

# CRM Kommentar

## CRM-Empfehlung zur Impfung gegen Dengue bei Reisenden

Dengue verursacht eine anhaltende Pandemie, die im Westen lange Zeit weitgehend ignoriert wurde. Die Zahl der Dengue-Infektionen nimmt weltweit stetig zu. Im letzten Jahr wurde bis Anfang Dezember weltweit 5 Millionen Fälle und 5.000 Tote durch Dengue gemeldet [1]. Insbesondere in Asien und Lateinamerika stiegen die Fallzahlen erneut deutlich an. Aus Europa wurde Cluster mit autochthonen Übertragungen in Italien, Frankreich und Spanien gemeldet. Für Subsahara-Afrika hat die WHO Mitte Dezember vor einem anhaltenden, überregionalen Ausbruch gewarnt [2]. Dies bedeutet auch ein zunehmendes Risiko für Reisende. Es ist höchste Zeit, mehr Anstrengungen und Ressourcen für die Bekämpfung der Krankheit aufzuwenden. Obwohl bei vielen Patienten der Krankheitsverlauf relativ mild ist, kommt es zu Komplikationen und Todesfällen. Das klinische Management kann frustrierend sein, da nur wenige verlässliche Prädiktoren für Komplikationen bekannt sind.

Aufgrund der massiven Ausbreitung von Dengue und der erheblichen globalen Fallzahlen ist nachvollziehbar, dass seit über 2 Jahrzehnten mit Hochdruck an einem Impfstoff gearbeitet wird. Dies stellt jedoch eine erhebliche Herausforderung dar, da eine möglichst protektive Immunreaktion gegen alle 4 Serotypen erreicht werden muss, um eine effektive Impfung zu erhalten. Genau betrachtet wird an einer Kombinationsvakzine aus 4 Impfungen gearbeitet, nicht an einem einzigen Impfstoff. In Anbetracht des bekannten Immunphänomens des Antibody Dependent Enhancements (ADE), das zu kompliziertem Dengue bis hin zum Dengue Hämorrhagischem Fieber (DHF) führen kann, galt es von Anfang an, ein ähnliches Phänomen durch die Impfung zu verhindern. Kommen geimpfte Populationen bei einem Ausbruch mit einem Wildvirus in Kontakt, darf es nicht zu einer Verstärkung der Effekte der Wildinfektion durch die bereits aufgrund der Impfung vorliegenden Antikörper kommen. Daher wurden insbesondere die neueren Impfstoffkandidaten ausgiebig in langjährigen klinischen Studien in Endemiegebieten getestet. Seit kurzem steht ein Impfstoff für Reisende zur Verfügung, der das Risiko einer Infektion und von Komplikationen deutlich verringert. In Brasilien wurden zu Jahresbeginn 2024 erste Massenimpfkampagnen mit dem neuen Impfstoff begonnen.

### **In Europa sind 2 Impfstoffe gegen Dengue zugelassen:**

Seit einigen Jahren ist CYD-TDV (Dengvaxia®) zugelassen [3], ein rekombinanter tetravalenter Dengue-Lebendimpfstoff. Dabei handelt es sich um einen attenuierten Lebendimpfstoff basierend auf dem Gelbfieberimpfvirus. Das Impfschema sieht 3 Impfungen in den Monaten 0, 6 und 12 vor. CYD-TDV ist für Personen zwischen 9 und 45 Jahren zugelassen, die in Endemiegebieten leben und bei denen eine durchgemachte Dengue-Virusinfektion dokumentiert ist. Für Reisende aus Deutschland steht dieser Impfstoff außerhalb der Verbreitungsgebiete nicht zur Verfügung. Die protektive Effektivität ist begrenzt, mit ca. 60–70% bei Personen mit bereits durchgemachter Infektion und ca. 20% bei immunologisch naiven Personen. Darüber hinaus besteht bei Letzteren nach der Impfung das Risiko der Entwicklung eines schweren Verlaufs bei Kontakt mit einem Wildvirus [4]. Hintergrund dieses



Phänomens ist wahrscheinlich das Fehlen einer Immunantwort gegen das Dengue-spezifische Antigen NS1. Dieses Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von Komplikationen. Anti-NS1-Antikörper scheinen einen Schutz vor dem ADE-Phänomen und damit vor den wesentlichen Komplikationen zu bieten. Diese können aber durch CYD-TDV nicht induziert werden, da das Antigen im Gelbfieberimpfvirus nicht exprimiert wird. Es wird ausschließlich eine Immunantwort gegen das Hüllprotein der Dengue-Viren aufgebaut, die zwar eine sehr gute Immunogenität, aber nur eine begrenzte protektive Effektivität bedingt.

