

Dengue-Fieber: Risiko der Infektion gesenkt durch Aussetzen männlicher mit *Wolbachia* infizierter *Aedes aegypti*-Mücken

Dengue ist eine durch die Mücke *Aedes aegypti* übertragene Virusinfektion. Wegen der wachsenden Urbanisierung und des Klimawandels haben Zahl und Größe der Dengue-Ausbrüche im letzten Jahrzehnt weltweit stetig zugenommen und ebenso die Morbidität und Letalität. Dengue-Fieber tritt in Deutschland hauptsächlich als Reisekrankheit auf, mit mehreren hundert importierten Fällen pro Jahr. Im Jahr 2024 wurden dem RKI 1.717 Dengue-Fieber-Erkrankungen gemeldet ^[1]. Dies ist die höchste Fallzahl seit Einführung der Meldepflicht und fast doppelt so hoch wie im Jahr 2023 ^[1]. Die Gefahr einer lokalen Übertragung durch die invasive Asiatische Tigermücke wächst zwar durch den Klimawandel, ist aber aktuell noch sehr gering.

Das Arsenal zur Dengue-Bekämpfung ist begrenzt. Zum Beispiel wird die Produktion des CYD-TDV-Impfstoff in den kommenden Jahren eingestellt ^[2], und andere Impfstoffe, wie TAK-003 und Butantan-DV, haben bisher keine hohe Wirksamkeit gegen alle Dengue-Serotypen gezeigt ^[3], ^[4]. Über die Vorteile und Risiken der Dengue-Impfung und das Phänomen „antibody enhanced disease“ haben wir berichtet ^[5].

Andere Maßnahmen, wie Raumschutz gegen Mücken und Einsatz von Insektiziden haben andere Nachteile, und zudem haben sie epidemiologisch die Dengue-Infektionen auch nicht anhaltend eindämmen können ^[6].

Wolbachia pipientis ist eine Gattung von Bakterien und gehört zu den sehr weit verbreiteten Endosymbionten auf der Erde. Sie leben obligat intrazellulär und kommen natürlicherweise in schätzungsweise 50-60% aller Insektenarten vor; für Menschen sind sie harmlos. Über die Bedeutung dieser Bakterien bei Behandlung parasitischer Fadenwürmer (Filarien, als Ursache der Flussblindheit) haben wir vor Jahren berichtet ^[7]. Diese Bakterien können bei bestimmten Insektenarten eine Parthenogenese (Jungfernzeugung) hervorrufen, sodass nur noch weibliche Nachkommen auftreten. Bei anderen führt die Elimination der Endosymbionten zur Sterilität.

Weibliche *A. aegypti*-Mücken des Wildtyps, die sich mit männlichen *A. aegypti*-Mücken paaren, die mit dem *wAlbB*-Stamm des gramnegativen Bakteriums *Wolbachia pipientis* infiziert sind, erzeugen aufgrund zytoplasmatischer Inkompatibilität Nachkommen, die nicht lebensfähig sind. Wiederholte Aussetzungen von *Wolbachia*-infizierten Männchen könnten also potenziell die Population der Wildtyp-Mücken vermindern und somit das Risiko von Dengue-Virus-Infektionen verringern. Diese Methode („*Wolbachia* mediated Incompatible Insect Technique – Sterile Insect Technique“ = IIT-SIT) beinhaltet die Aussetzung ausschließlich männlicher, mit *Wolbachia* infizierter *A. aegypti*-Mücken, die

zuvor zusätzlich bestrahlt wurden, um die nicht erkannten Weibchen unfruchtbar zu machen. Es ist nämlich sehr schwierig, Männchen und Weibchen der Mücke mikroskopisch zu unterscheiden^[8]. Bisher fehlten epidemiologische und klinische Daten zu diesem biologischen Konzept. Seine Wirksamkeit wurde jetzt in einer Studie geprüft^[9].

