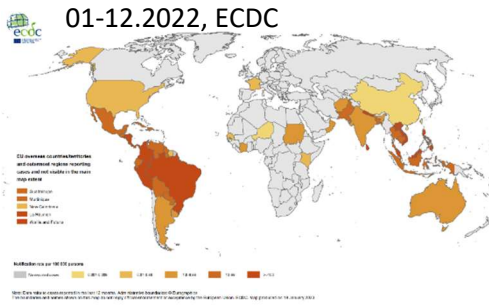


Merkblatt zur Dengue-Impfung

Dengue ist die sich derzeit am schnellsten ausbreitende Vektorerkrankung weltweit. Es wird von den tagaktiven Mücken *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* übertragen. Das Dengue-



Aedes aegypti
<http://www.ars.usda.gov/is/graphics/photos/aug00/k4705-9.htm>



Aedes albopictus
CDC #4490, James Gathany, CDC

Flavivirus besitzt 4 Subtypen DENV1-4. Während die Erstinfektion asymptomatisch verlaufen kann, geht eine weitere Infektion mit einem deutlich höheren Risiko für Komplikationen einher. Schweres Denguefieber ist gekennzeichnet von Plasma

Leakage, hämorrhagischen Tendenzen, Organversagen, Schock, bis hin zum Tod. Nach durchgemachter Infektion besteht nur eine Immunität für denselben Subtyp, nicht für die anderen Subtypen, daher kann man viermal an Denguefieber erkranken. In die reisemedizinische Grundberatung sollte immer eine ausführliche Beratung für Prävention vor Mückenstichen (Repellents, Kleidung: stichsichere, eher dunkel als hell, bevorzugte Farben grün, blau oder violett, kein rot, orange, schwarz, Vermeidung des Kontakts zu Mückenreservoirs wie Wasseransammlungen etc.) integriert sein.

Impfstoffe

Bereits seit Oktober 2018 ist der Impfstoff **Dengvaxia**® von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) für den europäischen Markt zugelassen. Die Zulassung ist lt. STIKO (ständige Impfkommision) jedoch beschränkt auf Personen im Alter von 9 bis 45 Jahren, die in einem Endemiegebiet leben und zuvor bereits eine laborbestätigte Dengue-Infektion durchgemacht haben. Dieser Impfstoff wurde auf Basis des Gelbfiebervirus entwickelt und hat bei Einsatz bei bislang Denguefieber-naiven Personen eine Denguefieber-ähnliche Erkrankung ausgelöst, weshalb es Einschränkungen bei der Zulassung gegeben hat. Der Lebendimpfstoff Dengvaxia® soll 3-mal im Abstand 6 Monaten subkutan (s.c.) gegeben (0,6m,12m) werden, was einen Einsatz bei Reisenden zusätzlich erschwert.

Seit Mitte Februar 2023 ist der seit dem 05.12.2022 bei der EMA zugelassene tetravalente (DENV1-4) attenuierte Lebendimpfstoff **Qdenga**® auf dem deutschen Markt verfügbar. Er ist zur Dengue-Prävention für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab vier Jahren zugelassen und soll zweimal im Abstand von drei Monaten ebenfalls s.c. gegeben werden (Tag 0, 3m). Er kann auch seronegativen Personen verimpft werden und auch mit einer simultanen Gelbfieber- oder Hepatitis-A-Impfung kombiniert werden, allerdings mit verringerten Antikörperantworten auf Qdenga® bei gleichzeitiger Gelbfieberimpfstoffgabe. Die in der Fachinformation angegebenen Schutzraten für die Subtypen DENV-3 und DENV-4 sind aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht signifikant (n.s.), so dass hier noch keine genauen Daten vorliegen. Dabei spielt es eine Rolle, dass die DENV-Fieber-Subtypen nicht in jedem Gebiet in gleich hoher Fallzahl (fehlende Viruszirkulation) vorkommen und es sich daher bei allen Impfstoffen als schwierig erwiesen hat genügend Fallzahlen für jeden Subtyp zu erhalten.

Ein weiterer Dengue-Impfstoff befindet sich derzeit in Vorbereitung, **Butantan**®, ein tetravalenter Lebendimpfstoff, der einmalig s.c. für Personen zwischen 12 und 70 Jahren geeignet sein soll. Derzeit liegen hier noch keine ausreichenden Daten vor.

