



Dengue-Fieber – Update Prävention

Dr. med. Markus Frühwein, München

Zusammenfassung

Dengue-Fieber ist weltweit die häufigste und sich am schnellsten ausbreitende, durch Mücken übertragene virale Erkrankung. Das Dengue-Virus wird in mindestens 128 Ländern übertragen und breitet sich zunehmend auch in Europa aus. Dengue ist die häufigste Ursache für Fieber bei Reiserückkehrern aus den Tropen und Subtropen. Der bislang einzige in der EU zugelassene Dengue-Impfstoff ist nur für Personen nach nachgewiesener Dengue-Infektion in Endemiegebieten indiziert. Nun wurde ein neuer tetravalenter Dengue-Impfstoff zugelassen. Dieser kann unabhängig vom Serostatus zur Prävention von Dengue-Fieber bei Menschen ab vier Jahren angewendet werden und steht somit als Reiseimpfung zur Dengue-Prävention zur Verfügung.

Erfahren Sie hier, in welchen Ländern Dengue mittlerweile verbreitet ist, was bei der Reiseberatung sowie Betreuung von erkrankten Reiserückkehrern beachtet werden sollte, mit welchen Schutzmaßnahmen sich eine Infektion vermeiden lässt und welche Unterschiede und Möglichkeiten die Dengue-Impfstoffe bieten.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Besonderheiten des Dengue-Virus,
- ✓ Ausbreitung und Übertragungswege,
- ✓ Risikofaktoren sowie Anzeichen für schwere Verläufe,
- ✓ zur Verfügung stehende Impfstoffe und weitere Präventionsmaßnahmen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Videovortrag bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG



Mücken sind nicht nur lästig, sie sind auch Überträger zahlreicher Erkrankungen wie u. a. Malaria, Gelbfieber, Chikungunya-, Zika-, West-Nil-Fieber und eben Dengue-Fieber. Auch auf Reisen gehören daher durch Stechmücken übertragene Infektionen neben fäkal-oral übertragenen Erkrankungen zu den wichtigsten Gesundheitsrisiken. Dabei gilt das Dengue-Fieber als die weltweit häufigste und sich am schnellsten ausbreitende, durch Mücken übertragene, virale Erkrankung [1]. Die Infektion äußert sich oftmals als akute fiebrige Erkrankung. Es kommen aber auch schwere Krankheitsverläufe, wie das Dengue hämorrhagische Fieber (DHF) oder das Dengue-Schocksyndrom (DSS) vor, die beide zum Tode führen können [1]. Überträger des Dengue-Virus sind die auffällig schwarz-weiß gemusterten Stechmücken der Gattung Aedes (■ **Abb. 1**), hauptsächlich Aedes aegypti (Gelbfiebermücke), aber auch Aedes albopictus (Asiatische Tigermücke) [2].



Abbildung 1
Aedes albopictus mit charakteristischer, auffälliger schwarz-weißer Musterung [2]

ÜBERTRAGUNG DES DENGUE-VIRUS

Die vorwiegend tagaktiven weiblichen Aedes-Mücken benötigen Blut für ihre Entwicklung und für die Eiablage. Saugt eine zuvor nicht infizierte Mücke bei einem mit dem Dengue-Virus infizierten Menschen Blut, so gelangt das Virus in die Mücke, vermehrt sich dort und infiziert die Speicheldrüsen. Ab dem nächsten Stich bis zum Rest ihres Lebens (d. h. bis zu vier Wochen) ist die Mücke infektiös und überträgt das Virus über ihren Speichel auf Menschen (● **Abb. 2**) [3, 4].

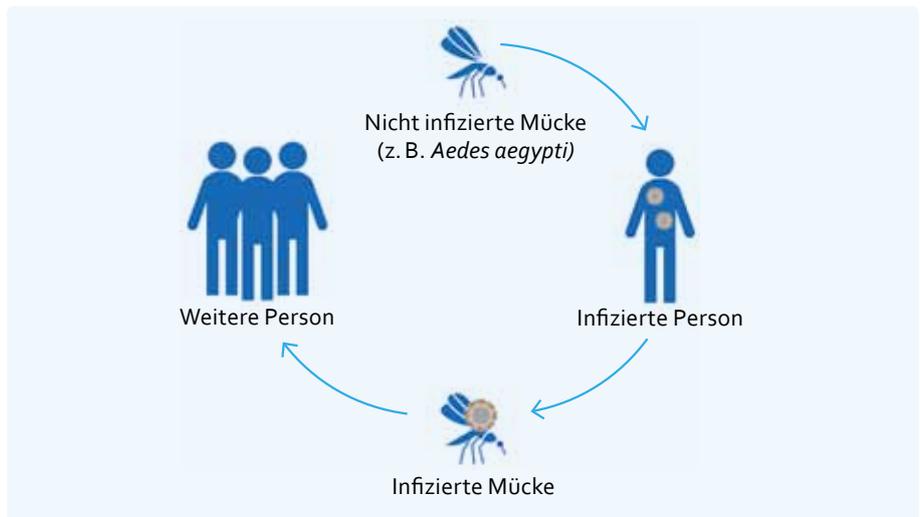


Abbildung 2
Übertragungszyklus des Dengue-Virus [3, 4]

Dabei fördern insbesondere zwei Aspekte eine rasche Verbreitung des Virus: Erstens sticht eine Mücke in der Regel mehrere Menschen pro Mahlzeit, was die Übertragungsrate erhöht. Dabei können nicht nur Menschen, bei denen das

Dengue-Fieber ausgebrochen ist, sondern jeder Infizierte – d. h. auch asymptomatische Personen – das Virus auf Mücken übertragen [5]. Je mehr Menschen in einer Region mit dem Dengue-Virus infiziert sind, desto mehr Mücken können sich infizieren und wiederum das Virus auf weitere Menschen übertragen – und desto schneller kann sich Dengue ausbreiten. Zweitens ist auch eine vertikale Übertragung beschrieben, das heißt, eine infizierte Mücke überträgt das Virus auf ihre Nachkommen, die dann ihr ganzes Leben lang infektiös sind [6]. Diese vertikale Übertragung des Dengue-Virus auf Mückeneier könnte eine Schlüsselrolle bei der Aufrechterhaltung der Dengue-Viruszirkulation in der Mücken-Vektorpopulation spielen. Insgesamt erklärt dieser sehr breit angelegte Infektionszyklus, warum sich das Dengue-Fieber rasch ausbreiten kann.

VIER SEROTYPEN DES DENGUE-VIRUS

Wie viele andere Arboviren, d. h. Viren, die von blutsaugenden Insekten auf den Menschen oder andere Wirbeltiere übertragen werden, zählt auch Dengue zu den Flaviviren [7, 8]. Das Virus hat einen Durchmesser von ca. 50 nm und ist von einer äußeren Hülle aus einer Lipiddoppelschicht umgeben. Innerhalb der Hülle befindet sich ein Kapsid mit dem Virusgenom. Jedes Dengue-Virus enthält ein einzelsträngiges, positiv orientiertes RNA-Genom, das für drei strukturelle Proteine und sieben nicht strukturelle Proteine kodiert (● **Abb. 3**) [8].

