

Zoonose des Monats – März 2023 Erregersteckbrief Denguevirus

Autoren: Thomas Jaenisch^{1,2}, Jan Felix Drexler^{3,4}

¹ Heidelberg Institut für Global Health, Universitätsklinikum Heidelberg

² Center for Global Health, Colorado School of Public Health, Aurora, CO, USA

³ Charité-Universitätsmedizin Berlin, Mitglied der Freien Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Virologie, Berlin

⁴ Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), assoziierter Standort Charité, Berlin

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>

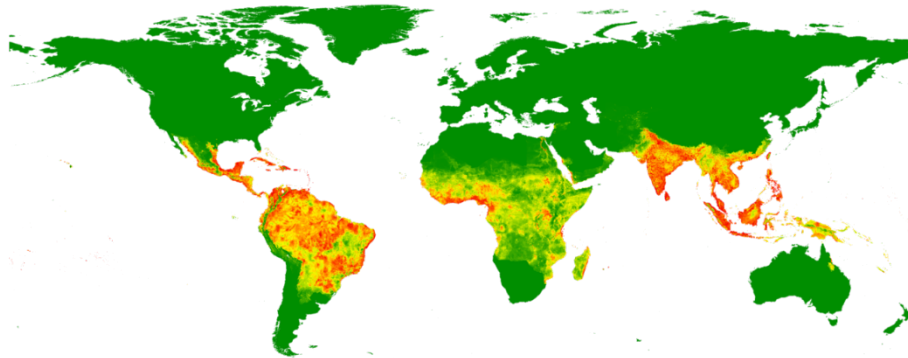


Abbildung:
Geschätztes
Dengue Risiko
weltweit,
basierend auf
Zahlen von 2010
(Bhatt, Gething et
al. 2013), in rot
Regionen mit
hohem Risiko.
Copyright – Bhatt,
Nature, 2010

Beschreibung

Dengueviren (vier Serotypen: DENV 1-4) verursachen eine akute fieberhafte Erkrankung. Wegen der zunehmenden Ausbreitung der übertragenden Moskitos (*Aedes aegypti* und *Aedes albopictus*) verursacht Dengue seit Jahrzehnten eine schleichende Pandemie. Das Dengue-Virus (DENV) ist ein behülltes Pathogen aus der Gattung der Flaviviren. Von Mücken übertragene Viren werden auch Arboviren (Arthropod-borne viruses) genannt. Unter allen von Arboviren ausgelösten Erkrankungen ist das Dengue-Fieber weltweit am häufigsten. Die Krankheitslast von DENV wird auf ca. 400 Millionen Erkrankungen und 10.000 Todesfälle pro Jahr geschätzt.

Erstmals entdeckt

Der Erreger wurde in den frühen 1940er Jahren in Asien entdeckt (Ren Kimura und Susumu Hotta) und isoliert (Albert B. Sabin und Walter Schlesinger).

Wo kommt der Erreger vor?

Alle vier Serotypen kommen weltweit vor. Die höchsten Übertragungsraten für Dengue werden in Südostasien und in Lateinamerika beobachtet. Für Afrika ist die Datenlage über die Häufigkeit von Dengue weniger gut beschrieben.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

Man unterscheidet urbane und sylvatische Zyklen. Dengue-Viren haben sich vor längerer Zeit aus ihrem sylvatischen Zyklus gelöst und werden fast immer in urbanen Zyklen zwischen Menschen und *Aedes* Mücken übertragen. Es gibt jedoch vereinzelte Infektionen von Menschen mit Dengue-Viren, die vermutlich in Waldregionen im Globalen Süden (beschrieben in Afrika und Asien, jedoch nicht in Lateinamerika) entstanden sind und auf Zirkulation genetisch unterschiedlicher Dengue-Viren in sylvatischen Zyklen in nicht-humanen Primaten hinweisen könnten. Dengue-Viren wurden mittels molekularer oder serologischer Nachweisverfahren in diversen Tieren nachgewiesen, u.a. Fledermäusen, Affen, und verschiedenen Nutztieren. Hier ist von „spillover“ Infektionen auszugehen, die nicht Teil eines etablierten Übertragungszyklus sind.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

Die Übertragung geschieht durch infektiösen Stich einer weiblichen *Aedes* Stechmücke. Risikogruppen für schwere Verläufe sind Menschen mit Vorerkrankungen sowie Menschen, die eine Infektion mit einem zweiten Serotyp durchmachen, der sich von dem ersten Serotyp unterscheidet, vermutlich unter anderem durch infektionsverstärkende nicht-neutralisierende Antikörper (engl. antibody dependent enhancement, ADE).

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?

Beim Menschen verlaufen 50-60% Erkrankungen oligosymptomatisch, oft ohne Inanspruchnahme einer Gesundheitsversorgung. Symptomatische Dengue-Erkrankungen verlaufen klinisch unter dem Bild eines hochfieberhaften Infekts, typischerweise mit Gelenk-, und Kopfschmerzen sowie oft mit makulopapulösem Exanthem. Im Blutbild findet sich eine Thrombopenie und ggf. auch eine Leukopenie. In seltenen Fällen kann es zu schweren Verlaufsformen mit Kreislaufversagen und Blutungen kommen. Der wichtigste Pathomechanismus schwerer Dengue-Verläufe ist durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität - das sogenannte „vascular leakage“ Syndrom - bedingt, das mit serösen Flüssigkeitsansammlungen (z.B. Pleuraerguss, Aszites), Blutdruckabfall, und Minderperfusion von lebenswichtigen Organen bis hin zum Schock einhergeht.

