



Zur Impfung gegen Denguefieber mit Qdenga® FAQs erarbeitet durch den Ständigen Ausschuss Reisemedizin (StAR) der DTG

(Vn 5.0, Stand 16.02.24)

Seit Februar 2023 ist mit *Qdenga*® ein neuer Impfstoff gegen Denguefieber in Deutschland verfügbar. Im November 2023 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) eine Empfehlung zur Impfung mit *Qdenga*® veröffentlicht. Sie ist zusammen mit einer ausführlichen wissenschaftlichen Begründung im Epidemiologischen Bulletin nachzulesen [1].

Dennoch erreichen die DTG aktuell zahlreiche Fragen zur Praxis rund um die Impfung mit *Qdenga*®. Im folgenden Dokument haben wir daher versucht, besonders häufig gestellte Fragen zu beantworten und Hintergründe zu erläutern. Um die Antworten kompakt zu halten, verzichten wir bewusst auf die Zitierung von detaillierten Studienergebnissen. Hierzu verweisen wir auf die Zulassungsstudien, die Fachinformation und die ausführliche wissenschaftliche Begründung der STIKO.

Die im Folgenden gewählte männliche Form bezieht sich zugleich auf weibliche, männliche und diverse Personen.

1. Um welche Art Impfstoff handelt es sich bei *Qdenga*®?

Qdenga® ist ein tetravalenter, attenuierter Lebendimpfstoff. Er wurde zum Schutz gegen alle vier Serotypen des Dengue-Virus entwickelt. Genetisches Rückgrat ist das Dengue-Virus Serotyp 2 (DENV-2).

2. Für wen ist *Qdenga*® zugelassen und wie wird der Impfstoff verabreicht?

Der Impfstoff ist in Europa ab einem Lebensalter von 4 Jahren zugelassen. Die Grundimmunisierung besteht aus zwei Impfstoffdosen, die im Abstand von mindestens drei Monaten subkutan verabreicht werden. Angaben zur Notwendigkeit einer Auffrischimpfung gibt es aktuell noch nicht.

3. Was ist bei der Anwendung von *Qdenga*® praktisch zu beachten?

Nach Rekonstitution entsteht zunächst eine milchige, schaumige Lösung. Es dauert rund 3 Minuten, bis die Lösung durchsichtig wird. Erst dann soll der Impfstoff aufgezogen und verabreicht werden.

4. Wie gut wirkt *Qdenga*®?

Die Angaben zur Wirksamkeit von *Qdenga*® beziehen sich auf Studien, welche in Dengue-Endemiegebieten durchgeführt wurden. Daten zu Reisenden aus nicht-endemischen Gebieten gibt es derzeit noch nicht.

Die Effektivität von *Qdenga*® hängt von mehreren Faktoren ab: Dem Serotyp des Dengue-Virus, dem Serostatus des Impfkandidaten und dem gemessenen Endpunkt (Schutz vor virologisch bestätigtem Dengue oder Schutz vor Hospitalisierung/schwerem Denguefieber).

Qdenga® schützt Personen, die bereits eine Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben, gegen Infektionen mit allen vier Serotypen (DENV-1-4)[2]. Ein Jahr nach Impfung beträgt der Schutz vor einer virologisch bestätigten Dengue-Virus-Infektion bei dieser Personengruppe rund 80%, vier Jahre nach Impfung noch etwas über 60% [1, 2]. Die Schutzwirkung gegen die jeweiligen Serotypen fällt jedoch unterschiedlich aus.

Personen, die in der Vergangenheit keine Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben („Dengue-Naive“) sind gemäß einer Analyse über einen Zeitraum von 4,5 Jahren nach Grundimmunisierung gegen DENV-2 (88.1%) und teilweise (45.4%) gegen Infektionen mit DENV-1 geschützt. Für DENV-3 konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden, für DENV-4 verhinderten zu niedrige Inzidenzen im Studienzeitraum eine Aussage zur Wirksamkeit der Vakzine gegen diesen Serotyp[2].