Abbildung 3

Das einzelsträngige RNA-Genom des Dengue-Virus kodiert für drei strukturelle und sieben nicht strukturelle Proteine [8]



Diese Unterscheidung von Struktur- und Nichtstrukturproteinen (NS-Proteine) ist auch im Hinblick auf die Impfstoffentwicklung relevant. Zu den Strukturproteinen zählen das Kapsid- (C) und das Prä-Membranprotein (prM), die wichtig für die physische Integrität und Reifung des Virus sind, sowie das E-Protein (engl. „envelope“, Hüllprotein). Dieses trägt die wesentlichen antigenen Determinanten und ermöglicht den Eintritt des Virus in die Wirtszellen. Die NS-Proteine sind für die virale Replikation notwendig [9]. Insbesondere das NS1-Protein wird bei einer Infektion auch ins Blut freigesetzt und hat sich als Marker zur Bestätigung einer akuten Dengue-Virus-Infektion sowohl bei Primär- als auch bei Sekundärinfektionen vom 1. bis zum 9./10. Tag nach Symptombeginn bewährt [10]. Wesentlich ist, dass vier verschiedene Serotypen des Dengue-Virus existieren, die weiter in Genotypen unterteilt werden [7, 8]. Nach durchgemachter Infektion mit einem bestimmten Serotyp wird zwar eine vermutlich lebenslange Immunität für den infizierenden Serotyp erreicht. Allerdings besteht keine vollständige Kreuzimmunität für die anderen Serotypen, sodass eine Person im Laufe ihres Lebens maximal bis zu viermal am Dengue-Fieber erkranken kann [11].

DENGUE AUF DEM VORMARSCH

Während Dengue noch Mitte des 20. Jahrhunderts von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) als eine der vernachlässigbaren Erkrankungen bezeichnet wurde, hat sich die Situation seither dramatisch gewandelt [4, 12]. Insbesondere innerhalb der vergangenen zwei Jahrzehnte ist eine massive Zunahme der weltweiten Dengue-Fälle zu verzeichnen (● **Abb. 4**).

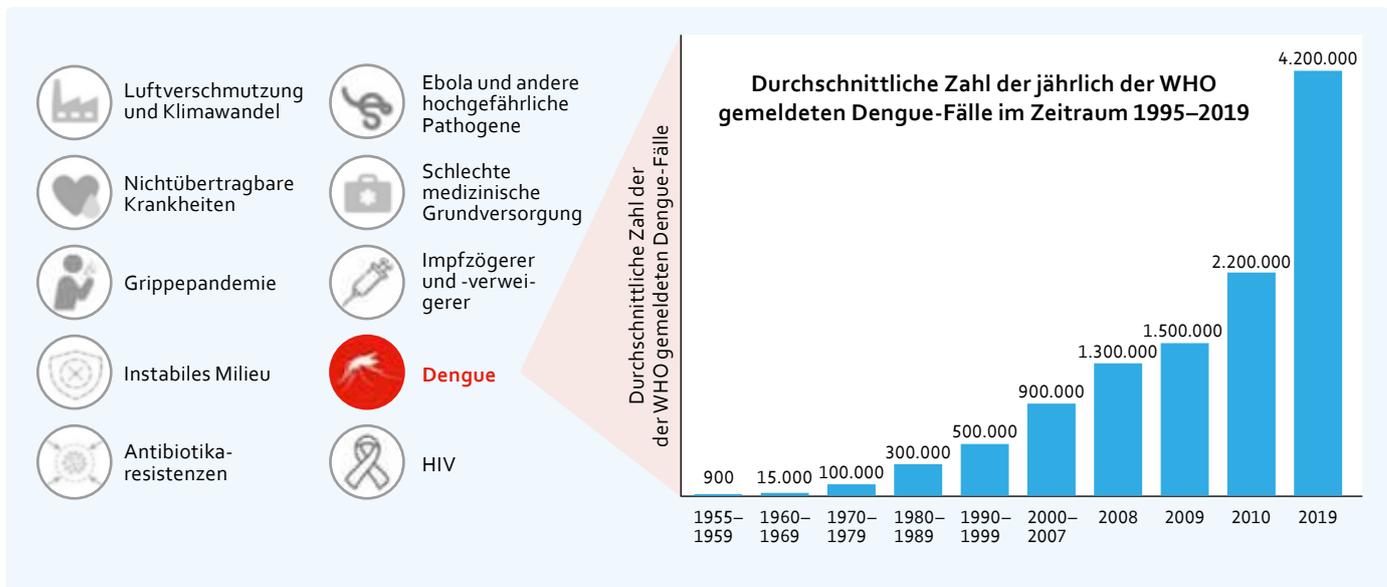


Abbildung 4
Dramatischer Anstieg der Dengue-Fallzahlen – mittlerweile zählt Dengue zu den zehn größten Bedrohungen für die globale Gesundheit [4, 12]

Mittlerweile wird die Erkrankung von der WHO als eine der wichtigsten Infektionskrankheiten mit pandemischem Ausmaß erachtet und zählt seit 2019 als einzige von Mücken übertragene Viruserkrankung zu den zehn größten Bedrohungen für die globale Gesundheit. Inzwischen wird Dengue in 128 Ländern übertragen, wodurch mehr als vier Milliarden Menschen potenziell von Dengue betroffen sein könnten [13]. Nach Schätzungen der WHO infizieren sich weltweit jährlich etwa 100 bis 400 Millionen Menschen mit Dengue, von denen etwa 25 % klinische Symptome entwickeln, während die Rate an tödlichen Verläufen bei 20.000 bis 25.000 liegt und vor allem Kinder betroffen sind [4, 14]. Derzeit ist Dengue-Fieber (noch) vorwiegend auf der Südhalbkugel verbreitet: vor allem in Südostasien, in Teilen von Asien, in Indien, in Süd- und Mittelamerika, aber auch in Teilen von Afrika und Australien sowie in Teilen des Pazifiks wie Neukaledonien und Hawaii. Darüber hinaus wird erwartet, dass sich das Dengue-Fieber geografisch weiter ausbreitet und im Jahr 2080 bereits 60 % der Weltbevölkerung dem Risiko einer Dengue-Infektion ausgesetzt sein werden [15].