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Es gibt keine antiviralen Medikamente, aber zwei Impfstoffe, die in einigen Ländern zugelassen wurden (tetravalente Lebendimpfstoffe, Dengvaxia[®], QDenga[®]). Weitere Impfstoffe sind in der klinischen Erprobung. Bei mindestens einem dieser Impfstoffe ist ein erhöhtes Risiko einer schwer verlaufenden ersten Dengue Erkrankung durch ADE beschrieben worden, weshalb der Impfstoff in einigen Ländern nur noch bei bereits vorher mit Dengueviren Infizierten empfohlen wird.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Dengue ist in Deutschland meldepflichtig (als Labordiagnose). Weltweit werden Surveillance Daten gesammelt, wobei jedoch die Definitionen unterschiedlich sind. Oft wird nur ein kleiner Anteil der gemeldeten Fälle durch spezifische Labordiagnostik bestätigt. Die Vorhersage von Dengue Epidemien wurde intensiv erforscht, bisher ohne greifbaren Erfolg.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Die Pathogenese einer schweren Dengue-Infektion ist nur unzureichend verstanden. Eine vorangegangene Infektion mit einem heterogenen (unterschiedlichen) Serotyp kann eine Infektion mit einem zweiten Serotyp verstärken. Der Grund hierfür ist das sogenannte antibody-dependent enhancement (ADE), wobei nicht-neutralisierende Antikörper gegen den vorherigen DENV Serotypen die Aufnahme des aktuell infizierenden Serotypen in normalerweise wenig oder nicht empfängliche Zellen über Fcy-Rezeptoren verstärken, was wiederum die Virusmenge erhöhen kann. Daher werden dringend dynamische und früh reaktive Biomarker benötigt, um einen schweren Verlauf einer Dengue-Infektion während eines Ausbruchs vorhersagen zu können und die entsprechende Patientenversorgung einleiten zu können.

Auf der Bevölkerungsebene wird versucht, Dengue-Ausbrüche oder Epidemien vorherzusagen, um früh genug Kontrollmaßnahmen einleiten zu können.

Ein Schwerpunkt der Forschung ist die Immunologie, um die Wechselwirkungen zwischen den vier DENV Serotypen und auch mit anderen verwandten Viren (z.B. Zikavirus) besser verstehen zu können. Während häufige Denguevirus-Infektionen vermutlich zumindest vor Ausbildung einer kongenitalen Zikavirus-Infektion schützen könnten, könnte eine vorangegangene Zikavirus-Infektion zu schwereren Dengue Verläufen führen.

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

- **Vektorkontrolle:** Mehrere Strategien werden derzeit erprobt, von konventionellen Maßnahmen (Larvizide, Adultizide) bis hin zu Einführung von veränderten Moskito-Populationen, z.B. mit Wolbachia-Bakterien symbiotisch infiziert, was zu einer geringeren Transmissionswahrscheinlichkeit in Moskitos führt.
- **Impfungen:** Derzeit gibt es zwei lizenzierte Impfstoffe (von Sanofi und Takeda). Die Diskussion der Herausforderungen mit den Impfstoffen kann in diesem Steckbrief nicht adäquat behandelt werden. Wegen der immunologischen Wechselwirkungen zwischen den Serotypen (siehe oben) ist ein immunologisches „Enhancement“ nach Impfung möglich und wurde für den Impfstoff von Sanofi auch beschrieben.
- **Triage und Sekundäre Prävention:** In der Abwesenheit von primärer Prävention kommt der sekundären Prävention große Bedeutung zu. Die prompte Diagnostik und Erkennung von schweren Verlaufsformen ermöglicht es, diesen Patienten eine optimale Therapie im Zentrum zukommen zu lassen. Unter diesen Bedingungen ist die Sterblichkeit gering. Bei ungünstigen therapeutischen Rahmenbedingungen kann die Sterblichkeit an Dengue deutlich höher liegen.

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Im Zuge des Klimawandels wird damit gerechnet, dass sich Dengue weiter nach Norden ausbreitet, weil sich die übertragenden Moskitos ausbreiten. Extremwetterereignisse wie Überflutungen und Hitzewellen können diese Dynamik verstärken. Ungeplante Urbanisierung und fehlende städtische Infrastruktur (Müllentsorgung bzw. Wasserversorgung) sind die wichtigsten Herausforderung in den Regionen des globalen Südens, in denen Dengue endemisch ist. Die Krankheit ist ferner assoziiert mit Phänomenen der Globalisierung, wo z.B. durch den Handel mit alten Autoreifen Larven von Moskitos in Ländern eingeschleppt wurden, in denen bisher diese Moskitos nicht heimisch waren.