Ab der Stufe moderat wurden die Ersteinstufungen nochmals bewertet in der Gesamtleitliniengruppe. Die Interessenkonflikte wurden anhand des aktuell gültigen Formblatts der AWMF dargelegt und liegen dem Koordinatorenteam vor. Als „gering“ wurden einzelne finanzierte Vorträge durch die Industrie gewertet in Bezug zur Thematik, die die Limitierung zur Folge haben, von einer Leitungsfunktion der Leitliniengruppe ausgeschlossen zu sein. Als „moderat“ wurde die Tätigkeit in einem Industrie finanzierten Advisory Board, wissenschaftlichen Beirat oder Gutachtertätigkeit, Managementverantwortung industriefinanzierter Studien, sowie Aktienbesitz einzelner Firmen gewertet. Hier wurde eine Abstimmung in themenrelevanten Bereichen ausgeschlossen. Als hoch wurde gewertet, wenn ein Eigentumsverhältnis, ein Arbeitsverhältnis in der Industrie oder Aktienbesitz einzelner Firmen angegeben wurde. Hier wurde ein Ausschluss von der Beratung und Abstimmung vorgenommen. Alle beteiligten Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dieser Leitlinie eine Rolle spielen. Eine tabellarische Zusammenfassung wird als Zusatzdokument publiziert. Die Erstellung der Leitlinie erfolgte ohne Finanzierung. Die Mitglieder der Leitliniengruppe räumen der AWMF und den beteiligten Fachgesellschaften einfache und übertragbare Nutzungsrechte ein. Diese Rechte umfassen die elektronische Publikation im Informationssystem „AWMF online“ sowie die

Verbreitung in verschiedenen Publikationsformen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Druckversionen, Apps und andere digitale Formate. Die Einräumung von Unternutzungsrechten an Dritte, beispielsweise bei Kooperationen mit Verlagen, bedarf der Zustimmung der federführenden Fachgesellschaft (DTG).

Methodisches Konzept:

Entsprechend dem Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF ist die vorliegende Leitlinie als S1 einzustufen (eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die final vom Vorstand der Fachgesellschaft und der ggf. weiteren beteiligten Organisationen verabschiedet wird). Eine Höherstufung ist nicht möglich. Aus den unten genannten Gründen ist eine S3-Leitlinie mit den Elementen Evidenz-basierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse in der Tropenmedizin gegenwärtig nicht zu leisten. Zu den meisten Fragestellungen gibt es keine oder nur wenige gute, kontrollierte Studien. Die meisten Studien sind in endemischen Ländern des Südens durchgeführt und ggf. nicht auf Deutschland übertragbar. Viele Arbovirosen werden relativ selten in sog. Industrienationen importiert, so dass hier keine hohen Fallzahlen analysiert werden können. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der Evidenzstärke anzugeben. Es ist somit verständlich, dass es international kaum Leitlinien hohen Evidenzgrades zu Arbovirosen gibt.

Finanzierung:

Die DTG ist ein gemeinnütziger Verein, der sich aus Mitgliedsbeiträgen finanziert.

Nächste Überprüfung geplant: 5/2030

6 Abkürzungsverzeichnis

ADE	Antibody-dependent-enhancement
Ae.	Aedes
ALOT	attractive baited lethal ovitrap
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATSB	attractive targeted sugar baits
BK	Berufskrankheit
BK-Liste	Berufskrankheiten-Liste
BKV	Berufskrankheitenverordnung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSL	Laborsicherheit
CCP-AK	Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
cMRT	Kraniale Magnet-Resonanz-Tomografie
CMV	Cytomegalovirus
CPE	Zytopathischer Effekt
CRP	C-reaktive Protein
Cx.	Culex
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
csDMARDs	Konventionell synthetische Disease-modifying anti-rheumatic drugs
DTG	Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V.
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECSA-IOL	East/Central/South-African-Indian Ocean Lineage
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalographie
EIA	Enzymimmunoassay,
EU/EWR	Europäische Union/ Europäischer WirtschaftsraumEuropean Economic Area
EU/EAA	Europäische Union/ European Economic Area
FSME	Frühsommer Meningoenzephalitis
GBS	Guillan-Barre-Syndrom
GPAU	Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
HCID	High consequence infectious diseases
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen-B 27
ICG	Coordinating Group in Vaccine Provision
IFA	Indirekter Immunfluoreszenz-Assay
IFN-alpha	Interferon-alpha
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IFT	Immunfluoreszenz
IGeL-Leistung	Individuelle Gesundheitsleistungen

IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KG	Körpergewicht
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstests
NGS	Next Generation Sequencing
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern
RA	Rheumatoide Arthritis
RIDL	release of insects with dominant lethality
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SIT	sterile insect techniques
spp.	Plural von Spezies/ mehrere Vertreter einer Gattung
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
STAR	Ständige Ausschuss Reisemedizin der DTG e.V.
STIKO	Ständige Impfkommission
TFG	Transfusionsgesetz
TNF-Inhibitoren	Tumornekrosefaktor-Inhibitoren
TORCH	Akronym für verschiedene Infektionskrankheiten während einer Schwangerschaft
TOT	Transovarielle Transmission
UV-Träger	Unfallversicherungs-Träger
VHF	Virales hämorrhagisches Fieber
VNT	Virusneutralisationstest
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHO VCAG	WHO Vector Control Advisory Group
ZNS	Zentrales Nervensystem