FAKTOREN, DIE EINE DENGUE-VERBREITUNG BEGÜNSTIGEN

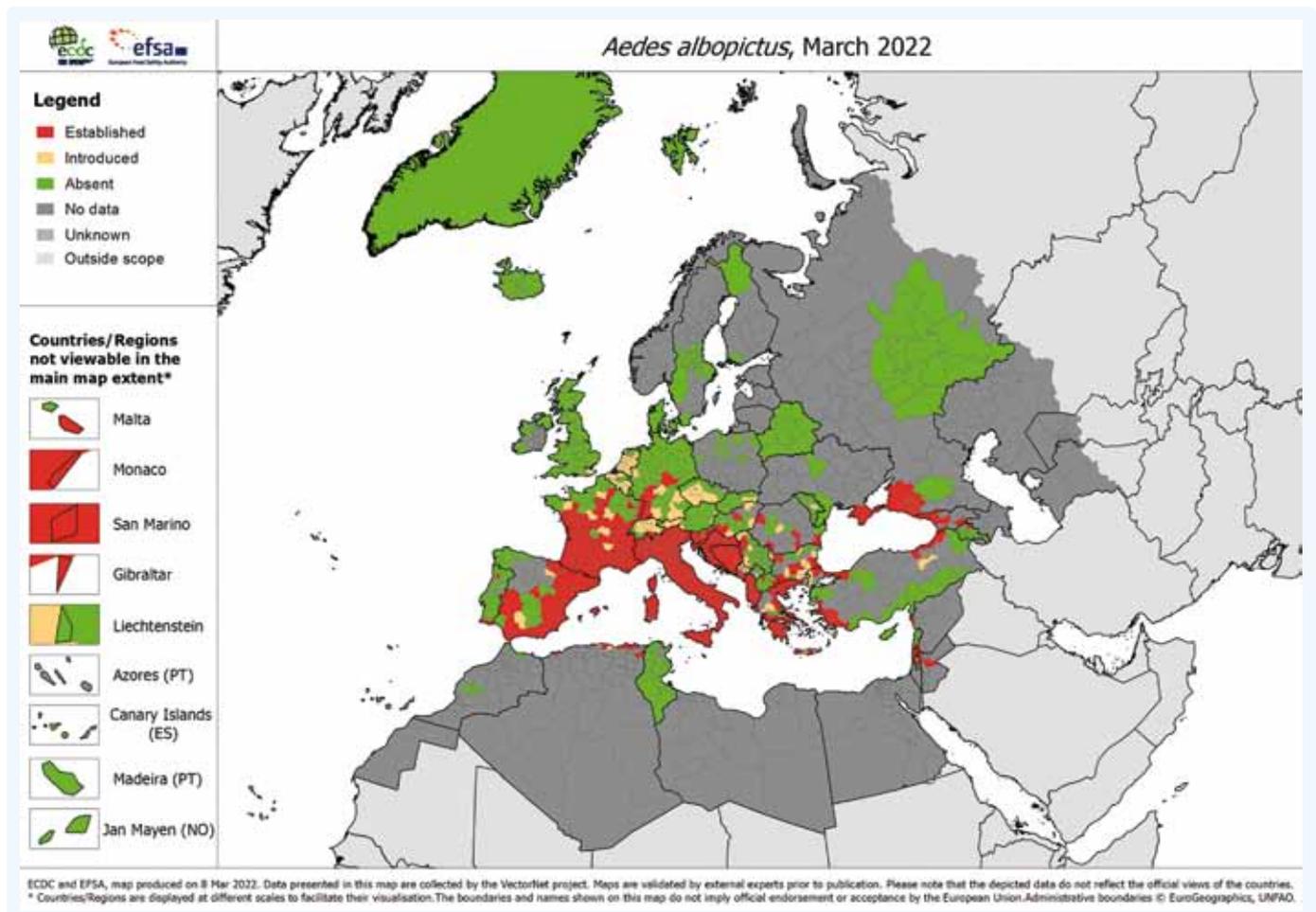
Ein wesentlicher Faktor, der die zunehmende geografische Ausbreitung von Dengue begünstigt, ist der **Klimawandel**. Aufgrund steigender globaler Durchschnittstemperaturen können sich auch Gebiete außerhalb der Tropen und Subtropen in Regionen verwandeln, die für eine Vermehrung der Dengue-Mücken geeignet sind [16]. Letztlich ist davon auszugehen, dass sich überall dort, wo es Mücken gibt, die Dengue übertragen, am Ende auch Dengue-Fieber ausbreiten wird – ebenso wie auch Malaria in Regionen vordringen kann, in denen bislang nicht damit zu rechnen war. Ein zweiter zentraler Aspekt für den Anstieg der Dengue-Fallzahlen ist eine zunehmende **Urbanisierung**. Während diese sich auf den Schutz vor Malaria vorteilhaft auswirkt, fördert die Urbanisierung hingegen eine Ausbreitung von Dengue. So bieten schnell wachsende Städte viele Brutstätten für die Aedes-Mücken, die zum Brüten nur kleinste Wassermengen benötigen und zudem auch sehr gut mit Brackwasser oder schlechter Wasserqualität auskommen [3]. Aedes-Mücken können überall dort, wo nur wenig Wasser steht, wie z. B. in alten Autoreifen oder Blumenkästen, brüten. Zudem befördert die hohe Bevölkerungsdichte in Städten die Dengue-Übertragungsraten. Auch **sozioökonomische Faktoren**, wie eine auf Wassertanks (Brutstätte!) gestützte Wasserversorgung, eine unzu-

reichende Abfallentsorgung und ein fehlender, adäquater Mückenschutz tragen in Regionen, in denen *Aedes*-Mücken vorkommen, zur raschen Ausbreitung der Erkrankung bei [16]. Einer der wichtigsten Faktoren für die geografische Ausbreitung – auch in Europa – ist die **hohe internationale Mobilität** im Handel und die Reisetätigkeit, die dazu beiträgt, dass die Vektoren des Dengue-Fiebers über weite Strecken transportiert werden [3].

DENGUE IN EUROPA ANGEKOMMEN

Mittlerweile ist *Aedes albopictus* auch in Südeuropa verbreitet [17]. Es wird angenommen, dass sich die Mücke noch weiter auf Kontinental-Europa ausbreitet und auch *Aedes aegypti* nachfolgen wird. Entsprechend der zunehmenden Ausbreitung von *Aedes*-Mücken kam es in Europa in den vergangenen Jahren bereits vereinzelt zu lokalen Dengue-Infektionen, wie auf Madeira, in Kroatien, Italien, Frankreich oder Spanien [17]. In Deutschland wurden zwar bislang keine autochthonen Dengue-Infektionen berichtet. Allerdings ist *Aedes albopictus* als potenzieller Vektor auch in Deutschland, bisher vor allem in Süddeutschland entlang des Rheins und der Autobahn A5, angekommen und wird sich vermutlich weiter ausbreiten (● Abb. 5).

Abbildung 5
Ausbreitung von *Aedes albopictus* in Europa (Stand März 2022) [17]



Doch selbst wenn Dengue in Deutschland bislang noch nicht autochthon übertragen wird, so tritt es immer häufiger als Erkrankung bei Reiserückkehrern auf. Gemäß einer beim Robert Koch-Institut (RKI) gestellten Abfrage ist die Zahl der gemeldeten Dengue-Fälle seit Beginn der Meldepflicht im Jahr 2001 nahezu kontinuierlich angestiegen (● Abb. 6) [18].

