

# Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

## STIKO-Empfehlung zur Impfung gegen Dengue mit dem Impfstoff Qdenga

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat im Nachgang zu ihrer 106. Sitzung am 6./7. November 2023 eine Empfehlung zur Impfung mit dem tetra-valenten Lebendimpfstoff Qdenga für bestimmte Reisende vor der Exposition in Dengue-Endemiegebieten und für Laborpersonal außerhalb von Dengue-Endemiegebieten beschlossen. Im Vorfeld erfolgten Diskussionen auf mehreren Sitzungen der gemeinsamen Arbeitsgruppe aus STIKO und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e. V. (DTG). Daneben fanden Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer sowie betroffener Fachgesellschaften Berücksichtigung.

### Hintergrund

In der Europäischen Union (EU) wurde für Reisende am 8. Dezember 2022 der Dengue-Lebendimpfstoff Qdenga zugelassen. Der Impfstoff wird von der Firma Takeda vertrieben und basiert auf einem attenuierten Lebendvirus des Dengue-Virus-Sero-

typs 2 (DENV-2), der das genetische „Rückgrat“ für den tetraivalenten Impfstoff bildet. Der Impfstoff wurde zum Schutz vor allen 4 DENV-Serotypen entwickelt.

Die **Grundimmunisierung** besteht aus 2 Impfstoffdosen im Abstand von 3 Monaten und ist ab dem Alter von 4 Jahren zugelassen. Ziel der Impfe mpfehlung der STIKO ist die Verhinderung von Erkrankung, schweren Krankheitsverläufen und Tod durch eine DENV-Infektion. Das Virus wird durch Mücken übertragen und ist in den meisten tropischen und subtropischen Ländern endemisch.

### Empfehlung

- ▶ Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen Dengue mit dem Impfstoff Qdenga als Reiseimpfung (R) Personen ab dem Alter von 4 Jahren, die **anamnestisch eine labordiagnostisch gesicherte Dengue-Virus-Infektion** durchgemacht haben und in ein Dengue-Endemiegebiet reisen und dort ein erhöhtes Expositionsrisiko haben

Impfung gegen	Kategorie	Indikation	Anwendungshinweise (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
Dengue	R	Personen $\geq 4$ Jahre, 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). Für Personen, die in der Vergangenheit keine Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben („Dengue-Naive“), spricht die STIKO aufgrund der gegenwärtig limitierten Datenlage derzeit keine allgemeine Impfe mpfehlung aus (s. auch STIKO-Hinweise im Kasten <i>Epid Bull</i> 4/2023, S. 7). Weitere Hinweise s. <u>Reiseimpfe mpfehlungen der STIKO und der DTG</u> .	Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen des tetraivalenten attenuierten Lebendimpfstoffs Qdenga (Mindestabstand 3 Monate zwischen den Impfstoffdosen). Die vollständige Impfs erie (2 Impfstoffdosen) sollte vor Abreise in ein Dengue-Endemiegebiet abgeschlossen sein (Endemiegebiete s. auch <a href="https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html">https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html</a> ) Auffrischimpfungen: Zum jetzigen Zeitpunkt kann keine Aussage über die Notwendigkeit bzw. den Zeitpunkt einer Auffrischimpfung getroffen werden, da entsprechende Studien noch nicht abgeschlossen sind.
	B	Personen, die anamnestisch eine labordiagnostisch gesicherte Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben und außerhalb von Endemiegebieten gezielte Tätigkeiten mit Dengue-Viren ausüben (z. B. in Forschungseinrichtungen oder Laboratorien).	

Auszug aus Tabelle 2 | Empfehlungen zu Standardimpfungen des Erwachsenenalters sowie zu Indikations-(Berufs- und Reiseimpfungen) und Auffrischimpfungen für alle Altersgruppen der STIKO

(z. B. längerer Aufenthalt, aktuelles Ausbruchsgeschehen). Vor Ausreise sollte eine vollständige Impfserie durchgeführt werden (d. h. 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 3 Monaten).

- ▶ Die Datenlage für Personen, die **in der Vergangenheit keine Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben („Dengue-Naive“)**, ist gegenwärtig sehr limitiert. Daher gibt die STIKO derzeit keine allgemeine Impfempfehlung für Dengue-Naive.

Wenn nach eingehender ärztlicher Beratung eine Impfung bei Dengue-Naiven entsprechend der Zulassung individuell erwogen wird, sollte die zu impfende Person dahingehend aufgeklärt werden, dass das Risiko einer Infektionsverstärkung bei nachfolgender Infektion nicht ausgeschlossen werden kann. Die derzeit verfügbaren Daten konnten bei Dengue-naiven

Personen nach Impfung keinen Schutz vor DENV-3- und -4-assoziierten Erkrankungen belegen. Sollte dennoch die Impfung erfolgen, ist vor Ausreise eine vollständige Impfserie durchzuführen (d. h. 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 3 Monaten).