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht humanmedizinische relevanter Arbovirosen
Tabelle 2	Syndromale Einteilung relevanter Arbovirosen
Tabelle 3	Relevante Differentialdiagnosen zu Arbovirosen anhand Symptomkomplexe
Tabelle 4	Überblick über allgemeine und spezielle Therapie der Arbovirosen
Tabelle 5	Zugelassene Impfstoffe für die Prävention von Arbovirosen
Tabelle 6	WHO-Klassifikation der Schweregrade einer Dengue-Erkrankung
Tabelle 7	Risikofaktoren für ein schweres Dengue
Tabelle 8	Stadien bezogene Symptome bei Chikungunya
Tabelle 9	CHIKV-Diagnostik in Abhängigkeit des klinischen Stadiums
Tabelle 10	Unterschiede und Merkmale zur Differentialdiagnose von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Gelenkbeschwerden bei ZIKA und Chikungunya
Tabelle 11	Überblick über die relevanten und gängigen Testverfahren in der Arbovirologie und deren Einteilung
Tabelle 12	Berufskrankheiten
Tabelle 13	Erreger und zugehörige Berufskrankheiten-Nummer
Abbildung 1	Darstellung prototypischer Transmissionszyklen von Arboviren
Abbildung 2	Arbovirosen Weltkarte
Abbildung 3	Inkubationszeit, Virämie und Serologie der in der Leitlinie aufgeführten Arbovirosen
Abbildung 4	Klinischer Algorithmus bei Verdacht auf eine Arbovirose
Abbildung 5	Vorgehen bei Verdacht auf Dengue
Abbildung 6	Klinische Phasen einer Dengue-Erkrankung
Abbildung 7	Petechien bei einer Patientin mit Dengue
Abbildung 8	Petechien unter dem Glasspatel
Abbildung 9	Dengue Erythem und weißer Dermographismus
Abbildung 10	Diagnostik Dengue-Virus
Abbildung 11	Vorgehen bei Verdacht auf Chikungunya
Abbildung 12	Diagnostik Chikungunya-Erkrankung
Abbildung 13	Vorgehen bei Verdacht auf West-Nil-Virus
Abbildung 14	Übertragung West-Nil Virus
Abbildung 15	Labordiagnostik West-Nil Virus
Abbildung 16	Vorgehen bei Verdacht auf Zikavirus Erkrankung
Abbildung 17	Exanthem bei einem Patienten mit Zikavirus Erkrankung
Abbildung 18	Makulopapulöses Exanthem bei Zikavirus Erkrankung
Abbildung 19	Vorgehen bei Verdacht auf Gelbfieber
Abbildung 20	Gelbfieberendemiegebiete
Abbildung 21	Transmissionszyklen des Gelbfiebervirus
Abbildung 22	Vorgehen bei Verdacht auf Japanische Enzephalitis

Abbildung 23
Abbildung 24

Geographische Verbreitung der Japanischen Enzephalitis
Transmissionszyklus des Japanischen Enzephalitis-Virus

8 Referenzen

Achee NL et al. Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019, 13(1): e0006822

Adhami J et al. Introduction and establishment of *Aedes (Stegomyia) albopictus* skuse (Diptera: Culicidae) in Albania. *J Am Mosq Control Assoc*. 1998 Sep;14(3):340-3. PMID: 9813831

Amaral JK Et al. Chronic Chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis: what they have in common. *Am. J. Med*. 2020; 133, e91–e97

Armstrong Schellenberg JR et al. Community effectiveness of intermittent preventive treatment for infants (IPTi) in rural southern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 May;82(5):772-81

Antoniou E et al. Zika Virus and the Risk of Developing Microcephaly in Infants: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 27;17(11):3806

Antunes de Brito CA et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: Comprehensive guidelines for the clinical management of CHIKV infection *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2016; 49, 668–679

Auswärtiges Amt. Expositionsprophylaxe: Information für Beschäftigte und Reisende. Gesundheitsdienst, 03/2019 [expositionsprophylaxeinsektenstiche-data.pdf](#) (Abrufdatum: 03.02.2025)

Auswärtiges Amt. Zika-Virus-Infektion; Information für Beschäftigte und Reisende. Gesundheitsdienst, 03/2019 https://dtg.org/images/Startseite-Download-Box/Merkblatt_Zika.pdf (Abrufdatum: 03.02.2025)

Bănicioiu-Covei S et al. The Importance of HLA-B27 in the Evolution of Reactive Arthritis. *Curr Health Sci J*. 2019 Oct-Dec;45(4):345-352