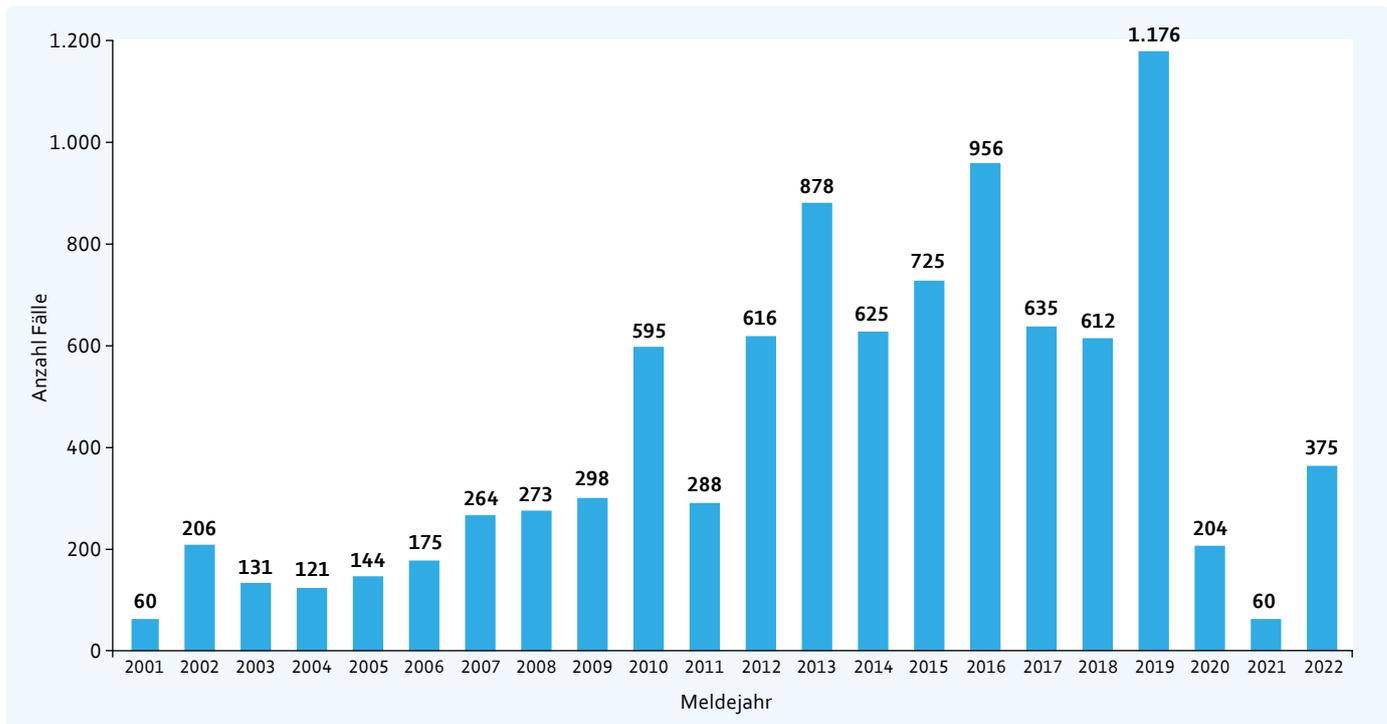


Abbildung 6
Übermittelte Dengue-Fieberfälle nach Meldejahr in Deutschland [18]

In den Jahren 2020 und 2021 zeigte sich zwar erwartungsgemäß ein massiver Einbruch der Dengue-Fälle, da coronabedingt kaum Reisen möglich waren und insbesondere die meisten der Länder, in denen Dengue-Fieber endemisch ist, ihre Grenzen geschlossen hatten. Doch bereits 2022 war aufgrund steigender Reisetätigkeit wieder ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen. Zudem ist bei der Beurteilung der Fallzahlen zu berücksichtigen, dass die Meldepflicht für Dengue in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) ausschließlich für in Deutschland festgestellte Erkrankungen und nachgewiesene Erreger gilt. Infektionen, die im Reiseland diagnostiziert und durchgemacht wurden, werden in Deutschland nicht erfasst. Auch asymptomatische Infektionen (ca. 75 % der Fälle) von Reiserückkehrern werden selbstverständlich nicht berücksichtigt. Insgesamt ist daher mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen.

DENGUE IN BETRACHT ZIEHEN – AUCH BEI UNTYPISCHEN SYMPTOMEN

Angesichts dieser Entwicklungen gilt es auch in Deutschland, das Thema Dengue in der reisemedizinischen Beratung zur Prävention massiv aufzugreifen und als mögliche Erkrankung bei Reiserückkehrern in Betracht zu ziehen. Wie die übermittelten Daten der symptomatischen Fälle (n = 1.176) von Reiserückkehrern mit Dengue-Fieber in Deutschland für 2019 zeigen, können auch junge, gesunde Menschen symptomatisches Dengue-Fieber entwickeln [19]. 2019 stellten Menschen zwischen 20 und 29 Jahren die größte Gruppe der von Dengue-Fieber Betroffenen dar – was möglicherweise auch auf bevorzugte Reiseziele in dieser Altersgruppe zurückzuführen ist. So fand der größte Teil der Infektionen im asiatischen Raum statt: 31 % der übermittelten symptomatischen Dengue-Fieberfälle wurden von Reisenden aus Thailand gemeldet, gefolgt von Rückkehrern aus Indonesien (8 %) und Indien (6 %). Ebenfalls häufiger wurden Kuba (6 %) und Mexiko (5 %) als Infektionsländer genannt. Zwar sind schwere Verläufe unter Reiserückkehrern insgesamt sehr selten, und auch in Deutschland wurden dem Robert Koch-Institut seit 2001 nur zwei Fälle von Dengue-Fieber mit tödlichem Verlauf gemeldet [20, 21, 22]. Dennoch sollte bei Reiserückkehrern mit fiebriger Erkrankung immer eine mögliche Dengue-Infektion bedacht werden – auch um potenziell schwere Verläufe rechtzeitig zu erkennen und in dem Fall die Patienten in ein Krankenhaus zu

überweisen. Dementsprechend spielt die Reiseanamnese eine große Rolle, und jeder Patient mit fiebriger Erkrankung nach einer Reise sollte nach seinen letzten Reisezielen befragt werden. Dabei ist zu beachten, dass Dengue mit einer großen Bandbreite an Symptomen einhergehen kann, darunter auch untypische Symptome wie z. B. eine Gallenblasenwandverdickung. Eindrücklich zeigt dies der Fall einer jungen Frau mit akuter Cholezystitis, die cholezystektomiert wurde und in der Folge an einer spontanen Blutung verstarb [23]. Erst anschließend stellte sich heraus, dass eine Dengue-Infektion vorlag und die Gallenblasenwandvergrößerung auf ein durch Dengue verursachtes Ödem hervorgerufen worden war. Eine mit dem Dengue-Schocksyndrom assoziierte Gallenblasenwandverdickung stellt aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr keine Indikation für eine chirurgische Therapie dar [24]; diese wäre auch in dem vorgestellten Fall bei entsprechender vorheriger Reiseanamnese sicherlich vermieden worden.

RISIKO FÜR INFektion UND SCHWEREN VERLAUF ABSCHÄTZEN

Wie bereits erwähnt, spielt Dengue angesichts dieser steigenden Fallzahlen auch in der Reiseberatung eine zunehmend wichtige Rolle. Dabei gilt es, das Risiko für eine Dengue-Infektion sowie das individuelle Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf abzuschätzen und dem Patienten mögliche Präventionsmaßnahmen zu erläutern. Auch wenn Reisende eine sehr heterogene Bevölkerungsgruppe darstellen, so haben doch alle grundsätzlich ein ähnliches Risiko, sich mit Dengue durch einen Mückenstich zu infizieren [1, 2, 3]. Wesentlich zur Beurteilung des Infektionsrisikos ist das Reiseland, wobei für die bereits genannten tropischen und subtropischen Regionen grundsätzlich ein hohes Risiko besteht, allen voran Südostasien, gefolgt vom indischen Subkontinent sowie lateinamerikanischen Ländern und der Karibik [2, 3, 25]. Zudem sollte neben der Reisedauer v. a. auch die Saison berücksichtigt werden. Gerade in Ländern mit Regenzeit sind zu diesem Zeitpunkt deutlich mehr Mücken vorhanden – und dementsprechend ist auch das Infektionsrisiko erhöht. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die aktuelle Dengue-Aktivität vor Ort zu berücksichtigen. Allerdings kann sich in einem endemischen Land grundsätzlich jeder mit Dengue infizieren – selbst bei nur sehr kurzem Aufenthalt und bei „normaler“ Dengue-Aktivität. Daher sollte jeder, der in ein Risikogebiet reist, über das Infektionsrisiko aufgeklärt werden. Wichtig ist zudem abzuklären, ob im individuellen Fall Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer Dengue-Erkrankung vorliegen. So haben Kinder, ältere Menschen und Frauen ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf, ebenso Menschen mit relevanten chronischen Grunderkrankungen (● **Tab. 1**) [26, 27, 28]. Auch gleichzeitig vorliegende weitere Erkrankungen wie z. B. COVID-19 oder Malaria gehen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einher [29, 30]. Weiterhin sollten Schwangere vor Reisen in Risikogebiete intensiv über mögliche Risiken beraten und die Reise nur zurückhaltend empfohlen werden [26].