5. Für welche Reisenden empfiehlt die STIKO eine Impfung gegen Denguefieber mit Qdenga®?

Die STIKO empfiehlt die Impfung mit Qdenga® als Reiseimpfung nur für Personen, die "anamnestisch eine labordiagnostisch gesicherte Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben und in ein Dengue-Endemiegebiet reisen und dort ein erhöhtes Expositionsrisiko haben (z. B. längerer Aufenthalt, aktuelles Ausbruchsgeschehen)".

Dies soll im Folgenden näher erläutert werden:

Es ist ausreichend, dass Reisende anamnestisch angeben, im Zusammenhang mit einem Aufenthalt in einem Dengue-Endemiegebiet an einer Dengue-typischen Symptomatik erkrankt zu sein und dass die Diagnose zum Zeitpunkt der akuten Infektion labordiagnostisch gesichert wurde. Retrospektive serologische Tests sind fehleranfällig und werden daher nicht empfohlen.

Eine typische Symptomatik wäre eine Kombination aus Fieber, starken Gliederschmerzen und /oder Exanthem, ggf. auch weiteren Symptomen.

Eine labordiagnostische Sicherung einer akuten Infektion kann durch einen positiven NS1-Antigen(schnell)test oder mittels Virusnachweis in der PCR erfolgen. Alternativ sind zwei serologische Testungen im Abstand von ca. 10 Tagen erforderlich, die IgM- und IgG-Titerverläufe dokumentieren.

Es wird von der STIKO nicht explizit gefordert, dass die Testergebnisse in schriftlicher Form vorliegen, um die Indikation zur Impfung zu stellen.

6. Warum wird die Impfung von der STIKO nur für Reisende empfohlen, die schon einmal Denguefieber hatten?

Eine Dengue-Virus-Infektion hinterlässt vermutlich einen lebenslangen Schutz gegen den infizierenden Serotyp. Zudem besteht zunächst auch eine Kreuzimmunität gegen die anderen drei Dengue-Serotypen. Diese ist jedoch nach einigen Monaten wieder rückläufig.

Im Falle einer Zweitinfektion mit einem anderen DENV-Serotyp können die Antikörper aus der vorangegangenen Infektion die Folgeinfektion verstärken, anstatt sie zu verhindern ("Antibody-Dependent Enhancement", ADE). Schwere Verläufe von Denguefieber treten daher bevorzugt bei Zweitinfektionen auf.

Würde auch die Lebendimpfung mit Qdenga® infektionsverstärkende Antikörper induzieren, könnte ein Dengue-Naiver im Falle einer Wildtyp-Infektion nach Dengue-Impfung ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf haben, wenn die Vakzine nicht vollständig gegen alle vier DENV-Serotypen schützt.

Dieses Phänomen hat man in der Vergangenheit bei einem anderen Dengue-Impfstoff, Dengvaxia®, beobachtet [3]. Dieser war jedoch anders aufgebaut. Beobachtungen an Dengvaxia® sind daher nicht direkt auf Qdenga® übertragbar.

Eine Studie mit 4,5 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigte, dass Dengue-Naive nur einen (partiellen) Schutz gegenüber DENV-1 und DENV-2 aufweisen (siehe Kommentar zu Frage 4) (2). Es könnten also Impflücken gegenüber DENV-3 und DENV-4 bestehen. Inwieweit die durch Impfung mit Qdenga® induzierten Antikörper tatsächlich infektionsverstärkend wirken, lässt sich aktuell noch nicht beantworten. In der Studie von Tricou et al [2] kann ein solcher Effekt für Infektionen mit DENV-3 zumindest nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt sind in den Nachbeobachtungsstudien jedoch nur wenige Fälle von schwerem Denguefieber sowohl in der Placebo-Gruppe als auch bei den Geimpften zu beobachten gewesen.

Ein durch Qdenga® induziertes ADE, das im Zentrum der Argumentation der STIKO steht, lässt sich zusammenfassend aktuell weder beweisen noch ausschließen. Die Datenlage ist dafür derzeit unzureichend.

7. Viele Reisende möchten aktuell wissen, ob sie in der Vergangenheit eine Dengue-Virus-Infektion hatten, insbesondere da rund 75% aller Dengue-Virus-Infektionen subklinisch oder unspezifisch verlaufen.

Gibt es einen Test, der eine Infektion retrospektiv nachweisen kann?

