

## Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaft für Reisemedizin (DFR) zur Impfung gegen Dengue bei Reisenden

**Die Deutsche Fachgesellschaft für Reisemedizin spricht sich dafür aus, die Impfung gegen Denguefieber im Rahmen der Zulassung bei Reisenden in Endemie- und Epidemiegebiete mit Expositionsrisiko zu empfehlen.**

**Dabei kann nach der aktuellen Datenlage auch eine einmalige Impfung für einen vorläufigen Schutz ausreichend sein, sodass der Beginn der Immunisierung auch bei Nichteinhaltung des empfohlenen 2-Dosen-Schemas als sinnvoll erscheint. Die Praxis zeigt, dass Reiseberatungen häufig kurzfristig in Anspruch genommen werden.**

**Über bestehende Datenlücken bezüglich der Wirksamkeit gegen DENV-3 und DENV-4 sowie ein nicht mit Sicherheit auszuschließendes ADE-Risiko mit schwerem Verlauf müssen Reisende immer entsprechend aufgeklärt werden.**

In Deutschland ist seit 2022 der Impfstoff TAK-003 (Qdenga®) zur Prävention von Dengue-Fieber bei Personen ab 4 Jahren von der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) zugelassen.

Es handelt sich um einen auf einem attenuierten DEN2-Virus basierten, tetravalenten Lebendimpfstoff, der gegen alle Denguevirus Serotypen (DENV1-4) gerichtet ist. [1] Der Impfstoff wird mit einem Mindestabstand von 3 Monaten 2-malig ausschließlich subkutan verabreicht.

Die ständige Impfkommission (STIKO) hat im November 2023 in einer Stellungnahme die Verwendung von Qdenga® als Reiseimpfung nur für Personen empfohlen, die älter sind als 4 Jahre, in der Vergangenheit bereits eine labordiagnostisch gesicherte DENV-Infektion durchgemacht haben und in ein Dengue-Endemiegebiet reisen. Dabei muss die Impfserie mit 2 Impfungen im Abstand von 3 Monaten vor Ausreise abgeschlossen sein [2]. Die vorwiegende Begründung der Empfehlung nur seropositive mit Z.n. durchgemachter DENV-Infektion Personen zu impfen, liegt im nicht auszuschließenden Risiko eines Antibody Dependent Enhancements (ADE) mit schweren Verläufen bzw. Tod immunologisch naiver Personen nach Impfung bei einer Erstinfektion. Rechtlich bindend ist jedoch die Zulassung durch die Arzneimittelbehörde und die von dieser zugelassene Indikation zur Impfung.

Im Rahmen der Zulassungsstudien konnte über alle Virusstämme hinweg eine Impfeffektivität (VE) im ersten Jahr von 80,2% (82,2 % seropositive, 74,9% seronegative) gegen eine Erkrankung an virologisch gesichertem Dengue-Fieber (VCD) und von 95,4% (94,4% seropositive, 97,2% seronegative) gegen eine erkrankungsbedingte Hospitalisierung nachgewiesen werden.

Die Schutzraten unterscheiden sich dabei einmal zwischen seropositiven und seronegativen Personen sowie zwischen den einzelnen Dengue-Serotypen. (Siehe Tab1.) [1]

Die Studien wurden vorwiegend an Personen unter 17 Jahren durchgeführt und die Ergebnisse extrapoliert.

