

# PRESSEMITTEILUNG

## Dengue im Jahr 2022: Wo stehen wir in Europa?

- *Dengue-Fieber ist eine der häufigsten Ursachen für Fieber bei Reiserückkehrern*
- *Die virusübertragende Aedes-Mücke breitet sich auch in Gebieten aus, in denen Dengue nicht-endemisch ist*
- *Eine Sekundärinfektion birgt ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf*

**Berlin, 18. Juli 2022.** Die Weltgesundheitsorganisation WHO erklärte Dengue im Jahr 2019 zu einer der zehn größten Bedrohungen der weltweiten Gesundheit.<sup>1</sup> Eine Dengue-Infektion kann einen schweren, in seltenen Fällen sogar lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. In Deutschland sollten Ärzte nicht nur bei Reiserückkehrern aus Asien mit grippeähnlichen Symptomen an diese Virusinfektion denken, gaben Dr. Dr. Carsten Köhler, Kompetenzzentrum Tropenmedizin der Universität Tübingen und 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit (DTG) e.V., Prof. Dr. Tino F. Schwarz, Klinikum Würzburg Mitte, und Prof. Dr. Tomas Jelinek vom Berliner Zentrum für Reise- und Tropenmedizin auf einem Takeda Symposium\* zum Thema „Dengue im Jahr 2022“ am 24. Juni im Rahmen der Conference on Tropical Medicine and Global Health (CTM) und zugleich Jahrestagung der DTG in Rostock zu bedenken. Denn Reisende können sich auch in Amerika, Afrika und Ozeanien mit dem Erreger infizieren.<sup>2</sup> Die asiatische Tigermücke als eine Überträgerin der Erkrankung ist bereits in Deutschland angekommen.<sup>3</sup>

Dengue-Fieber ist bei schwerem Verlauf mit einer Letalität von bis zu 20 % assoziiert.<sup>1</sup> Bei jährlich rund 390 Millionen Infektionen waren 2019 etwa 40 % der Weltbevölkerung infektionsgefährdet. „Mit einer 30-fachen Zunahme ist die Zahl der Dengue-Fälle in den vergangenen 50 Jahren dramatisch gestiegen“, berichtete Schwarz. Damit ist Dengue-Fieber die vektorübertragene Infektionskrankheit mit den am schnellsten steigenden Fallzahlen.<sup>4</sup> Bei Reisenden in Südostasien hat Dengue die Malaria als häufigste Ursache von Fieber abgelöst.<sup>5</sup> Ausgehend von den tropischen und subtropischen Zonen breitet sich das von Mücken übertragene Virus immer weiter in gemäßigte Regionen aus.<sup>4</sup> Auch in Regionen, in denen das Virus nicht endemisch ist, kann es dabei zu Ausbrüchen kommen – etwa 2012/2013 auf Madeira mit mehr als 2.000 Infektionen.<sup>6</sup> Aus Kroatien, Frankreich, Spanien und Italien wurden ebenfalls in den vergangenen Jahren Ausbrüche gemeldet.<sup>7</sup> „Es gibt jedoch Licht am Horizont, das

---

\* Medical Disease Awareness Symposium „Dengue im Jahr 2022“, 24.06.2022, Rostock

Problem einkreisen zu können“, so Schwarz mit Blick auf in der Entwicklung befindliche Impfstoffe.

### **Die asiatische Tigermücke als Vektor in Deutschland angekommen**

Dengue-Viren (DENV) werden durch zwei Stechmückenarten der Gattung *Aedes* übertragen. Hauptüberträger ist die auf wärmere Temperaturen angewiesene tagaktive Gelbfiebermücke *Aedes aegypti*.<sup>8</sup> Daneben können DENV auch durch die asiatische Tigermücke *Aedes albopictus* übertragen werden, die kühlere Temperaturen toleriert und sich bereits in 23 Bundesstaaten der USA und mehr als 25 Ländern im europäischen Raum verbreitet hat. Zu den betroffenen Regionen zählen Teile Baden-Württembergs und Hessens, d. h. die Tigermücke ist auch in Deutschland angekommen.<sup>3</sup> Dort könnte es dann zu autochthonen Infektionen und Ausbrüchen kommen, wenn das Virus von Reiserückkehrenden eingeschleppt und über die Mücken verbreitet wird.