Die STIKO hat am 15.02.2023 in einer Stellungnahme erläutert, dass sie derzeit die Daten zu Qdenga © untersucht und eine Publikation in den nächsten Monaten vorbereitet.

Die DTG (Deutsche tropenmedizinische Gesellschaft) hat am 03.03.2023 ein Merkblatt mit Aufklärungsbogen herausgegeben, in der eine Empfehlung für Reisende in Hochrisikogebiete (Entsendungen, Langzeitreisende, VFR (Visiting Friends and Relatives), Dengue-positive-Personen sowie Personen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, wie höheres Lebensalter, Schwangerschaft, Übergewicht, schwere und chronische Vorerkrankungen, Ulkuskrankheit, Bluterkrankungen, Therapie mit Steroiden und Antirheumatika (NSAR-Therapie) ausgesprochen wird. Gleichzeitig wird die Kontraindikation für Schwangere und, akute fiebrige Erkrankungen, Personen mit reduzierte Immunfunktion wie HIV-Infektion, Therapie mit hochdosierten Cortisonpräparaten oder Chemotherapeutika oder kurzem Abstand zu Immunglobulingabe- bzw. Immunglobulinhaltigen Blutprodukten und Überempfindlichkeit gegen

den Impfstoff oder seine Bestandteile ausgesprochen.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage lässt sich festhalten, dass Qdenga® auch für seronegative Personen verwendet werden kann, für alle Reisenden in Hochrisiko-/Endemiegebiete, v.a. weil es Hinweise darauf gibt, dass eine Dengue-Infektion möglicherweise v.a. zu Beginn eines längeren Aufenthaltes auftritt, sowie für alle Personen mit erhöhtem Risiko für schwere Verläufe unter Berücksichtigung der Kontraindikationen. Da in der Literatur auch alternative Übertragungswege wie Bluttransfusion, Organtransplantation, Stammzell- und Knochenmarkstransplantation, sowie eine vertikale Übertragung von Mutter zu Kind beschrieben werden, sollten auch diese Personen nach Übertragung seropositiver Faktoren in eine Impfpflicht eingeschlossen werden. Die Datenlage im Umfeld einer Schwangerschaft erscheint derzeit noch nicht ausreichend und teilweise widersprüchlich, sodass hier zu Zurückhaltung geraten wird. Laut Fachinformation ist für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen eine Schwangerschaft für mindestens einen Monat nach Impfung zu vermeiden.

Als Konsequenz des Hinweises auf eine mögliche Virämie, die in der zweiten Woche nach Impfung für ca. vier Tage beobachtet wurde, sollte für eine Dauer von mindestens vier Wochen keine Blut- oder Plasmaspende erfolgen.

In der reisemedizinischen Beratung sollte zudem darauf geachtet werden, dass bei einer fieberhaften Infektion in einem Gebiet mit hohen Denguefallzahlen kein ASS eingenommen werden sollte. Da vor Ort in einigen Ländern eine Verwechslung sowohl mit Malaria als auch mit Chikungunya möglich ist, sollte nach Möglichkeit eine Diagnostik beim Arzt ggf. per Schnelltest erfolgen. Nach fieberhafter Erkrankung und Aufenthalt in einem Endemiegebiet oder in einem Gebiet mit Meldung zu hohen Dengue-Fallzahlen sollte zudem nachfolgend der Nachweis der Infektion im Blut erwogen werden, v.a. wenn eine Impfung mit Dengvaxia® erwogen wird.