Tabelle 1
Risikofaktoren für eine schwere Dengue-Erkrankung (Daten nach [26–30])

Abkürzung:
DHF = Dengue hämorrhagisches Fieber

Komorbidityäten	Co-Infektionen	Sekundärinfektionen	Sonstige
Herz-Kreislauf-Erkrankung	COVID-19	Eine Antikörperabhängige Verstärkung kann bei Sekundärinfektion zu einem schwereren Krankheitsverlauf führen. → Bei 2. Infektion mit anderem Serotyp besteht ein höheres Risiko, an DHF zu erkranken , auch wenn das Gesamtrisiko gering ist (ca. 5 % der klinischen Dengue-Fieberfälle).	Lebensalter
Atemwegserkrankung	Malaria		weibliches Geschlecht
Nierenerkrankung	... und viele andere		Schwangerschaft
Schlaganfall			
Diabetes			
Allergie			

RISIKO SEKUNDÄRINFEKTION AUFGRUND VON ANTIKÖRPER-ABHÄNGIGEM ENHANCEMENT

Darüber hinaus besteht auch bei einer zweiten Infektion mit einem anderen Dengue-Serotyp aufgrund des antikörperabhängigen Enhancements (ADE) ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf [31, 32, 33]. Im Rahmen der ersten Infektion bildet der Körper neutralisierende Antikörper gegen das E-Protein des Dengue-Virus, das die Integration in die Zelle vermittelt. Diese Antikörper binden an das E-Protein des Virus, verhindern so dessen Integration in die Zelle und damit eine Infektion. Nach überstandener Erstinfektion liegen diese Antikörper weiter vor und bieten einen sicheren Schutz gegen eine erneute Infektion mit dem gleichen Dengue-Serotyp. Bei Infektion mit einem anderen Serotyp hingegen sind diese Antikörper nicht nur wirkungslos, sondern oftmals kreuzreaktiv, das heißt, sie können sich mit geringerer Effizienz auch an das Virion des anderen Serotyps binden, sodass sie nicht neutralisierend wirken. Nicht neutralisierende Antikörper können das Eindringen und die Replikation des Virus in Monozyten sogar verstärken, indem sie durch Bindung an FC-Rezeptoren eine Integration des Virus in die Zelle unterstützen und so zu einer verstärkten Infektion führen (● Abb. 7).

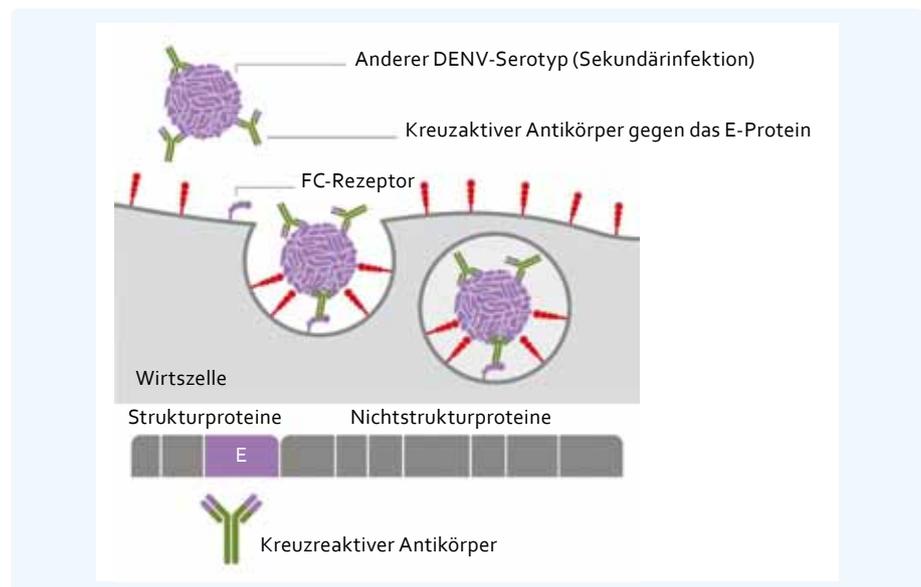


Abbildung 7
Antikörperabhängiges Enhancement (ADE) bei Dengue [31, 32, 33]

Dadurch ist eine Sekundärinfektion mit einem anderen Serotyp mit einem Risiko für einen schweren Verlauf verbunden, während ADE bei Dritt- und Viertinfektion in der Regel nicht auftritt. Schwere Verläufe oder gar Todesfälle sind bei europäischen Reisenden grundsätzlich sehr selten. Dennoch ist es allerdings sehr wichtig, während der Reise für eine konsequente Prävention zu sorgen.

PRÄVENTIONSMASSNAHMEN

Zur Prävention und Vektorkontrolle werden in Dengue-Verbreitungsgebieten verschiedene Konzepte umgesetzt. So sollen z. B. Aedes-Populationen durch den Eintrag steriler Insekten dezimiert werden, während die Infektion mit Wolbachia-Bakterien die Fähigkeit der Aedes-Mücken, Dengue zu übertragen, reduzieren können. Auch Reisende selbst sollten einige Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe konsequent umsetzen [34, 35]. Außenaktivitäten sollten idealerweise in den aktivsten Zeiten der Aedes-Mücken vermieden werden, was im Urlaub jedoch eigentlich nicht umzusetzen ist. Weiterhin kann die Wahl von Unterkünften mit Klimaanlage – sofern verfügbar – helfen, den Kontakt mit den wärmeliebenden Mücken zu umgehen. Ebenso sollte stehendes Wasser, sowohl draußen als auch in Räumen, vermieden werden (z. B. Blumenvasen). Auch wenn Aedes-Mücken – im Gegensatz zu der eine Malaria übertragenden Anopheles-Mücke – vorwiegend tagaktiv sind,

empfiehlt sich dennoch der Einsatz von möglichst imprägnierten Moskitonetzen mit geeigneter Maschengröße über dem Bett sowie auch an Fenstern und Türen. Weiterhin empfiehlt es sich, stichfeste oder imprägnierte helle Kleidung mit langen Ärmeln zu tragen. Auf unbedeckten Hautstellen ist der Einsatz von hochwirksamen Repellents, vorzugsweise DEET oder Icaridin, sinnvoll. Diese sollten regelmäßig und in ausreichender Menge angewendet werden, wobei das Repellent immer erst nach dem Sonnenschutz aufgetragen werden sollte.

IMPfstOFFE: HOHER BEDARF, KOMPLEXE ENTWICKLUNG

Seit vielen Jahren wird bereits an Impfstoffen gegen Dengue-Fieber geforscht. Schließlich besteht ein hoher Bedarf – sowohl zum Einsatz in den Endemiegebieten selbst als auch zum Schutz von Reisenden in diese Regionen. Dengue-Fieber kommt häufiger vor als viele andere Erkrankungen, für die bereits Impfstoffe vorliegen, wie z. B. Tollwut, Hepatitis A, Gelbfieber oder Japanische Enzephalitis [36]. In Europa ist Dengue die häufigste Ursache für Fieber bei Reiserückkehrern aus den Tropen und Subtropen [37]. Allerdings sind bei der Entwicklung eines Dengue-Impfstoffes verschiedene Herausforderungen zu bewältigen [36, 38]: Da die verschiedenen Dengue-Serotypen immunologisch interagieren, sollte der Impfstoff eine tetravalente, d. h. für jeden Serotyp solide, Immunantwort erzeugen. Zudem fehlen Immunkorrelate zur Vorhersage des Schutzes bzw. der Krankheitsverstärkung. Tests zur Neutralisierung durch Plaquereduktion unterscheiden nicht zuverlässig zwischen serotypspezifischen und heterotypischen Antikörpern.