Bank AM et al. Myeloradiculopathy associated with chikungunya virus infection. *J. Neurovirol*. 2016;22, 125–128

Beermann S et al. Auswirkungen von Klimaveränderungen auf Vektor- und Nagetier-assoziierte Infektionskrankheiten. *J Health Monit* 2023, 8(S3): 36 – 66

Binderup A et al. Differential activity of nucleotide analogs against tick-borne encephalitis and yellow fever viruses in human cell lines. *Virology*. 2023 Aug;585:179-185

Biwal et al: Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents, *N Engl J Med* 2019;381;21

Bode AV et al. West Nile virus disease: a descriptive study of 228 patients hospitalized in a 4-county region of Colorado in 2003. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1234–1240

Bouquillard E, Combe B, A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine* 2009; 76:654

Brady OJ et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012, 6(8): e1760

Brunkhorst FM et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge 2018. AWMF-Leitlinie. Online: 079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf (awmf.org) (Abrufdatum: 20.08.2024)

Brustolin M et al. Mayaro virus, a potential threat for Europe: vector competence of autochthonous vector species. *Parasites Vectors* 17, 200 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06293-7> (Abrufdatum: 10.10.2024)

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2001) Merkblatt zur BK Nr. 3101: Bek. des BMA v. 01.12.2000, BArbBl. 1/2001. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3101.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (Abrufdatum: 03.02.2025)

Beshai R et al. Guillain-Barré Syndrome Secondary to West Nile Virus in New York City. *Case Rep Infect Dis*. 2020 Jul 26;2020:6501658: 35 (Abrufdatum: 26.08.2024)

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (2003) Merkblatt zur BK Nr. 3102: Bek. des BMGS v. 01.09.2003 - 414-45222-3102, BArbBl. 10/2003. https://www.baua.de/DE/Themen/Praevention/Koerperliche-Gesundheit/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3102.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (Abrufdatum: 26.08.2024) (S. 26ff)

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (1963) Merkblatt zur BK Nr. 3103: Bek. des BMA v. 12.06.1963, BArbBl. Fachteil Arbeitsschutz 1963,133. https://www.baua.de/DE/Themen/Praevention/Koerperliche-Gesundheit/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3103.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (Abrufdatum: 26.08.2024)

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (2005) Merkblatt zur BK Nr. 3104: Bek. des BMGS v. 01.05.2005 - 414-45222-3104, BArbBl. 07/2005. https://www.baua.de/DE/Themen/Praevention/Koerperliche-Gesundheit/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3104.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (Abrufdatum: 26.08. 2024) (S 48ff)

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2021), Liste der Berufskrankheiten. Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) in der Fassung der Fünften Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung vom 29. Juni 2021, 5. Auflage, 2021, DOI:

10.21934/baua:praxiskompakt20211102, https://www.baua.de/DE/Angebote/Publicationen/Praxiskompakt/F3.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (Abrufdatum: 26.08.2024)

Bundesministerium der Justiz. ArbMedVV - nichtamtliches Inhaltsverzeichnis (gesetze-im-internet.de) (Abrufdatum: 24.08.2024)

Castanha PMS, Marques ETA. A Glimmer of Hope: Recent Updates and Future Challenges in Zika Vaccine Development. *Viruses*. 2020 Nov 30;12(12):1371

Chanama S et al. Analysis of specific IgM responses in secondary dengue virus infections: levels and positive rates in comparison with primary infections. *Journal of Clinical Virology*, 2004, 31:185–189

Chen CY et al. Obesity as a clinical predictor for severe manifestation of dengue: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023; 23: 502

Cheng VCC et al. Japanese Encephalitis Virus Transmitted Via Blood Transfusion, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis*. 2018 Jan;24(1):49–57

Centers for disease control and prevention (CDC). Japanese Encephalitis Virus. May 15, 2024
Japanese Encephalitis Virus | Japanese Encephalitis Virus | CDC (Abrufdatum: 25. 08.2024)

Centers for disease control and prevention (CDC). Transmission of Japanese Encephalitis Virus
Transmission of Japanese Encephalitis Virus | Japanese Encephalitis Virus | CDC (Abrufdatum: 03.02.2025)

Centers for Disease Control and Prevention. Gershman MD, Staples JE: Yellow fever, Chapter 4. *CDC Traveler's Health 2020*. wwwnc.cdc.gov/travel/yellow-book/2020/travel-related-infectious-diseases/yellow-fever (Abrufdatum: 06.02.2025)

Chongsrisawat V et al. Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009 Jan;40(1):47-53. PMID: 19323033

Cerny T et al. The Range of Neurological Complications in Chikungunya Fever. *Neurocrit Care*. 2017 Dec;27(3):447-457

Clarke J et al. A global dataset of publicly available dengue case count data. *Sci Data*. 2024 Mar 14;11(1):296

Cochet A et al.. Autochthonous dengue in mainland France, 2022: geographical extension and incidence increase. *Euro Surveill*. 2022;27(44)

Colt S et al.: Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily fluids: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005528