- ▶ Personen, die **anamnestisch eine labordiagnostisch gesicherte Dengue-Virus-Infektion** durchgemacht haben und die außerhalb von Endemiegebieten gezielte Tätigkeiten mit Dengue-Viren ausüben (z. B. in Forschungseinrichtungen oder Laboratorien), sollten eine vollständige Impfserie (d. h. 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 3 Monaten) als beruflich indizierte Impfung (B) erhalten.

# Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

## Wissenschaftliche Begründung der STIKO

### zur Impfung gegen Dengue mit dem Impfstoff Qdenga

#### Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	6	<b>8. Serologische Diagnostik</b> .....	34
<b>1. Einleitung</b> .....	7	8.1 Hinweise zur Bestimmung des Serostatus .....	34
<b>2. Erreger, Vektor und Übertragung</b> .....	8	8.2 Hinweis zur Labordiagnostik nach Impfung .....	34
<b>3. Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie</b> ...	9	<b>9. Impfkzeptanz und Implementierbarkeit</b> ...	35
3.1 Zweitinfektion .....	11	9.1 Impfkzeptanz .....	35
3.2 Diagnostik und Schutz nach natürlicher Infektion .....	12	9.2 Implementierbarkeit .....	35
3.3 Therapie .....	12	<b>10. Fazit</b> .....	35
<b>4. Risikofaktoren für eine DENV-Infektion bzw. einen schweren Krankheitsverlauf</b> .....	13	10.1 Impfpfempfehlung für Reisende mit Z. n. labordiagnostisch gesicherter DENV-Infektion .....	36
4.1 Risikofaktoren für eine DENV-Infektion ....	13	10.2 Impfpfempfehlung für Reisende ohne vorherige DENV-Infektion .....	36
4.2 Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf.....	13	10.3 Impfpfempfehlung für die beruflich indizierte Impfung gegen Dengue .....	37
<b>5. Epidemiologie</b> .....	15	10.4 Hinweise für besondere Personengruppen (Personen mit Immundefizienz, Schwangere, Stillende) ...	37
5.1 Epidemiologie in Endemieländern.....	15	10.5 Hinweis zu Auffrischimpfungen .....	37
5.2 Epidemiologie bei Reisenden.....	16	<b>Literatur</b> .....	37
<b>6. Impfziel und öffentliches Interesse an der Impfpfempfehlung für Qdenga</b> .....	17		
<b>7. Dengue-Impfstoff Qdenga</b> .....	17		
7.1 Zusammensetzung und Applikation .....	17		
7.2 Methodik der Literaturübersicht .....	18		
7.3 Immunogenität des Impfstoffes und Vakzineeffektivität gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD) .....	22		
7.4 Vakzineeffektivität gegen schweres Dengue.....	27		
7.5 Sicherheit des Impfstoffs Qdenga .....	29		
7.6 Immunogenität des Impfstoffs und Sicherheit bei Koadministration mit Hepatitis-A- und Gelbfieber-Impfstoffen ....	32		
7.7 Impfabstand zu durchgemachter Infektion.....	33		

## Abkürzungsverzeichnis

Ae	<i>Aedes</i>	Ig	Immunglobulin
ADE	<i>Antibody-dependent enhancement</i> (antikörpervermittelte verstärkte Infektion)	JE	Japanische Enzephalitis
AESI	<i>Adverse events of special interest</i> (schwere unerwartete Ereignisse von speziellem Interesse)	KI	Konfidenzintervall
AG	Arbeitsgruppe	NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten)	OR	Odds Ratio
DCAC	<i>Dengue Case Adjudication Committee</i> (ExpertInnenkomitee, das anhand eines vordefinierten Kriterienkatalogs den Schweregrad hospitalisierter Dengue-Fälle vornahm)	PBE	Plaquebildende Einheiten
DENV	Dengue-Virus	RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion
DHF	Dengue hämorrhagisches Fieber	RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (randomisierte kontrollierte Studie)
DSS	Dengue-Schock-Syndrom	RKI	Robert Koch-Institut
DTG	Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e. V.	RR	<i>Risk ratio</i> (relatives Risiko oder Risikoverhältnis)
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Europäisches Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten)	SAE	<i>Serious adverse events</i> (schwere unerwartete Ereignisse)
EEA	<i>European Economic Area</i> (europäischer Wirtschaftsraum)	SAGE	<i>Strategic Advisory Body of Experts on Immunization</i> (strategischer Beirat für Immunisierungsfragen der WHO)
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (antikörperbasiertes Nachweisverfahren)	SR	<i>Systematic review</i> (systematischer Übersichtsartikel)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittelbehörde)	SOP	<i>Standard Operating Procedure</i> (Standardvorgehensweise)
EU	Europäische Union	STIKO	Ständige Impfkommision
FOI	<i>Force of infection</i> (Infektionsstärke; Pro-Kopf-Rate, mit der sich exponierte Personen infizieren)	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss	USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
GMT	<i>Geometric mean titer</i>	VCD	<i>Virologically confirmed dengue</i> (virologisch bestätigtes Dengue)
IfSG	Infektionsschutzgesetz	VE	<i>Vaccine effectiveness</i> (Vakzineeffektivität)
		WHO	<i>World Health Organisation</i> (Weltgesundheitsorganisation)
		YF	<i>Yellow fever</i> (Gelbfieber)