Seit Ende 2022 ist TAK-003 (Qdenga®) zugelassen [5], ebenfalls ein tetravalenter Lebendimpfstoff, der jedoch auf einem attenuierten DEN2-Virus basiert. Dieser Impfstoff ist seit Februar 2023 in Deutschland verfügbar und für alle Altersgruppen ab dem vollendeten 4. Lebensjahr zugelassen. In den Zulassungsstudien wurde eine protektive Effektivität von 80,2% gegen Dengue-Fieber und von 90,4% gegen Hospitalisierung nachgewiesen. Die Impfung wird zweimalig mit einem Mindestabstand von 3 Monaten verabreicht. Bereits nach der ersten Impfung wurde eine Protektion von 81,1% gegen Dengue nachgewiesen. Bei genauerer Betrachtung der Daten zeigt sich allerdings, dass der Schutz gegen die 4 Serotypen ungleich verteilt ist. Bei bereits Seropositiven konnte auch bei diesem Impfstoff eine effektivere Schutzwirkung gegen Hospitalisierung demonstriert werden [5], und zwar von 66,8% gegen DEN1, von 95,8% gegen DEN2 und von 74% gegen DEN3. Der Effekt gegen DEN4 war nicht signifikant, da zu wenige Fälle in der Studienpopulation vorkamen. Bei Nichtimmunen lag der Schutz gegen Hospitalisierung bei 78,4% gegen DEN1, bei 100% gegen DEN2 und bei 87,9% gegen DEN3. Das letzte Ergebnis war aufgrund der großen Streubreite der Daten nicht signifikant. Gegen DEN4 konnte ebenfalls aufgrund der geringen Fallzahlen kein Schutz nachgewiesen werden. Die mangelnde Signifikanz der Protektion gegen DEN4 erscheint aufgrund des seltenen Vorkommens dieses Serotyps nicht problematisch. Dagegen stellt der fehlende Schutz gegen DEN3 bei Nichtimmunen eine relevante Lücke dar. Dazu müssen sicherlich weitere Untersuchungen und ggf. auch eine Anpassung des Impfstoffs folgen. Ein für die Zulassung entscheidendes Ergebnis war, dass es bei TAK-003 im Gegensatz zu CYD-TDV in der Nachbeobachtung über nahezu 5 Jahre kein Sicherheitssignal im Hinblick auf die Entwicklung eines schweren Verlaufs bei Kontakt mit einem Wildvirus gab. Die weitere Nachbeobachtung hält an; bisher wurden keine bedenklichen Sicherheitssignale gesehen. Per Zulassung ist bereits eine Impfung vor Exposition ausreichend, die 2. dient der Verlängerung des Langzeitschutzes. Eine Kombination mit anderen Lebend- und auch mit Totimpfstoffen ist möglich. Seitens der **Verträglichkeit** finden sich neben den üblichen Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Impfung vor allem 2 Phänomene, auf die hingewiesen werden sollte:

- Wie bei anderen Lebendimpfstoffen auch manifestiert sich häufig eine über Wochen **anhaltende Rötung** über der Impfstelle, die auch überwärmt sein kann
- Zudem bildet sich bei geschätzt ca. 5% der Geimpften in der **2. Woche** nach der Impfung ein **makulöses, rumpfbetontes, oft juckendes Exanthem, das mehrere Tage bis eine Woche anhalten kann**



Seitens der ständigen Impfkommision (STIKO) wurde am 30.11.2023 Stellungnahme veröffentlicht, die die Verwendung von Qdenga® auf Personen reduziert, die bereits Dengue hatten [6]. Zudem wird ausschließlich die zweimalige Impfung vor Ausreise empfohlen. Begründet wird die Empfehlung unter anderem damit, dass bei Impfung immunologisch naiver Personen bzw. bei nur einmaliger Impfung das Risiko eines ADE bei Kontakt mit dem Wildvirus nicht ausgeschlossen werden könne.