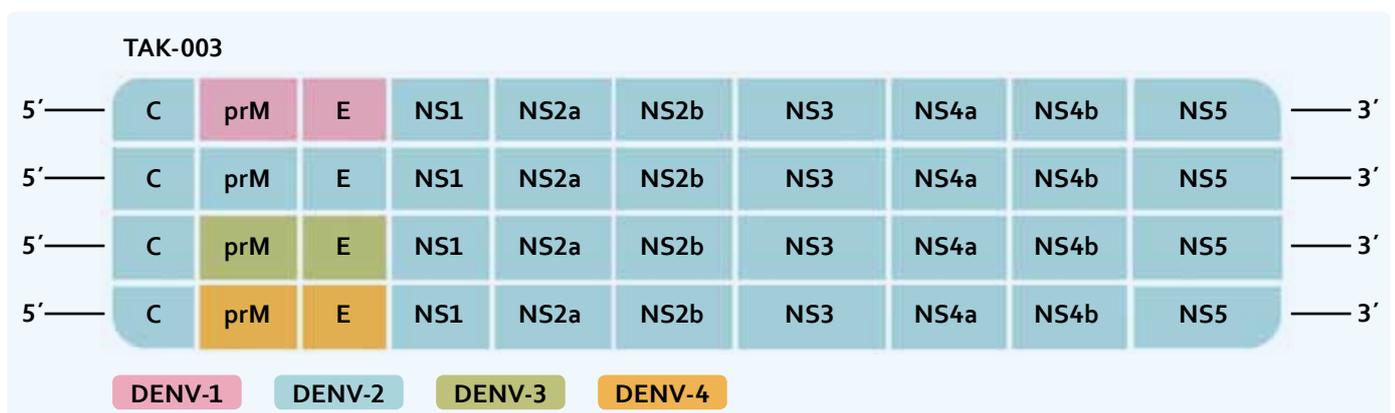
Der erste in der EU seit Dezember 2018 zugelassene Impfstoff gegen Dengue-Fieber, CYD-TDV (Sanofi Pasteur) ist ein tetravalenter, abgeschwächter Lebendimpfstoff mit einem Gelbfieber-17D-Grundgerüst für die Expression der prM- und E-Gene der Dengue-Serotypen 1–4 [39]. Insgesamt ergaben die Phase-III-Studien somit zwar einen Nutzen für die Gesamtbevölkerung, zeigten allerdings auch eine von Alter und Serotyp abhängige Wirksamkeit des Impfstoffes. Zudem haben seronegative Personen aufgrund des antikörperabhängigen Enhancements ab etwa 30 Monaten nach der Impfung ein höheres Risiko für Krankenhausaufenthalte und schwere Verläufe [40]. In Europa ist der Impfstoff nur zugelassen für Menschen zwischen sechs und 45 Jahren mit laborbestätigter Dengue-Infektion, die in einem Endemiegebiet leben [41]. Für Reisende aus Deutschland steht dieser Impfstoff laut der STIKO außerhalb der Verbreitungsgebiete nicht zur Verfügung [42]. Ohnehin muss CYD-TDV dreimal (Monat 0, 6 und 12) verabreicht werden und wäre daher für Reisende nur sehr begrenzt anwendbar.

Seit Dezember 2022 ist nun mit TAK-003 (Takeda) ein weiterer, tetravalenter Lebendimpfstoff gegen Dengue-Fieber in der EU für Personen ab vier Jahren zugelassen [43–49]. Dieser Impfstoff ist seit Mitte Februar auch in Deutschland verfügbar. Der Impfstoff besteht aus einem abgeschwächten Dengue-Serotyp-2-Grundgerüst und drei chimären Viren, die die prM- und E-Proteine der Serotypen 1, 3 und 4 exprimieren (● Abb. 8) [44].

Abbildung 8

Seit Dezember 2022 zugelassener, tetravalenter Lebendimpfstoff TAK-003 (modifiziert nach [44])

Abkürzungen:
 C = Capsid
 E = Envelope (Hüllprotein)
 NS = Nichtstrukturprotein
 prM = Prä-Membranprotein



Im Gegensatz zu CYD-TDV sind bei TAK-003 aufgrund des Dengue-Serotyp-2-Rückgrates auch die Nichtstrukturproteine des Dengue Virus vorhanden, die möglicherweise erforderlich sind, um durch T-Zellen vermittelte Reaktionen auf eine Dengue-Infektion auszulösen. Der primäre Wirkmechanismus von TAK-003 ist die lokale Replikation und Auslösung von humoralen und zellulären Immunantworten gegen die vier Dengue-Virusserotypen [43, 45]. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm mit mehr als 28.000 Kindern und Erwachsenen untersucht [43, 46, 54]. Insgesamt zeigte sich eine gute Wirksamkeit [47, 48]: In der zulassungsrelevanten TIDES-Studie (Phase III) mit mehr als 20.000 Kindern zeigte sich unabhängig vom Serostatus der Personen nach vollständiger, zweimaliger Impfung im Abstand von drei Monaten innerhalb des ersten Jahres eine Wirksamkeit von 80 % zur Verhinderung von Dengue-Fieber. Zudem wurden 90 % der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Dengue-Fieber bis zu 18 Monate nach vollständiger Impfung verhindert. Dabei zeigte sich auch bei diesem Impfstoff eine je nach Serotyp unterschiedliche Wirksamkeit, die für Serotyp 3 am geringsten und für Serotyp 4 aufgrund niedriger Fallzahlen nicht nachweisbar war. Zudem blieb im Verlauf der Nachbeobachtungszeit von bis zu 54 Monaten eine Gesamtwirksamkeit von 61 % und eine Wirksamkeit gegen Hospitalisierung von 84 % erhalten [43, 49]. Hinweise auf ein antikörperabhängiges Enhancement gibt es bislang (Nachbeobachtungszeit bis 54 Monate nach der zweiten Dosis) nicht, und der Impfstoff erwies sich zudem als allgemein gut verträglich [43, 49]. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und allgemeines Unwohlsein [43, 46]. Ein weiterer Vorteil im Vergleich zu CYD-TDV ist, dass der Impfstoff nur zweimal verabreicht werden muss, wobei die zweite Dosis bereits nach drei Monaten gegeben wird. Eine frühzeitige Reiseberatung ist dennoch immer noch wichtig. Insgesamt steht ein gut wirksamer und gut verträglicher Dengue-Impfstoff für Reisende aus Deutschland zur Verfügung, der unabhängig vom Serostatus der Person und bereits ab vier Jahren angewendet werden kann und sich zur Impfung von Reisenden eignet.

Bei einem weiteren Impfstoffkandidaten (TV003/005, Instituto Butantan) handelt es sich ebenfalls um einen abgeschwächten Lebendimpfstoff, bei dem Viren der Dengue-Serotypen 1, 3 und 4 als Grundgerüst dienen [50, 51]. Zudem enthält der Impfstoff ein chimäres Virus, in dem die prM- und E-Gene des Serotyps 4 durch diejenigen des Serotyps 2 ersetzt sind. TV003/005 befindet sich derzeit in der klinischen Phase III [52, 53]. Die 2-Jahres-Daten ergaben eine Gesamtwirksamkeit von 79,9 %, wobei seropositive Personen eine etwas bessere Wirksamkeit erzielten als seronegative (89,2 % vs. 73,5 %). Aktuell liegen keine Daten zur Wirksamkeit gegen die Serotypen 3 und 4 vor. Das derzeitige Dosierungsschema sieht eine Einmalgabe vor. Der Impfstoff erwies sich bislang grundsätzlich als gut verträglich. Allerdings zeigte sich häufiger ein unspezifischer Hautausschlag (>60 %) nach der ersten Dosis [50]. Eine finale Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Impfstoffkandidaten steht noch aus.

BEGRENZTE BEHANDLUNGSOPTIONEN – WARNSIGNALE BEACHTEN

Die Optionen zur Behandlung von Dengue-Fieber sind begrenzt. Bislang steht kein wirksames antivirales Mittel gegen Dengue-Fieber zur Verfügung. Dementsprechend sind lediglich eine Kontrolle und Behandlung der Symptome möglich (● **Abb. 9**) [1].