Davis EH, Barrett ADT: Yellow Fever. *Manson's Tropical Diseases, Fourth Edition 2023*; 167–71

DGUV BK-Info BK 3104. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_01/bk3104/index.jsp (Abrufdatum: 25.01.2024)

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit. Wissenschaftliche Institute mit Forschungsschwerpunkt Tropenmedizin; <https://dtg.org/index.php/liste-tropenmedizinischer-institutionen/liste-tropenmedizinischer-institutionen-2.html> (Abrufdatum: 03.02.2025)

Diptyanusa A, Phumratanaprapin W. Predictors and Outcomes of Dengue-Associated Acute Kidney Injury. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2021; 105: 24–30

Dissanayake DMDIB, Gunaratne WMSN, Kumarihamy KWMPP, Kularatne SAM, Kumarasiri PVR. Use of intravenous N-acetylcysteine in acute severe hepatitis due to severe dengue infection: a case series. *BMC Infect Dis.* 2021 Sep 20;21(1):978. doi: 10.1186/s12879-021-06681-9

Domingo C et al. Severe Multiorgan Failure Following Yellow Fever Vaccination. *Vaccines* 2020, 8, 249

Domingo C et al. Yellow fever in the diagnostics laboratory. *Emerging Microbes and amp. Infections* 2018; 7(1), 1-15

Doran, C. et al. Long-term Chikungunya sequelae and quality of life 2.5 years post-acute disease in a prospective cohort in Curaçao. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022; 16

Dorléans F et al. Outbreak of Chikungunya in the French Caribbean Islands of Martinique and Guadeloupe: Findings from a Hospital-Based Surveillance System (2013-2015). *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(6):1819-1825

Duarte-Neto AN et al. Yellow fever and orthotopic liver transplantation: new insights from the autopsy room for an old but re-emerging disease. *Histopathology.* 2019 Nov;75(5):638-648. doi: 10.1111/his.13904. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31087672

Duffy MR et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11;360(24):2536-43

European Centre for Disease Prevention and Control. Mosquito maps. Last updated Jun 11 2024, Stockholm; ECDC: 2024 <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps> (Abrufdatum: 05.02.2025)

European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue worldwide overview. Last updated January 2025, Stockholm; ECDC: 2024 <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly> (Abrufdatum: 05.02.2025)

European Centre for Disease Prevention and Control. Chikungunya worldwide overview. Last updated January 2025, Stockholm; ECDC: 2024 <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly> (Abrufdatum: 05.02.2025)

European Centre for Disease Prevention and Control. Interactive dashboard: West Nile virus transmission, Stockholm; ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/west-nile-virus-infection/surveillance-and-updates/interactive-dashboard> (Abrufdatum: 06.02.2025)

European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile virus - distribution of human and animal infections, 2023. Stockholm; ECDC: 2024 West Nile virus - distribution of human and animal infections, 2023 (europa.eu) (Abrufdatum: 24.08.2024)

European Centre for Disease Prevention and Control. Local transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present, last updated 11 Jun 2024, Stockholm; ECDC: 2024 <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea> (Abrufdatum: 22.08.2024)

European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report. Weekly Bulletin; Week 28; July 6-12, 2024. Stockholm; ECDC, 2024 2024-WCP-0037 Final.pdf (europa.eu) (Abrufdatum: 24.08.2024)

European Centre for Disease Prevention and Control. Oropouche virus disease cases imported into the European Union – August 9, 2024. Stockholm; ECDC: 2024

European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2024.

Ferdinand JR et al. Cytokine absorption during human kidney perfusion reduces delayed graft function-associated inflammatory gene signature. *Am J Transplant.* 2021 Jun;21(6):2188-2199

European Centre for Disease Prevention and Control. Transmission, Travel-associated Zika virus disease cases: place of infection of cases imported to the EU/EEA. last updated Jan 03, 2025, Stockholm; ECDC: 2024 <https://www.ecdc.europa.eu/en/zika-virus-infection/surveillance-and-disease-data/travel-associated-cases> (Abrufdatum: 03.02.2025)

Fachinformation Stamaril. Sanofi. <https://mein.sanofi.de/produkte/stamaril/downloads?id=/resources/SPC/0900972f80325945/data&pdfName=0900972f80325945> (Abrufdatum: 25.01.2024)

Figueiredo-Mello C et al. Efficacy of sofosbuvir as treatment for yellow fever: protocol for a randomised controlled trial in Brazil (SOFFA study) *BMJ Open* 2019;9:e027207

Fonseca-Portilla R et al. Risk factors for hospitalization and mortality due to dengue fever in a Mexican population: a retrospective cohort study. *Int J Infect Dis* 2021; 110: 332–36

García-San-Miguel L et al. Detection of dengue in German tourists returning from Ibiza, Spain, related to an autochthonous outbreak, August to October 2022. *Euro Surveill.* 2024 Apr;29(14)

Garske T. et al. Yellow fever in Africa: Estimating the burden of disease and impact of mass vaccination from outbreak and serological data. *PLoS Med.* 2014;11(5)