Nein, aktuell gibt es keinen einfach zugänglichen Test, der eine zurückliegende Dengue-Virus-Infektion zweifelsfrei nachweisen kann. Dies gilt für asymptomatisch und symptomatisch verlaufene Infektionen.

Serologische Tests für Dengue können insbesondere falsch-positiv ausfallen: Sie kreuzreagieren mit serologischen Reaktionen auf andere Flavivirus-Infektionen oder -Impfungen (z. B. gegen Gelbfieber, Japanische Enzephalitis oder FSME).

Daher wird eine retrospektive Testung nicht empfohlen.

Zweifelsfrei diagnostizieren lässt sich eine Dengue-Virus-Infektion nur zum Zeitpunkt der akuten Infektion (s. Antwort auf Frage 5).

8. Was mache ich, wenn sich Reisende weniger als 3 Monate vor der Abreise vorstellen und somit nur Zeit für eine Dengue-Impfung haben, anstelle von zwei?

Die STIKO fordert eine komplette Grundimmunisierung vor der Ausreise.

Wer nicht die nötige Zeit von 3 Monaten mitbringt, sollte gemäß STIKO-Empfehlung nicht geimpft werden.

9. Wie ist es mit Reisenden, die immer wieder in kurzen Abständen in Dengue-Endemiegebiete reisen und sich daher nicht die drei Monate am Stück in Deutschland aufhalten, die für die Grundimmunisierung erforderlich wären?

Oder wie ist es mit den Reisenden, die in weniger als 3 Monaten zu einem Langzeitaufenthalt in einem Dengue-Gebiet aufbrechen wollen?

In diesen Fällen kann es gerechtfertigt sein, die Grundimmunisierung zu beginnen, auch wenn die zweite Impfung nicht mehr vor der (nächsten) Ausreise in ein Dengue-Endemiegebiet erfolgen kann.

Wichtig ist es, die Reisenden auf die Notwendigkeit einer vollständigen Grundimmunisierung (2 Impfungen) hinzuweisen, sowie auf mögliche Risiken, falls diese unterbleibt. Es sollten konkrete Hinweise gegeben werden, wie und wo die Impfserie vor Ort komplettiert werden kann.

10. Laut Fachinformation wurde schon ein Schutz von rund 81% gegen Dengue-Fieber im Zeitraum zwischen der ersten und der zweiten Impfung gemessen.

Wieso reicht dann nicht bereits eine Impfung aus?

Hintergrund der STIKO-Empfehlung sind Bedenken, dass bei inkompletter Grundimmunisierung eine Kombination aus infektionsverstärkenden Antikörpern bei gleichzeitig inkomplettem Impfschutz gegen Dengue vorliegen könnte (siehe Frage 6). Dies könnte insbesondere dann der Fall sein, wenn Reisende sich auch im weiteren Verlauf nicht die zweite Impfung verabreichen lassen, und dann z. B. in den folgenden Jahren, immer noch unvollständig geimpft, in ein Dengue-Endemiegebiet reisen.

Zudem weist auch die Fachinformation auf die Erfordernis einer vollständigen Grundimmunisierung hin.

11. Was mache ich, wenn ein Dengue-naiver Reisender vor Erscheinen oder in Unkenntnis der neuen STIKO-Empfehlungen die erste Dengue-Impfung erhalten hat? Soll er jetzt noch eine zweite Impfung bekommen?

Die Impfserie sollte abgeschlossen werden, auch wenn die STIKO grundsätzlich keine allgemeine Impfempfehlung für Dengue-Naive abgibt. Hier überwiegt der Vorteil einer kompletten Grundimmunisierung, siehe Kommentar zur Frage 9.

12. Dürfen auch Personen gegen Dengue geimpft werden, die (vermutlich) noch keine Dengue-Virus-Infektion hatten ("Dengue-Naive")?

Die STIKO merkt an, dass aufgrund der mangelnden Datenlage aktuell keine allgemeine Impfempfehlung für Menschen ausgesprochen werden kann, die noch keine Dengue-Virus-

Infektion hatten. Sie weist jedoch darauf hin, dass neben ihren eigenen Empfehlungen weitere Impfindikationen bestehen können[4]. Eine fehlende STIKO-Empfehlung ist demnach kein Hindernis für eine begründete Impfung.