### **Vergleich und Bewertung beider Impfstoffe**

In Zusammenschau stellen beide Impfstoffe sicherlich keine idealen Vakzine dar. Jedoch bietet TAK-003 (Qdenga®) eine deutliche Protektion gegen ein in zahlreichen Ländern sehr häufiges Virus, das schwere Krankheitsmanifestationen und in seltenen Fällen auch tödliche Komplikationen verursachen kann. Die Impfung bietet deutlich besseren Schutz als die reine Expositionsprophylaxe, die die einzige Alternative darstellt. Darüber hinaus ist sie in ihrer protektiven Effektivität anderen Vakzinen, die in der Reisemedizin verwendet werden, zumindest gleichwertig. Für betroffene Populationen in Endemiegebieten, aber auch für Reisende in solche Gebiete stellt die Impfung einen wesentlichen Vorteil dar. Eine gebremste Umsetzung der jetzt verfügbaren Möglichkeit zur Prävention setzt Betroffene einem unnötigen Risiko durch die Infektion aus [7] und hat damit das Potential, vermeidbare Infektionen und deren Komplikationen zu fördern.

Die Empfehlung des Centrums für Reisemedizin (CRM) basiert weiterhin auf der Zulassung der Impfung durch die European Medicines Agency (EMA), die nicht eingeschränkt ist. Die Empfehlung der STIKO ist nicht bindend für die reisemedizinische Praxis und in diesem speziellen Falle auch fachlich nicht sinnvoll. Dagegen ist das Risiko, ungeimpft Dengue zu bekommen, in zahlreichen Risikogebieten sehr reell vorhanden. Wenn man der Argumentation der STIKO folgte, dürfte man auch niemanden in Endemiegebieten impfen (oder müsste alle Geimpften für 3 Monate bis zur 2. Impfung evakuieren).

Nach nunmehr fast 6 Jahren Nachbeobachtung der initialen Studienkohorte ist bisher keine Infektionsverstärkung beobachtet worden. Allein im Berliner Centrum für Reise- und Tropenmedizin (BCRT) wurden seit der Zulassung in Deutschland über 21.000 Impfungen gegen Dengue verabreicht und nachverfolgt. Schwere Nebenwirkungen nach der Impfung oder eine Infektionsverstärkung während der Reise wurden nicht beobachtet.

Insofern empfiehlt sich die Impfung entsprechend der Zulassung aktuell insbesondere für Reisende in Risikogebiete, die durch Epidemien oder endemische Situationen betroffen sind. Hierbei reicht eine einmalige Impfung für einen vorläufigen Schutz aus. Die zweite Impfung verbessert die Protektion nach Zulassungsdaten nicht, sondern verlängert ihn. Hierbei mag es im Hinblick auf eine optimale Immunantwort sinnvoll sein, die Zweitimpfung tendenziell eher erst nach einem Jahr zu applizieren [8]. Bei niedriger Inzidenz von Dengue am Reiseziel oder lediglich Vorkommen von kleinen, lokalen Ausbrüchen muss die Impfung gegen Dengue sicherlich nicht vordringlich empfohlen werden.

#### Literatur

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue worldwide Overview. Situation Update December 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>
2. WHO African Region Health Emergency Situation Report. Multi-Country Outbreak of Dengue. Report #001, 19 DEC 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375392/AFRO.Dengue.Sitrep001-20231219.pdf>
3. Paul Ehrlich Institut. Denguefieber-Impfstoffe. Dengvaxia, 2023. Zugriff am 11. Oktober 2023: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/denguefieber/dengue-inhalt.html>
4. Thomas ST, Yoon IK. A review of Dengvaxia: development to deployment. Hum Vaccine Immunother 2019; 15: 2295–2314 doi:10.1080/21645515.2019.1658503
5. Paul Ehrlich Institut. Denguefieber-Impfstoffe. Qdenga, 2023. Zugriff am 11. Oktober 2023: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/denguefieber/dengue-inhalt.html>
6. STIKO. STIKO-Empfehlung zur Impfung gegen Dengue mit dem Impfstoff Qdenga. Epidem Bull 2023;48:3-43
7. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? npj Vaccines 2023; 8: 55 doi:10.1038/s41541-023-00658-2
8. Tricou V et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30556-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30556-0)