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin: Allergie und Impfen. Pädiatrische Allergologie 2020; Sonderheft

Giri S et al. Dengue-related acute liver failure-A scoping review. Indian J Gastroenterol. 2024 Apr 30. doi: 10.1007/s12664-024-01570-w. Online ahead of print.PMID: 38687431

Giron S et al., Vector-borne transmission of Zika virus in Europe, southern France, August 2019., Eurosurveillance. 2019; 24: 1

Grewe S et al. Myelitis with flaccid paralysis due to Japanese encephalitis: case report and review of the literature. Infection. 2022 Dec;50(6):1597-1603

Guigni FR et al. Understanding yellow fever- associated myocardial injury: an autopsy study. Lancet 2023;96, e104810

Hadfield J et al. Twenty years of West Nile virus spread and evolution in the Americas visualized by Nextstrain. PLoS Pathog 2019,15(10): e1008042

Halani S et al. Clinical manifestations and health outcomes associated with Zika virus infections in adults: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Jul 12;15(7):e0009516

Heitmann A et al. Experimental risk assessment for chikungunya virus transmission based on vector competence, distribution and temperature suitability in Europe Euro Surveill. 2018;23(29)

Hertig E et al. Klimawandel und Public Health in Deutschland – Eine Einführung in den Sachstandsbericht Klimawandel und Gesundheit 2023. J Health Monit. 2023; 8(S3): 7–35. DOI 10.25646/11391

Hettenkofer HJ et al. Rheumatologie, Diagnostik – Klinik – Therapie, 2015, Online ISBN: 9783131951861; Buch-DOI: 10.1055/b-002-101344, 6., vollständig überarbeitete Auflage © 2015 Georg Thieme Verlag KG, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Ho YL et al. Hospital das Clínicas Yellow Fever Assistance Group. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. J Travel Med. 2019 Jun 11;26(5)

Hossain, S et al. Post-chikungunya arthritis: a longitudinal study in a tertiary care hospital in Bangladesh. Trop Med Health 2022 50, 21

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. GESTIS-Biostoffdatenbank (dguv.de) (Abrufdatum: 21.08.2024)

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Family Flaviviridae, Genus Orthoflavivirus. <https://ictv.global/report/chapter/flaviviridae/flaviviridae/orthoflavivirus> (Abrufdatum: 25.08.2024)

Javelle E et al. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(3): e0003603

Jenny G. Low et al. Phase 1 Trial of a Therapeutic Anti-Yellow Fever Virus Human Antibody. *N Engl J Med* 2020;383:452-9

Julander JG et al. Comparison of the inhibitory effects of interferon alfacon-1 and ribavirin on yellow fever virus infection in a hamster model. *Antiviral Res*. 2007 Feb;73(2)

Kaindl AM et al. S2k-Leitlinie Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie. 2019. Konsensbasierte AWMF-Leitlinie S2k der Gesellschaft für Neuropädiatrie und weiterer beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen www.awmf.org/leitlinien (Abrufdatum: 24.08. 2024)

Karim SU, Bai F. Introduction to West Nile Virus. *Methods Mol Biol*. 2023;2585:1-7

Kellstein D, Fernandes L. Symptomatic treatment of dengue: should the NSAID contraindication be reconsidered? *Postgrad Med*. 2019 Mar;131(2):109-116.

Kennedy Amaral Pereira J, Schoen RT. Management of chikungunya arthritis. *Clin. Rheumatol*. 2017; 36, 2179–2186

Khare B, Kuhn RJ. "The Japanese encephalitis antigenic complex viruses: from structure to immunity." *Viruses* 14.10 (2022): 2213

Kling K et al. Duration of Protection After Vaccination Against Yellow Fever – Systematic Review and Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, 2022

Kling K et al. STIKO-Empfehlung zur Gelbfieber-Auffrischimpfung vor Reisen in Endemiegebiete und für exponiertes Laborpersonal *Epid Bull* 2022;32:3-35 | DOI 10.25646/10363

Klitting R et al. Arbovirus genomics diagnostic laboratories working group members. Molecular epidemiology identifies the expansion of the DENV2 epidemic lineage from the French Caribbean Islands to French Guiana and mainland France, 2023 to 2024. *Euro Surveill*. 2024 Mar;29(13)

Kramer AH. Viral encephalitis in the ICU. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):621–649

Kumar R et al. Chikungunya and arthritis: an overview. *Travel Med. Infect. Dis*. 2021; 44, 102168

Kumar S. et al. MRI in Japanese encephalitis. *Neuroradiology* 1997; 39, 180–184

Lambrechts L et al. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 May 25;4(5):e646

Lachmann R, Frank C: Starker Anstieg der Denguefieber-Meldefallzahlen in den ersten Monaten 2024 *Epid Bull* 2024;20/21:3-8 | (DOI 10.25646/12101)

Leis AA, Stokic DS. Neuromuscular manifestations of West Nile virus infection. *Front Neurol*. 2012;3:37

Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(12):1968-1976. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1968.