### **Vor allem Sekundärinfektionen können schwer verlaufen**

Es gibt vier DENV-Serotypen: DENV-1, -2, -3 und -4.<sup>9</sup> „Man geht davon aus, dass eine Primärinfektion mit einem der Serotypen lebenslangen Schutz gegen diesen Serotyp und einen vorübergehenden Schutz gegen die anderen Serotypen bietet. Schätzungen gehen von einigen Monaten bis zu ein bis zwei Jahren aus“, so Schwarz. Im Unterschied zu den häufig asymptomatisch verlaufenden Primärinfektionen birgt eine Sekundärinfektion mit einem der drei anderen Serotypen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf.<sup>9</sup> Verantwortlich hierfür ist ein Antikörper-bedingtes Enhancement (Antibody-dependent Enhancement, ADE), d. h. die im Rahmen der Primärinfektion gebildeten Antikörper binden an Viren des anderen Serotypen, können diesen aber nicht neutralisieren. Der Antikörper-DENV-Komplex bindet dann an das Fragment des kristallisierbaren Gamma-Rezeptors auf zirkulierenden Monozyten, was die Virusreplikation in den Monozyten und damit die Virämie und den Schweregrad der Erkrankung erhöht.

### **Patienten mit schwerem Verlauf intensivmedizinisch gut behandelbar**

Mit 1.176 gegenüber 993 Fällen wurden dem Robert Koch-Institut 2019 mehr Dengue-Fieber- als Malariaerkrankungen gemeldet.<sup>10</sup> Noch 2001 waren es lediglich 60 Fälle von Dengue-Fieber gewesen.<sup>11</sup> „Insbesondere bei Sekundärinfektionen sind schwere bis in seltenen Fällen sogar lebensbedrohliche Verläufe möglich“, warnte Jelinek. Nach einer Inkubationszeit von vier bis zehn Tagen treten grippeähnliche Symptome mit Fieber, Übelkeit sowie Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen auf.<sup>8</sup> Manche Patienten haben auch Hautausschlag. Bei leichten Verläufen sind die Symptome selbstlimitierend.<sup>12</sup> Einige Patienten gehen von der febrilen Phase jedoch in eine kritische Phase mit den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen Dengue Hämorrhagisches Fieber (DHF) und Dengue Schock-Syndrom (DSS) über. Studien bei Reiserückkehrenden mit Fieber zeigen eine DHF-Prävalenz von 0,9-3,0 %.<sup>13,14,15</sup> „Solche schweren Fälle sind intensivmedizinisch gut behandelbar“, so Jelinek. Die Möglichkeiten dazu sind aber – anders als bei den Reiserückkehrenden – in Regionen mit endemischer Verbreitung zumeist nicht gegeben. Eine belastende Langzeitfolge vieler Patienten nach Genesung von allen anderen Symptomen ist das Post-Infektiöse Fatigue-Syndrom.<sup>16</sup> „Rund zehn Prozent der von mir behandelten Patienten entwickelten ein Fatigue-Syndrom, das zwei Monate bis zweieinhalb Jahre anhielt. Irgendwann war es aber bei allen wieder verschwunden“, berichtete Jelinek.