- [1] Alonso San Alberto D, Rusch C, Zhan Y, Straw AD, Montell C, Riffell JA. The olfactory gating of visual preferences to human skin and visible spectra in mosquitoes. *Nat Commun.* 2022 Feb 4;13(1):555. doi: 10.1038/s41467-022-28195-x. PMID: 35121739; PMCID: PMC8816903.
- [2] Basurko C, Matheus S, Hildéral H, Everhard S, Restrepo M, Cuadro-Alvarez E, Lambert V, Boukhari R, Duvernois JP, Favre A, Nacher M, Carles G. Estimating the Risk of Vertical Transmission of Dengue: A Prospective Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Jun;98(6):1826-1832. doi: 10.4269/ajtmh.16-0794. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29692297; PMCID: PMC6086150,
- [3] Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017 Oct;1(2):134-146. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30021-4. Epub 2017 Aug 10. PMID: 30169203.
- [4] Chien YW, Shu YC, Chuang KT, Yeh CY, Ko WC, Ko NY, Perng GC. High estimated prevalence of asymptomatic dengue viremia in blood donors during a dengue epidemic in southern Taiwan, 2015. *Transfusion.* 2017 Nov;57(11):2649-2656. doi: 10.1111/trf.14281. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28840606
- [5] Chien, Y. W., et al. (2020). "Risk of Leukemia after Dengue Virus Infection: A Population-Based; Cohort Study." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 29(3): 558-564.
- [6] Chien, Y. W., et al. (2022). "Short-term, medium-term, and long-term risks of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding after dengue virus infection." *PLoS Negl Trop Dis* 16(1): e0010039.
- [7] Choikephaibulkit, K., et al. (2020). "Verwendung von Tiermodellen bei der Untersuchung der Rolle von Antikörpern und ihren Secretion Cells in Dengue Vaccine Development". *Viruses* 12(11).
- [8] Farrar, J., et al. (2007). "Towards a global dengue research agenda." *Trop Med Int Health* 12(6): 695-699
- [9] <https://www.takeda-produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-qdengar.pdf>
- [10] Neuberger A, Turgeman A, Lustig Y, Schwartz E. Dengue fever among Israeli expatriates in Delhi, 2015: implications for dengue incidence in Delhi, India. *J Travel Med.* 2016 Feb 29;23(3): taw003. doi: 10.1093/jtm/taw003. PMID: 26929156
- [11] Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, Pires ARC, Rohloff R, Nogueira RMR. Dengue infection in pregnancy and its impact on the placenta. *Int J Infect Dis.* 2017 Feb; 55:109-112. doi: 10.1016/j.ijid.2017.01.002. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28088588
- [12] Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksarn S. Vertical dengue infection: case reports and review. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Nov;23(11):1042-7. doi: 10.1097/01.inf.0000143644.95692.0e. PMID: 15545860.
- [13] Smart, M. and A. W. A. Brown (1956). "Studies on the Responses of the Female Aedes Mosquito. Part VII.-The Effect of Skin Temperature, Hue and Moisture on the Attractiveness of the Human Hand." *Bulletin of Entomological Research* 47: 89-100.
- [14] Stoler J, Al Dashti R, Anto F, Fobil JN, Awandare GA. Deconstructing "malaria": West Africa as the next front for dengue fever surveillance and control. *Acta Trop.* 2014 Jun; 134:58-65. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.02.017. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24613157
- [15] Stoler J, Delimini RK, Bonney JH, Oduro AR, Owusu-Agyei S, Fobil JN, Awandare GA. Evidence of recent dengue exposure among malaria parasite-positive children in three urban centers in Ghana. *Am J Trop Med Hyg.* 2015 Mar;92(3):497-500. doi: 10.4269/ajtmh.14-0678. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25582693; PMCID: PMC4350537
- [16] Vikram K, Nagpal BN, Pande V, Srivastava A, Saxena R, Anvikar A, Das A, Singh H, Anushrita, Gupta SK, Tuli NR, Telle O, Yadav NK, Valecha N, Paul R. An epidemiological study of dengue in Delhi, India. *Acta Trop.* 2016 Jan; 153:21-7. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.09.025. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26433076
- [17] Vouga M, Chiu YC, Pomar L, de Meyer SV, Masmejan S, Genton B, Musso D, Baud D, Stojanov M. Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management. *J Travel Med.* 2019 Dec 23;26(8):taz077. doi: 10.1093/jtm/taz077. PMID: 31616923; PMCID: PMC6927317
- [18] Wichmann O, Vannice K, Asturias EJ, et al. Live-attenuated tetravalent dengue vaccines: The needs and challenges of post-licensure evaluation of vaccine safety and effectiveness. *Vaccine.* 2017
- [19] Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B (2019), Dengue. *Lancet* 393(10169):350–363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1)
- [20] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927317/; Basurko C, Everhard S, Matheus S, Restrepo M, Hildéral H, Lambert V, Boukhari R, Duvernois JP, Favre A, Valmy L, Nacher M, Carles G. A prospective matched study on symptomatic dengue in pregnancy. *PLoS One.* 2018 Oct 3;13(10):e0202005. doi: 10.1371/journal.pone.0202005. PMID: 30281605; PMCID: PMC6169853
- [21] www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Reiseimpfung/Lebendimpfstoff_gegen_Dengue_Qdenga.html
- [22] www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Dengue/FAQ-Liste.html
- [23] www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue
- [24] wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/dengue#5491