van der Linden V et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Dec 2;65(47):1343-1348

Lopes Marques CD et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 — diagnosis and special situations. *Rev. Bras. Reumatol. Engl.* 2017; 57, 421–437

Maire T et al. Arbovirus impact on mosquito behavior: the jury is still out. *Trends Parasitol.* 2024 Apr;40(4):292-301. doi: 10.1016/j.pt.2024.02.004. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38423938

Manimunda SP et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104:392

Marimoutou C et al. Chikungunya infection self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2015; 21, 688–693

Marques CDL et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 — treatment. *Rev. Bras. Reumatol.* 2017; 57 Suppl. 2, 438–451

Martõã-Carvajal, A. et al. Interventions for treating patients with chikungunya virus infection-related rheumatic and musculoskeletal disorders: a systematic review. *PLoS ONE* 2012; 12, e0179028

Mehta, R. et al. The neurological complications of chikungunya virus: a systematic review. *Rev. Med. Virol.* 2018;28, e1978

Mendes ËA et al. Sofosbuvir inhibits yellow fever virus in vitro and in patients with acute liver failure. *Ann Hepatol.* 2019 Nov-Dec;18(6):816-824

Messina JP et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014 Mar;22(3):138-146

Miner JJ et al. Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:1214

Ministério da Saúde. (2017). Manejo clínico da febre de chikungunya. Brasília: Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/chikungunya/publicacoes/manejo-clinico-da-febre-de-chikungunya/view>

Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res.* 2008 Apr;78(1):116-24

- Morin CW et al. Climate and dengue transmission: evidence and implications. *Environ Health Perspect.* 2013 Nov-Dec;121(11-12):1264-72
- Mostashari F et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet.* 2001 Jul 28;358(9278):261-4
- Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul;29(3):487-524
- Musso D et al. Zika Virus Infection- after the Pandemic. *New Engl J of Med*,2019; 381(15), 1444–1457
- Nascimento ASD et al. Ten sessions of transcranial direct current stimulation for chronic chikungunya arthralgia: study protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2022; 12
- Offengeld R et al. West Nil-Virus in Deutschland: Relevanz für die Transfusionsicherheit, Hämotherapie 2022; 38, 23-33
- Oliveira JFP, Burdmann EA. Dengue-associated acute kidney injury. *Clinical Kidney Journal* 2015; 8: 681–85
- Oliver JB et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8):e1760
- Oliver M et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3:e374
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2022). Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Washington, D.C.: OPS. <https://doi.org/10.37774/9789275326828>
- PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. Washington, DC, Pan American Health Organization, 1994, No. 548
- Paixao ES et al. Mortality from Congenital Zika Syndrome — Nationwide Cohort Study in Brazil. *N Eng J Med*, 2022; 386;8, 757-767
- Pan American Health Organization (PAHO). (2023). Case definitions, clinical classification, and disease phases: Dengue, chikungunya, and Zika. Washington, D.C.: PAHO. <https://doi.org/10.37774/9789275126947>
- Pandya S. Methotrexate and hydroxychloroquine combination therapy in chronic chikungunya arthritis: a 16 week study. *Indian J. Rheumatol.* 2008; 3, 93–97
- Patel et al. Long-term sequelae of West Nile virus-related illness: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2015 Aug;15(8):951-9
- Pathak, H et al. Chikungunya arthritis. *Clin. Med.* 2019;19, 381–385

Patterson J et al. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. West J Emerg Med. 2016 Nov;17(6):671-679

Paules CI, Fauci AS. Yellow Fever - Once Again on the Radar Screen in the Americas. N Engl J Med. 2017 Apr 13;376(15):1397-1399. doi: 10.1056/NEJMp1702172. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28273000

Pham D. et al.: Emergence of Japanese encephalitis in Australia: a diagnostic perspective. Pathology 2022. 54(6), 669–677

Penot P et al. Five cases of acute Zika virus infection in French women of reproductive age returning from Central and South America. Rev Med Interne. 2017 Aug;38(8):547-550

Petersen LR et al. West Nile virus: review of the literature. JAMA. 2013;310(3):308–315

Peters R, Stevenson M. Zika virus diagnosis: challenges and solutions. Clin Microbiol Infect. 2019 Feb;25(2):142-146

Pitt Gameiro Sales GM et al. Treatment of chikungunya chronic arthritis: a systematic review. Rev. Assoc. Med. Bras. 2018; 64, 63–70

Plourde AR, Bloch EM. A Literature Review of Zika Virus. Emerg Infect Dis. 2016 Jul;22(7):1185-92. doi: 10.3201/eid2207.151990. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27070380; PMCID: PMC4918175

Prüfer-Krämer L et al. Mandatory medical examination pre and post travel for volunteers of the „weltwärts“ programme in Germany. FTR 2020; 27(01): 20-25

Ravindran V, Alias G, Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquinemonotherapy in chronic persistent chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. Clin. Rheumatol. 2017; 36, 1335–1340