## Grundsätzlich eine serologische Untersuchung veranlassen

Wesentlich im Rahmen der Diagnose einer DENV-Infektion sei die Reiseanamnese. Aufgrund des Vorkommens autochthoner Infektionen in nicht-endemischen Ländern müsse Dengue-Fieber bei entsprechender Symptomatik auch nach Aufenthalt in einem dieser Länder in Betracht gezogen werden. Neben den Symptomen würden Leukopenie und Thrombopenie Hinweise geben.<sup>8</sup> Hilfreich sei der Test auf das NS1-Antigen. Grundsätzlich sollte auch eine serologische Untersuchung veranlasst werden. „Bei einer Primärinfektion sind vier oder fünf Tage nach Einsetzen der Symptome sicher noch keine Antikörper nachweisbar. Ich möchte aber wissen, ob die Patienten bereits Dengue hatten“, betonte Jelinek in Anbetracht des dann höheren Risikos für einen schweren Verlauf. Dieser ist durch das Auftreten weiterer Symptome wie Bauchschmerzen, Erbrechen, Petechien und Blut im Erbrochenen oder im Stuhl charakterisiert.<sup>8</sup> Ein einfacher Test, den man bei Verdacht auf Dengue-Fieber in der Sprechstunde gut machen könne, sei der mit einem Stauschlauch durchführbare Tourniquet-Test<sup>†</sup>. Würden sich Petechien bilden, müsse der Patient zur weiteren Beobachtung stationär aufgenommen werden.

Aktuell lässt sich das Risiko einer Dengue-Infektion durch den ganztägigen Schutz vor Mückenstichen mit Insektenschutzmitteln reduzieren. Im Rahmen des wissenschaftlichen Kongresses wurden außerdem die 4,5 Jahres-Studiendaten zu Takedas Impfstoffkandidaten TAK-003 präsentiert. Der tetravalente Dengue-Impfstoff (TAK-003) basiert auf einem lebend, abgeschwächten Dengue-Virus vom Serotyp 2, der als genetisches „Grundgerüst“ aller vier Impfstoffviren dient. Im Rahmen einer viereinhalbjährigen, placebokontrollierten Phase-3-Studie (TIDES – Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study) mit seropositiven und seronegativen Probanden **verhinderte** eine zweimalige Impfung mit TAK-003 im Abstand von drei Monaten **61 % der symptomatischen Dengue-Infektionen und 84 % der Hospitalisierungen**.<sup>17</sup>

Diese neuen Langzeitergebnisse ergänzen die zuvor veröffentlichten Daten, die zeigten, dass TAK-003 seinen primären Endpunkt der Gesamt-Wirksamkeit gegen Dengue-Fieber mit einer Wirksamkeit von 80,2 % bereits bei der 12-monatigen Nachbeobachtung erreichte. Diese Studie erreichte auch alle sekundären Endpunkte, für die eine ausreichende Anzahl von Dengue-Fällen bei der 18-monatigen Nachbeobachtung vorlagen, einschließlich 90,4 % Wirksamkeit gegen Dengue-Fieber im Krankenhaus.<sup>18,19</sup> Es zeigten sich keine Hinweise auf ein Antikörperbedingtes Enhancement oder andere Sicherheitsrisiken. In der EU und ausgewählten Dengue-endemischen Ländern befindet sich TAK-003 derzeit in der zulassungsrelevanten Prüfung zur Prävention von Dengue-Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen.

---

<sup>†</sup> *Der Tourniquet-Test zur Überprüfung der Fragilität der Kapillaren wird gemäß WHO-Klassifizierung als zusätzliches Zeichen einer möglichen Dengue-Virusinfektion aufgelistet. Bei dem Test wird eine Blutdruckmanschette am Oberarm des Patienten angelegt, auf den Mitteldruck zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck (z. B.  $[130 + 80] \div 2 = 105$  mmHg) aufgeblasen und für fünf Minuten belassen. Zwei Minuten nach Entfernung der Manschette werden die Petechien am Vorderarm gezählt. Bei  $\geq 20$  Petechien auf einer Fläche von  $6,25$  cm<sup>2</sup> ( $2,5$  cm  $\times$   $2,5$  cm) gilt der Test als positiv. Die Spezifität wird mit bis zu 90 % angegeben. Ein negatives Ergebnis schließt eine Dengue-Infektion aber nicht aus.*