DENGUE-FIEBER ± WARNSIGNALE		SCHWERES DENGUE-FIEBER
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #c00000; color: white; padding: 5px; margin-right: 10px;">Mit Warnsignalen</div> <div style="border-bottom: 2px solid #c00000; width: 50px; margin-right: 10px;"></div> <div style="background-color: #e00000; color: white; padding: 5px; margin-right: 10px;">Ohne Warnsignale</div> </div>		<ol style="list-style-type: none"> 1. Schwere Plasmaleckage 2. Schwere Blutung 3. Schweres Organversagen
Kriterien für Dengue-Fieber ± Warnsignale		Kriterien für schweres Dengue-Fieber
<p>Wahrscheinliches Dengue-Fieber</p> <p>Aufenthalt in einem Dengue-endemischen Gebiet</p> <p>Fieber und zwei dieser Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Übelkeit, Erbrechen ● Hautausschlag ● Muskel- und Gelenkschmerzen ● positiver Tourniquet-Test ● Leukopenie ● alle Warnsignale <p>Im Labor bestätigte Dengue-Fieber</p> <ul style="list-style-type: none"> ● wichtig, wenn keine Anzeichen von Plasmaleckage 	<p>Warnsignale</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bauchschmerzen ● Anhaltendes Erbrechen ● Klinische Flüssigkeitsansammlung ● Schleimhautblutungen ● Lethargie, Unruhe ● Lebervergrößerungen >2 cm ● Labor: Anstieg des HKT bei gleichzeitiger rascher Abnahme der Thrombozytenanzahl <p>→ Überwachung erforderlich</p>	<p>Schwere Plasmaleckage</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Schock (DSS) ● Flüssigkeitsansammlung mit Atemnot <p>Schwere Blutung</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Beurteilung durch Kliniker <p>Schwere Organbeteiligung</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Leber: AST oder ALT $\geq 1000 \times$ ULN ● ZNS: Bewusstseinsbeeinträchtigung ● Herz und/oder andere Organe

Bei der Überwachung spielt vor allem das Flüssigkeitsmanagement eine wesentliche Rolle, da der Flüssigkeitsverlust in den interstitiellen Raum letztlich auch zum Schock führen kann. Für die symptomatische Therapie kommen fiebersenkende und schmerzstillende Medikamente zum Einsatz. Unbedingt zu vermeiden sind aufgrund ihrer blutverdünnenden Wirkung Thrombozytenaggregationshemmer und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR). Bei schwereren Einblutungen können Bluttransfusionen erforderlich werden. Bei Reiserückkehrern aus endemischen Gebieten, die eine fiebrige Erkrankung und weitere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Muskel-/Gelenkschmerzen, Leukopenie oder einen positiven Tourniquet-Test aufweisen, ist es wesentlich, auch an Dengue-Fieber zu denken und eine entsprechende Diagnostik einzuleiten. Patienten mit Warnsignalen (z. B. Blutungen, ansteigender Hämatokrit bei gleichzeitigem Thrombozytenabfall) sowie Patienten mit schwerem Dengue-Fieber sollten im Krankenhaus behandelt werden.

Abbildung 9

Typische Symptome für Dengue-Fieber sowie für schwere Verläufe der Erkrankung [1]

FAZIT

- Dengue-Fieber wird von überwiegend tagaktiven weiblichen Aedes-Mücken übertragen.
- Infizierte Mücken übertragen das Virus für den Rest ihres Lebens (bis zu vier Wochen).
- Die Ausbreitung von Dengue hat in den letzten 50 Jahren dramatisch zugenommen und wird weiter zunehmen.
- Klimawandel, Urbanisierung, sozioökonomische Faktoren und internationale Mobilität tragen zur Ausbreitung von Dengue-Fieber bei.
- Dengue ist die häufigste Ursache für Fieber bei Reiserückkehrern aus den Tropen und Subtropen.
- Auch junge und gesunde Menschen können ein schweres Dengue-Fieber entwickeln.
- Eine Sekundärinfektion birgt ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf.
- Präventionsmaßnahmen beschränkten sich lange Zeit auf das Vermeiden und Bekämpfen der Vektoren sowie auf konsequenten Mückenschutz.
- Es gibt zwei in der EU zugelassene Impfstoffe zur Prävention von Dengue-Fieber: CYD-TDV wird angewendet bei Personen zwischen sechs und 45 Jahren mit testbestätigter, vorheriger Dengue-Virusinfektion. TAK-003 kann unabhängig vom Serostatus zur Prävention von Dengue-Fieber bei Personen ab vier Jahren angewendet werden.
- Es gibt keine antivirale Therapie.
- Im Fall einer Infektion besteht die Behandlung aus Flüssigkeitsmanagement und dem Einsatz von schmerzstillenden und fiebersenkenden Medikamenten.
- Patienten mit Warnsignalen sowie Patienten mit schwerem Dengue-Fieber sollten im Krankenhaus behandelt werden.

LITERATUR

1. World Health Organization. Dengue – Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control, New edition, World Health Organization, Geneva 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Zugriff: Februar 2023)
2. Jelinek T. Infektionen durch Stechmücken. *Der Internist* 2018;59:57–73
3. World Health Organization. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Rev. and expanded. ed. 2011
4. World Health Organization. Dengue and severe dengue. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> (Zugriff: Februar 2023)
5. Duong V et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:14688–14693
6. Dengue Fieber Virus (DENV). Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit *Bundesgesundheitsbl* 2011; 54:892–904
7. Heinz FX, Stiasny K. Flaviviruses and flavivirus vaccines. *Vaccine* 2012;30:4301–4361
8. Guzman MG et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:57–16
9. Schmaljohn AL, McClain D. *Medical Microbiology: Alphaviruses (Togaviridae) and Flaviviruses (Flaviviridae)*. 4th ed. 1996
10. https://euroimmunblog.de/wp-content/uploads/2015/07/MTA_Dialog-Dengue-Fieber.pdf (Zugriff: Januar 2023)
11. Wichmann O et al. Live-attenuated tetravalent dengue vaccines: The needs and challenges of post-licensure evaluation of vaccine safety and effectiveness. *Vaccine* 2017
12. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (Zugriff: Januar 2023)