Reinhard B et al. 22 Chikungunya-Fieber, DGPI Handbuch, Thieme, 2013

Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) [Richtlinie Hämotherapie 2023](#), abgerufen am 21.05.2025

Robert Koch Institut (RKI). Behandlungszentren in Deutschland RKI - Behandlungszentren (Abrufdatum: 03.02.2025)

Robert Koch Institut (RKI). RKI-Ratgeber - Gelbfieber. RKI. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gelbfieber.html (Abrufdatum: 25.01.2024)

Robert Koch Institut (RKI). - Impfthemen A - Z - Kann bei bestehender Hühnereiweißallergie geimpft werden? RKI. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Grunderkrankungen/FAQ-Huehnereiweissallergie.html (Abrufdatum 25.01.2024)

Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2022, Berlin 202 (Abrufdatum: 04.05.2025)

Robert Koch Institut (RKI). Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern (gemäß § 11 Abs. 2 Infektionsschutzgesetz (IfSG)).
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_des_RKI_2023.pdf?__blob=publicationFile (Abrufdatum: 22.08.2024)

Robert Koch Institut (RKI). West-Nil-Fieber im Überblick, 2023 RKI - West-Nil-Fieber - West-Nil-Fieber im Überblick (Abrufdatum: 25.08.2024)

Robert Koch Institut (RKI). Fieber nach Reise? Aufgepasst! Anamnese und Maßnahmen bei Verdacht auf HCID (high consequence infectious diseases). Ein interaktiver Leitfaden für medizinisches Personal, Stand Juni 2023 <https://multimedia.gsb.bund.de/RKI/Flowcharts/HCID-FS/#/> (Abrufdatum: 06.02.2025)

Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Aug;26(8):979-987. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.016. Epub 2020 May 26. PMID: 32470568; PMCID: PMC7250111.

Rollé A et al.. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(5):891-4

Rougen V et al. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J of Clin Virol*, 2015, 64: 144-152

Roy A et al. Profile of hepatic involvement by dengue virus in dengue infected children. *N Am J Med Sci.* 2013 Aug;5(8):480-5. doi: 10.4103/1947-2714.117313.

Sahu RC et al. Interventions for the Prevention and Treatment of Japanese Encephalitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2022;24(11):189-204

Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases.* 2015 Feb 16;3(2):125-31. doi: 10.12998/wjcc.v3.i2.125.

Samir B et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013 Apr 25;496(7446):504-7
Savasta S et al. West-Nile virus encephalitis in an immunocompetent pediatric patient: successful recovery. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 20;44(1):140

Sayao AL et al. Calgary experience with West Nile virus neurological syndrome during the late summer of 2003. *Can J Neurol Sci.* 2004;31(2):194–203

Schilte C et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2137

Schmidt-Chanasit J et al. Viruses acquired abroad—what does the primary care physician need to know? *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(41): 681–92

Schmidt SM. Impfungen und Allergien auf Hühnereiweiß – wann besteht klinische Relevanz? *Allergologie*. 2023; 46: 363-370. DOI 10.5414/ALX02360

Sejvar JJ., et al. Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection. *Emerging infectious diseases*, 2003, 9. Jg., Nr. 7, S. 788

Sejvar JJ, Marfin AA. Manifestations of West Nile neuroinvasive disease. *Rev Med Virol*. 2006 Jul-Aug;16(4):209-24

Sejvar JJ et al. West Nile Virus-associated flaccid paralysis outcome. *Emerg Infect Dis*. 2006 Mar;12(3):514-6

Sejvar JJ. The long-term outcomes of human West Nile virus infection. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 15;44(12):1617-24

Sharif N et al. Molecular Epidemiology, Evolution and Reemergence of Chikungunya Virus in South Asia. *Front Microbiol*. 2021 Jun 7;12:689979

Silva-Filho E et al. Neuromodulation treats Chikungunya arthralgia: a randomized controlled trial. *Sci. Rep*. 2018; 8

Simon F et al. Chikungunya virus infections. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373, 93–94

Silva-Ramos, C.R., Mejorano-Fonseca, J.A., Hidalgo, M. *et al*. Clinical, Epidemiological, and Laboratory Features of Mayaro Virus Infection: a Systematic Review. *Curr Trop Med Rep* 10, 309–319 (2023) <https://doi.org/10.1007/s40475-023-00308-6>

Simon, F. et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). *Comprehensive guidelines for the clinical management of CHIKV infection* November 2014. *Méd. Mal. Infect*. 2015; 45, 243–263

Simon LV et al. Yellow Fever Treasure Island, StatPearls 2024 Jan. Available at Yellow Fever - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov) (Abrufdatum: 21.08.2024)

Simon-Lorieri E et al. Autochthonous Japanese Encephalitis with Yellow Fever Coinfection in Africa. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1483-1485. doi: 10.1056/NEJMc1701600. PMID: 28402771

Singh SS et al. Four cases of acute flaccid paralysis associated with chikungunya virus infection. *Epidemiol Infect*. 2008;136(9):1277-80

Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). (2016). Guia de manejo da infecção pelo vírus Zika – Versão 19/03/2016. São Paulo: SBI. <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/451/2016/03/zika-virus-sbi-2016.pdf>

Sommer C. et al., Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Statista. Fallzahl ausgewählter Enzephalitis-Arten in Deutschland in den Jahren von 2000 bis 2011. Fallzahl ausgewählter Enzephalitis-Arten in Deutschland bis 2011 | Statista (Abrufdatum: 25.08.2024)

Ständige Impfkommission und Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. unter besonderer Mitarbeit von Kling K et al. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) zu Reiseimpfungen. *Epid Bull* 2023;14:1–193 | DOI: 10.25646/11201.4

Ständige Impfkommission und Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. unter besonderer Mitarbeit von Kling K et al. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) zu Reiseimpfungen. *Epid Bull* 2024;14:1–206 | DOI: 10.25646/12006.3

Ständige Impfkommission und Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. unter besonderer Mitarbeit von Kling K et al. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) zu Reiseimpfungen. *Epid Bull* 2024; 20/21; 3-7

Sunwoo JS et al. Clinical Characteristics of Severe Japanese Encephalitis: A Case Series from South Korea. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Aug;97(2):369-375

SurvStat@RKI 2.0. RKI. <https://survstat.rki.de/> (Abrufdatum: 25.01.2024)

Tan SS, Bujang MA. The clinical features and outcomes of acute liver failure associated with dengue infection in adults: a case series. *Braz J Infect Dis.* 2013 Mar-Apr;17(2):164-9. doi: 10.1016/j.bjid.2012.09.007

Tappe D et al. Two laboratory-confirmed cases of Japanese encephalitis imported to Germany by travelers returning from Southeast Asia. *J Clin Virol.* 2012 Jul;54(3):282-5

Téllez-Zenteno JF et al. Neuroinvasive West Nile virus disease in Canada. The Saskatchewan experience. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(4):580–584

Theel ES, Hata DJ. Diagnostic Testing for Zika Virus: a Postoutbreak Update. *J Clin Microbiol.* 2018 Mar 26;56(4):e01972-17

Vairo F et al. Chikungunya: epidemiology, pathogenesis, clinical features, management, and prevention. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2019; 33, 1003–1025

Vorndam V, Kuno G. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and dengue hemorrhagic fever.* New York, CAB International, 1997:313–333

Vieira V et al. Liver Transplantation for Acute Liver Failure due to Yellow Fever: A Case Report. *Transplant Proc.* 2019 Jun;51(5):1625-1628

- Wang Y et al. Current Advances in Zika Vaccine Development. *Vaccines* 2022, 10, 1816
- Watson H. et al. Stiffness, pain, and joint counts in chronic chikungunya disease: relevance to disability and quality of life. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39, 1679–1686
- Watson JT et al. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 7;141(5):360-5
- Weirauch T et al. Vaccine-derived Yellow Fever in an immunocompromised patient on anti-CD20-antibody therapy and its treatment with Sofosbuvir. *Int J Infect Dis.* 2024 Mar 21:107017
- Werner D et al. Nine years of mosquito monitoring in Germany, 2011-2019, with an updated inventory of German culicid species. *Parasitol Res.* 2020 Sep;119(9):2765-2774
- Wielanek AC et al. Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology.* 2007;69(22):2105-7
- Wimalasiri-Yapa BMCR et al. Zika Virus and Arthritis/Arthralgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2020 Oct 7;12(10):1137
- World Health Organization. Infant Feeding in Areas of Zika Virus Transmission. Guideline: Infant Feeding in Areas of Zika Virus Transmission 2016
- World Health Organization. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. Rapid advice Guideline 2016 (Abrufdatum: 24.08.2024)
- World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Geneva: World Health Organization; 2009
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1
(Abrufdatum: Feb 03.02.2025)
- World Health Organization. Guidelines on clinical management of Chikungunya fever. WHO 2019, <https://www.who.int/westernpacific/publications-detail/guidelines-on-clinical-management-of-chikungunya-fever> (Abrufdatum: 19.03.2024)
- World Health Organisation. A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics 2017–2026. Geneva: 2018
- World Health Organization. Disease Outbreak News; Dengue – Global situation, 2023, <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498> (Abrufdatum: 22.08.2024)
- World Health Organization. Global Dengue Surveillance , 2024
https://worldhealthorg.shinyapps.io/dengue_global/?utm_source=ISNTD+Newsletter&utm_campaign=67f052e353-

EMAIL CAMPAIGN 2018 08 16 09 02 COPY 01&utm_medium=email&utm_term=0_f4c7c711d5-67f052e353-99998043 (Abrufdatum: 06.02.2025)

Young et al. Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. Euro Surveill. 2021;26(19)

Yuan K et al. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2022; 17: e0267186

Zou S et al. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. J Infect Dis. 2010 Nov 1;202(9):1354-61

Versionsnummer: 1.0
Erstveröffentlichung: 05/2025
Nächste Überprüfung geplant: 05/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online