## Über Takeda

Takeda ist ein global führendes, wertebasiertes, forschendes, biopharmazeutisches Unternehmen mit Hauptsitz in Japan. Wir haben uns der Erforschung und Bereitstellung lebensverändernder Therapien verschrieben. Dabei werden wir von unserer Verpflichtung gegenüber Patienten, unseren Mitarbeitenden und der Umwelt geleitet. Takeda fokussiert seine Forschung auf vier Therapiegebiete: Onkologie, Seltene Genetische Erkrankungen & Hämatologie sowie Neurowissenschaften und Gastroenterologie. Außerdem investiert Takeda zielgerichtet in Forschungsaktivitäten in den Bereichen Plasmabasierte Therapien und Impfstoffe. **Takeda in Deutschland** gehört mit rund 2.300 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern zu den weltweit größten Landesgesellschaften von Takeda. [www.takeda.com](http://www.takeda.com)

## Pressekontakt

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG  
Corporate Communications  
Nina von Reden  
Tel. +49 172 633 1753  
[pr@takeda.de](mailto:pr@takeda.de)

eickhoff kommunikation GmbH  
Kerstin Krätsch  
Tel. +49 221 995951-70  
[kraetsch@eickhoff-kommunikation.de](mailto:kraetsch@eickhoff-kommunikation.de)

*Diese Pressemitteilung enthält Hintergrundinformationen unseres Hauses für die Fachpresse zu Teilaspekten einer umfassenden, breiten Berichterstattung der Fachpresse über Dengue-Fieber sowie neuen Entwicklungen in der Forschung. Sie soll eine eigene Befassung der Fachpresse mit diesem wichtigen Thema im Rahmen einer unabhängigen Berichterstattung erleichtern und ist nicht zur unveränderten Übernahme bestimmt.*

- 
- <sup>1</sup> <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>; letzter Zugriff: 27.06.2022
  - <sup>2</sup> Gossner CM et al. Euro Surveill 2022; 27: 2001937
  - <sup>3</sup> Becker N et al. Parasites & Vectors; 2022, 15: 9
  - <sup>4</sup> World Health Organization. Global Strategy for Dengue Prevention and Control, 2012–2020. Geneva: WHO Press; 2012
  - <sup>5</sup> Halstead S, Wilder-Smith A. J Travel Med 2019; 14; 26
  - <sup>6</sup> Seixas G et al. Sci Rep 2019; 9: 2241
  - <sup>7</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>; letzter Zugriff: 27.06.2022
  - <sup>8</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>; letzter Zugriff: 27.06.2022
  - <sup>9</sup> Heinz FX, Stiasny K. Vaccine 2012; 30: 4301-4306
  - <sup>10</sup> Epidemiologisches Bulletin 50/2020 vom 10. Dezember 2020
  - <sup>11</sup> Epidemiologisches Bulletin 50/2002 von 13. Dezember 2002
  - <sup>12</sup> St. John AL, Rathore APS. Nat Rev Immunol 2019; 19: 218-230
  - <sup>13</sup> Jelinek T et al. Clin Infect Dis 2002; 35: 1047-1052
  - <sup>14</sup> Schwartz E et al. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1081-1088
  - <sup>15</sup> Wilder Smith A et al. J Infect Dis 2007; 195: 1081-1083
  - <sup>16</sup> Tiga DC et al. Am J Trop Med Hyg 2016; 94: 1085-1089
  - <sup>17</sup> <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-dengue-vaccine-candidate-provides-continued-protection-against-dengue-fever-through-4.5-years-in-pivotal-clinical-trial/>; letzter Zugriff: 27.06.2022
  - <sup>18</sup> Biswal S, et al. N Engl J Med. 2019; 2019;381:2009-2019.
  - <sup>19</sup> Biswal S, et al. Lancet. 2020. 2020;395:1423-1433.