13. Brady O et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1760
14. <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/221019-zulassung-impfstoff-dengue-fieber-empfohlen.html> (Zugriff: Januar 2023)
15. Messina JP et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol* 2019;4:1508–1515
16. Murray NEA et al. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol* 2013;5:299–309
17. Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten und Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit. Stechmücken-Karten. Stockholm: ECDC; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-march-2022> (Zugriff: Januar 2023)
18. Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0. <https://survstat.rki.de>, Zugriff: 14.03.2023
19. Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019
20. Huits R et al. Fatal outcomes of imported dengue fever in adult travelers from non-endemic areas are associated with primary infections. *J Travel Med* 2021;28:5
21. Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2009, Berlin, 2009
22. Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2017, Berlin 2017
23. Schmidt-Chanasit J et al. Fatal dengue hemorrhagic fever imported into Germany. *Infection* 2012;40:441–443
24. Freise NF et al. Tropical Diseases. *Travel Medicine and Vaccines* 2021;7:23 <https://doi.org/10.1186/s40794-021-00148-0>
25. Leder K et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011. *Ann Intern Med* 2013;158:456–468
26. Yacoub S, Willis B. Predicting outcome from dengue. *BMC Medicine* 2014;12:147
27. Figueiredo MAA et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e699
28. Toledo J et al. Relevance of Non-communicable Comorbidities for the Development of the Severe Forms of Dengue: A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004284
29. Saddique A et al. Emergence of co-infection of COVID-19 and dengue: A serious public health threat. *J Infect* 2020;81:e16–e18
30. Kotepui M, et al. Prevalence of and risk factors for severe malaria caused by Plasmodium and dengue virus co-infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 2020;9:134
31. Wahala WMPB, de Silva AM. The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses* 2011;3:2374–2395
32. Yam-Puc JC et al. The Cellular Bases of Antibody Responses during Dengue Virus Infection. *Front Immunol* 2016;7:218
33. Uno N et al. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:167
34. <https://gesund.bund.de/denguefieber#vorbeugung> (Zugriff: Januar 2023)
35. <https://www.auswaertiges-amt.de/blob/251022/943b4cd16cd1693bcdd2728ef29b85a7/expositionsprophylaxeinsektenstiche-data.pdf> (Zugriff: Januar 2023)
36. Wilder-Smith A. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. *Curr Opin Virol* 2020;43:71–78
37. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *J Travel Med* 2019 Oct 14;26(7):taz062
38. Wilder-Smith A. Dengue vaccine development: status and future *Bundesgesundheitsblatt* 2020;63:40–44
39. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dengvaxia-epar-product-information_de.pdf (Zugriff: Januar 2023)
40. http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/en/ (Zugriff: Januar 2023)
41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dengvaxia-epar-medicine-overview_de.pdf (Zugriff: Januar 2023)
42. Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin*, 14/2022, 07.04.2022
43. Fachinformation Qdenga® (Stand: Dezember 2022)

44. Hou J et al. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines. *Front in Immunol* 2022;13:840104
45. Osorio JE et al. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15:497–508
46. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf (Zugriff: Januar 2023)
47. Biswal S et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2019;381:2009–2019
48. Biswal S et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1423–1433
49. Tricou V. 8th Northern European Conference of Travel Medicine; June 2022
50. BD et al. Robust and Balanced Immune Responses to All 4 Dengue Virus Serotypes Following Administration of a Single Dose of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine to Healthy, Flavivirus-Naive Adults. *J Infect Dis* 2015;212:702–710
51. Schwartz LM et al. The dengue vaccine pipeline: Implications for the future of dengue control. *Vaccine* 2015;33:3293–3298
52. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02406729> (Zugriff: Januar 2023)
53. <https://butantan.gov.br/noticias/butantan's-dengue-vaccine-has-79.6-efficacy-partial-results-from-2-year-follow-up-show> (Zugriff: Januar 2023)
54. ClinicalTrials.gov.; abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov>; letzter Zugriff: 22.02.2023

Autor

Dr. med. Markus Frühwein, MaHM
Facharzt für Allgemeinmedizin, Reisemedizin, Tropenmedizin, Ernährungsmedizin
Dr. Frühwein & Partner
Brienner Straße 11
80333 München

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen

Fortbildungspartner

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: wirakorn – stock.adobe.com
Seite 2: Mailson Pignata – www.istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Durch welche Vektoren wird das Dengue-Virus auf den Menschen übertragen?

- Anopheles-Mücken
- Aedes-Mücken, hauptsächlich A. aegypti, aber auch A. albopictus
- Kopfläuse, Pediculus humanus capitis
- Zecken, insbesondere Hyalomma dromedarii
- Culex-Mücken

? Wo ist Dengue derzeit vorwiegend endemisch verbreitet?

- In skandinavischen Ländern
- Ausschließlich in Europa und Nordamerika
- Vorwiegend in tropischen und subtropischen Regionen, aber lokal bereits auch in Südeuropa und Nordamerika
- Nur in Südostasien, v. a. in ländlichen Regionen
- Weltweit gleichmäßig

? Welche Aussage ist korrekt?

- Innerhalb der letzten Jahrzehnte ist die Zahl weltweit gemeldeter Dengue-Fälle dramatisch gestiegen. Eine weitere Ausbreitung wird erwartet.
- Die Zahl der Dengue-Fälle ist lediglich in Südostasien gestiegen.
- Seit 2010 sinkt die Zahl der Dengue Fälle weltweit.
- Die Zahl der Dengue-Fälle sinkt in Südostasien, steigt aber in westlichen Ländern.
- Dengue zählt laut WHO zu den vernachlässigbaren Erkrankungen.

? Wie häufig kann sich ein Mensch mit Dengue infizieren?

- Nur einmal
- Max. zweimal
- Max. dreimal
- Max. viermal
- Unbegrenzt

? Welche Bedeutung hat Dengue in Europa?

- Keine
- Nur eine sehr geringe Anzahl Reiserückkehrer sind mit Dengue infiziert.
- Dengue ist die häufigste Ursache für Fieber bei Reiserückkehrern aus den Tropen und Subtropen.
- Dengue wurde bereits erfolgreich wieder aus Europa verdrängt.
- Es gibt jährliche, europaweite Dengue-Epidemien.

? Welche Faktoren begünstigen eine weitere Ausbreitung von Dengue?

- Steigende Durchschnittstemperaturen (Klimawandel)
- Zunehmende Reiseaktivität/Globalisierung
- Urbanisierung mit hoher Bevölkerungsdichte
- Unzureichende Infrastruktur zur Vektorvermeidung, Abfallentsorgung und Wasserversorgung
- Alle Antworten sind richtig.

? Welche Risikofaktoren können einen schweren Erkrankungsverlauf begünstigen?

- Schwangerschaft und weibliches Geschlecht
- Sekundärinfektion mit anderem Dengue Serotyp
- Chronische Erkrankung (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Atemwegserkrankung)
- Co-Infektionen (z. B. COVID-19, Malaria)
- Alle Antworten sind richtig.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was gilt für den Impfstoff CYD-TDV (Sanofi Pasteur)?

- Weltweit zugelassener mRNA-Impfstoff mit sehr guter Wirksamkeit
- Inaktivierter Impfstoff, zugelassen ausschließlich in Südostasien
- Abgeschwächter Lebendimpfstoff, der unabhängig vom Serostatus eingesetzt werden kann
- Abgeschwächter Lebendimpfstoff, der für Reisende in Dengue-Risikogebiete empfohlen wird
- Abgeschwächter Lebendimpfstoff, zugelassen für Menschen zwischen sechs und 45 Jahren mit laborbestätigter Dengue-Infektion, die in einem Endemiegebiet leben

? Was gilt für den Impfstoff TAK-003 (Takeda)?

- Weltweit zugelassener mRNA-Impfstoff mit begrenzter Wirksamkeit
- Tetravalenter, abgeschwächter Lebendimpfstoff mit guter Wirksamkeit, keine Hinweise auf anti-körperabhängiges Enhancement, ab vier Jahren anwendbar, zwei Dosen innerhalb von drei Monaten erforderlich
- Inaktivierter Impfstoff, zugelassen ausschließlich in Südostasien
- Tetravalenter, abgeschwächter Lebendimpfstoff, der drei Dosen innerhalb von zwölf Monaten erfordert
- Inaktivierter Impfstoff, nur für Reisende in Dengue-Risikogebiete empfohlen

? Welche Aussage zur Behandlung von Dengue-Fieber ist korrekt?

- Mit Aciclovir steht eine wirksame antivirale Therapie zur Verfügung.
- Thrombozytenaggregationshemmer und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) fördern die Heilung aufgrund blutverdünnender Wirkung.
- Es ist keine antivirale Therapie verfügbar, lediglich eine Kontrolle und eine symptomatische Therapie (schmerzstillend, fiebersenkend, Flüssigkeitsmanagement) sind möglich.
- Dengue-Fieber ist nicht heilbar und führt immer zum Tod.
- Moderne Antibiotika stellen eine wirksame Behandlung dar.