In den Zulassungsstudien zeigte sich für seropositive Personen ein protektiver Effekt des Impfstoffes gegen ein VCD mit allen 4 Serotypen. Bei seronegativen Personen traf dies nur für die Serotypen DENV-1 und DENV-2 zu. Für DENV-3 zeigte sich eine hohe Streubreite der Daten ohne Nachweis einer Schutzwirkung. Bezüglich DENV-4 kann aufgrund zu geringer Fallzahlen keine Aussage zur Schutzwirkung bei seronegativen Personen gemacht werden. Die Datenlage ist diesbezüglich bei Seronegativen bislang nicht zufriedenstellend, dennoch muss von einer Schutzlücke im Bereich DENV3 und eventuell DENV4 ausgegangen werden. Während DEN4 nur in äußerst geringem Ausmaß zirkuliert [3], ist der bei Seronegativen fehlende Schutz gegen DEN3 eher von Relevanz. Zudem ist bislang unklar, ob bei initial seronegativen Personen ein erhöhtes Risiko für eine verstärkte Krankheitslast im Sinne eines ADE mit ggf. schweren Verläufen bei Erkrankung nach einer Impfung besteht. Zudem ist anzumerken, das bei seronegativen Kindern im Alter von 4-5 Jahren, auch aufgrund der geringen Probanden- und Fallzahlen in dieser Altersgruppe, eine zuverlässige Aussage zum Impfschutz bislang nicht möglich ist.

	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4
<b>DENV seronegativ vor 1. Impfung</b>				
Schutz vor VCD	45,4% (26,1; 59,7)	88,1% (78,6; 93,3)	-15,5** (-108,2; 35,9)	-105,6%** (-628,7; 42,0)
Schutz vor Hospitalsierung	78,4% (43,9; 91,7)	100% (88,5; 100)	-87,9%** (-573,4; 47,6)	-*
<b>DENV seropositiv vor 1. Impfung</b>				
Schutz vor VCD	56,1% (44,6; 65,2)	80,4% (73,1; 85,7)	52,3% (36,7; 64,0)	70,6% (39,9; 85,6)
Schutz vor Hospitalsierung	66,8% (37,4; 82,3)	95,8% (89,6; 98,3)	74% (38,6; 89,0)	-*
*Keine Angabe, da zu wenig Fälle ** kein Wirksamkeitsnachweis				

Tab.1: Impfstoffwirksamkeit (VE (95 % KI) QDenga (von der ersten Dosis bis 54 Monate nach der zweiten Dosis) gegen VCD und Hospitalisierung nach Serostatus [1].

In den Zulassungsstudien zeigte sich allerdings bei TAK-003 in der Nachbeobachtung von 4,5 Jahren bei ca. 3400 seronegativen Probanden kein Sicherheitssignal in Bezug auf die Entwicklung eines schweren Verlaufs bei Impfdurchbrüchen im Sinne eines ADEs ab.

Im Rahmen der Zulassungstudien hat sich nach einer einzelnen Impfung vor Exposition eine Gesamtprotektion von 81,1% gegen VCD gezeigt.

Neben den üblichen lokalen und systemischen Impfreaktionen sollte u.a. auf eine häufig auftretende Rötung im Bereich Impfstelle, die über Wochen andauern und auch mit einer Überwärmung verbunden sein kann, hingewiesen werden. [1] Zudem entwickeln etwa 5% der Geimpften ein makulöses, rumpfbetontes Exanthem, das nach mehr als 1 Woche auftreten, über mehrere Tage bis zu einer Woche andauern kann und auch mit Juckreiz verbunden ist.

Auch wenn die Impfung TAK 003 vor allem aufgrund der unzureichenden bzw. unklaren Schutzraten bezüglich DEN3 und DEN4 bislang keine ideale Impflösung darstellt, besteht dennoch gegen zwei Dengue-Serotypen (DEN1 und DEN2), vor allem im ersten Jahr nach Impfung, ein Schutz gegen diese vergleichsweise häufige, importierte Infektionserkrankung, die in Deutschland deutlich mehr Menschen betrifft als beispielsweise eine FSME-Infektion. Die angegebenen Schutzraten sind dabei auf einem vergleichbaren Niveau wie bei vielen anderen Reiseimpfungen.

[1] Fachinformation Qdenga Stand 12 2022

[2] STIKO-Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Impfung gegen Dengue mit dem Impfstoff Qdenga Epid Bull 2023;48:3-43

[3] Guo C, Zhou Z, Wen Z, et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990-2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:317.