Gemäß EMA-Zulassung in Europa und Fachinformation kann die Impfung auch bei Personen ohne vorherige Dengue-Virus-Infektion eingesetzt werden. Laut deutscher Fachinformation sollte Qdenga® jedoch gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Wichtig erscheint daher in jedem Fall, die Entscheidung für oder gegen eine Impfung gut mit den Reisenden zu besprechen und dies entsprechend zu dokumentieren.

Der StAR arbeitet an einem Informations- und Dokumentationsblatt, das kostenlos zur Verfügung stehen wird.

13. Für welche Dengue-naiven Reisende könnte eine Impfung u. U. begründet sein?

Eine seriöse Nutzen-Risikoabwägung ist derzeit aufgrund von mangelnden Daten schwierig. Zu erwägen wäre sie aus Sicht des StAR für folgende Personengruppen:

Personen, die in Dengue-Endemiegebieten aufgewachsen sind oder dort lange gelebt haben und erneut in Endemiegebiete reisen:

Diese Personen waren mit relativ hohem Risiko Dengue-exponiert. Diese Gruppe Reisender könnten von einer Dengue-Grundimmunisierung profitieren, selbst wenn sie sich nicht an eine Dengue-Episode erinnern können.

Langzeitausgereiste

Langzeitausgereiste, die ihren Lebensmittelpunkt über längere Zeit in einem Dengue-Endemiegebiet haben, könnten von einer Dengue-Impfung profitieren. Bei der Beratung sollten auch die nationalen Impfempfehlungen des jeweiligen Gastlandes Beachtung finden.

Bei Langzeit-Aufenthalten in einem Dengue-Endemiegebiet steigt das Risiko einer Dengue-Infektion kumulativ. In einer Studie an US-Langzeitausgereisten mit Aufenthaltsdauer >1 Jahr hatten 40% serologische Hinweise auf eine Dengue-Infektion [5]. Aufenthalte in Gebieten mit aktuellen Ausbrüchen erhöhen das Risiko [6].

Es sollte vor diesem Hintergrund nicht unberücksichtigt bleiben, dass auch eine Dengue-Erstinfektion, unabhängig vom Vorhandensein infektionsverstärkender Antikörper, mit Komplikationen und erheblicher Morbidität einhergehen kann [7]. Daten aus Endemiegebieten legen zudem nahe, dass individuelle Risikofaktoren Komplikationen begünstigen, wie das Vorliegen einer Schwangerschaft, chronischer kardiovaskulärer, renaler und pulmonaler Erkrankungen, Diabetes, Adipositas u.a. [8]. Auch diese Faktoren gilt es insbesondere bei der Beratung Langzeitausreisender zu bewerten und gegen tatsächliche Impfrisiken abzuwägen.

Es bleibt zu hoffen, dass eine verbesserte Datenlage aus dem reisemedizinischen Bereich, eine fundierte Beratung bald möglich machen wird.

Referenzen

1. Kling K, Külper-Schiek W, Schmidt-Chanasit J et al. STIKO-Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Impfung gegen Dengue mit dem Impfstoff Qdenga Epid Bull 2023; 2023: 3-43. DOI: 10.25646/11784
2. Tricou V, Yu D, Reynales H et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Glob Health 2024; 12: e257-e270. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00522-3
3. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. Vaccine 2017; 35: 6355-6358. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.089
4. STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert-Koch-Institut 2024 Epid Bull 2024 2024: 1-72. DOI: 10.25646/11892
5. Sanchez-Vegas C, Hamer DH, Chen LH et al. Prevalence of dengue virus infection in US travelers who have lived in or traveled to dengue-endemic countries. J Travel Med 2013; 20: 352-360. DOI: 10.1111/jtm.12057
6. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. J Travel Med 2019; 26. DOI: 10.1093/jtm/taz062
7. Huits R, Angelo KM, Amatya B et al. Clinical Characteristics and Outcomes Among Travelers With Severe Dengue : A GeoSentinel Analysis. Ann Intern Med 2023; 176: 940-948. DOI: 10.7326/M23-0721
8. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1014-1026. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30601-0