Methodik: Im Rahmen dieser vom Finanzministerium in Singapur geförderten Studie wurden mit dem *wAlbB*-Stamm des *Wolbachia*-Bakteriums infizierte und bestrahlte männliche *A. aegypti*-Mücken ausgesetzt. In einer cluster-randomisierten Analyse mit Dengue-Antikörper-negativen Kontrollgruppen wurden 15 geografische Populationscluster ausgesucht und in 2 Gruppen eingeteilt. Im Gebiet von 8 Clustern wurden die männlichen *Wolbachia*-infizierten Mücken ausgesetzt (Interventionscluster), und in 7 Clustern wurden keine *Wolbachia*-infizierten Mücken ausgesetzt (Kontrollcluster).

Die Überlebens-Halbwertszeit der ausgesetzten männlichen *A. aegypti*-Mücken beträgt 4 Tage; daher sah das Protokoll vor, in den Interventionsclustern zweimal wöchentlich 1 bis 6 Mücken pro Bewohner und Woche an Werktagen zwischen 6:30 und 11 Uhr auszusetzen. Zwischen den Kontroll- und Interventionsclustern gab es eine Pufferzone von ca. 700 m.

Der primäre Endpunkt war die Diagnose einer symptomatischen Infektion aller Schweregrade mit jeglichem Serotyp des Dengue-Virus. Ein weiterer Endpunkt war die Populationsdichte erwachsener Wildtyp-*A. aegypti*.

Ergebnisse: Die Populationsdichte erwachsener Wildtyp-*A. aegypti*-Mücken wurde in den Interventionsclustern verringert: Die basale durchschnittliche Häufigkeit der Mücken (Zahl erwachsener weiblicher Mücken geteilt durch die Zahl der Mückenfallen) lag in den Interventions- bzw. Kontrollclustern vor Intervention auf demselben Niveau (0,18-0,19). Im Zeitraum von 3 Monaten nach Beginn der Intervention bis zum Ende der 24-monatigen Testphase war die durchschnittliche Häufigkeit bei in den Interventionsclustern um rund 80% auf 0,041 gesunken und im Kontrollcluster auf 0,277 gestiegen.

In der „Intention-to-treat“-Analyse nach 6 Monaten oder länger war der Anteil der Bewohner in den Interventionsclustern (insgesamt 393.236 Einwohner), die Dengue-positiv waren, niedriger als in den Kontrollclustern (insgesamt 331.192 Einwohner): 354 von 5.722 Tests (6%) gegenüber 1.519 von 7.080 Tests (21%). Die Wirksamkeit des Schutzes durch die Intervention – berechnet als „Odds ratio“ – lag zwischen 71% und 72% im Zeitraum 3-12 Monate oder länger.

Fazit

Durch Aussetzen bestrahlter und mit dem Bakterium *Wolbachia* infizierter männlicher *A. aegypti*-Mücken in Singapur konnte die Population dieses Dengue-Vektors und auch das Risiko für Dengue-Infektionen deutlich gesenkt werden.

Literatur

1. RKI: ([Link zur Quelle](#))
2. Arredondo-García, J.L., et al. (CYD-TDV = Efficacy of a recombinant, live, attenuated, Tetravalent Dengue Vaccine): Clin. Microbiol. Infect. 2018, 24, 755. ([Link zur Quelle](#))
3. Kallás, E.G., et al. N. Engl. J. Med. 2024, 390, 397. ([Link zur Quelle](#))
4. Biswal, S., et al. (TIDES = Efficacy, Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children): N. Engl. J. Med. 2019, 381, 2009. ([Link zur Quelle](#))
5. AMB 2023, 57, 80DB01. ([Link zur Quelle](#))
6. Morrison, A.C., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2022, 119, e2118283119. ([Link zur Quelle](#))
7. AMB 2005, 39, 78a. ([Link zur Quelle](#))
8. Bansal, S., et al.: Lancet Planet Health 2024, 8, e617. ([Link zur Quelle](#))
9. Lim, J.T., et al. N. Engl. J. Med. 2026, 394, 1175. ([Link zur Quelle](#))