## 1. Einleitung

Das Dengue-Virus (*Orthoflavivirus denguei*, DENV) ist weltweit das am häufigsten auftretende durch Stechmücken übertragene humanpathogene Virus. DENV war viele Jahrzehnte vor allem in tropischen und subtropischen Regionen und hier vor allem in den Städten endemisch, hat sich in den letzten Jahren aber geografisch weiter ausgebreitet.<sup>1</sup> Inzwischen findet sich DENV sowohl in ländlichen Regionen bereits betroffener Länder als auch in bislang nicht-endemischen Ländern. Das DENV zirkuliert in einem Primaten-Stechmücken-Primaten-Zyklus, wobei *Aedes (Ae.) aegypti* der wichtigste Vektor ist. *Ae. albopictus* fungiert als sekundärer Vektor, der eine geringere Vektorkapazität besitzt, aber dafür außerhalb der Tropen und Subtropen, z. B. in Nordamerika und Europa heimisch werden kann.<sup>2</sup> DENV ist somit in den tropischen und subtropischen Gebieten in Mittel- und Südamerika, Afrika, im Mittleren Osten, Asien und auf den pazifischen Inseln endemisch, wobei das lokale Übertragungsrisiko durch Klimaparameter sowie die lokale Vektorkontrolle und soziale Faktoren beeinflusst wird.<sup>1</sup> Die Intensität der DENV-Übertragung wird unter anderem von der Bevölkerungsdichte und ökologischen Bedingungen wie Temperatur, Niederschlag und Höhe beeinflusst und variiert daher stark zwischen und innerhalb von Ländern und im Jahresverlauf. Die globale Erwärmung erleichtert insbesondere die weitere Ausbreitung von *Aedes*-Stechmücken\* und erhöht damit das Risiko für das Auftreten von Dengue-Epidemien in gemäßigten Regionen.<sup>3</sup> Die Haupttreiber für die Vermehrung der Vektoren und den Anstieg der Dengue-Inzidenz sind jedoch das Bevölkerungswachstum und eine zunehmende Bevölkerungsdichte, die Landflucht in die Städte, eine ungeplante Urbanisierung, das Fehlen einer zuverlässigen Wasserversorgung und unzureichend finanzierte Stechmückenkontrollprogramme.<sup>4</sup> Die *Aedes*-Stechmücken sind auch Vektoren für andere Arboviren (z. B. Chikungunya-, Gelbfieber- und Zika-Viren).

Beim DENV werden 4 Serotypen unterschieden (DENV-1, DENV-2, DENV-3 und DENV-4), wobei je-

der Serotyp bei infizierten Menschen Dengue hervorrufen kann. Dengue ist eine meist fieberhafte Erkrankung, die mit Knochen- und Muskelschmerzen und einem Exanthem einhergehen kann. Es wird angenommen, dass nach Genesung von einer Infektion mit einem DENV-Serotyp eine lebenslange Immunität gegen diesen Serotyp besteht. Homotype Reinfektionen, d. h. erneute Infektion mit demselben Serotypen, stellen seltene Einzelfälle dar.<sup>5-7</sup> Eine Kreuzimmunität gegen die jeweils anderen Serotypen ist nach Genesung nur teilweise vorhanden und vorübergehend.<sup>8-13</sup>

### Dengvaxia (Sanofi)

Der erste zugelassene Impfstoff gegen Dengue war der tetravalente Lebendimpfstoff Dengvaxia der Firma Sanofi, der auf dem genetischen Rückgrat des Gelbfieber-Impfstamms YF-17D beruht. Er wurde 2018 durch die Europäische Kommission für den Einsatz bei Personen von 9–45 Jahren mit Z. n. laborbestätigtem Dengue zugelassen, die in europäischen Dengue-Endemiegebieten leben. Seit 2021 ist das untere Zulassungsalter auf 6 Jahre herabgesetzt. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Impfstoffdosen à 0,5 ml, die im 6-Monats-Abstand subkutan verabreicht werden. Der Impfstoff zeigte unterschiedliche Wirksamkeiten, je nach Serotyp, Altersgruppe und verhindertem Schweregrad der Infektion.<sup>14</sup> Initial war Dengvaxia in einzelnen Endemieländern bereits unabhängig vom Serostatus zugelassen worden, da zu diesem Zeitpunkt noch keine Hinweise auf mögliche negative Effekte bei der Impfung von immunologisch naiven Personen vorlagen. Im Rahmen von Analysen der in der Folge verfügbaren Langzeitdaten der klinischen Studien fanden sich jedoch erste Hinweise, dass insbesondere geimpfte Kleinkinder (Altersgruppe 2–5 Jahre), die zum Zeitpunkt der Impfung immunologisch naiv (also seronegativ) waren, bei einer Durchbruchinfektion im Vergleich zu ungeimpften Kindern ein erhöhtes Risiko für eine Krankenhauseinweisung hatten. Durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bzw. deren strategischen Beirat für Immunisierungsfragen (SAGE) wurden daraufhin 2016 nochmals alle Daten der Zulassungsstudien sowie weitere Berechnungen und Nachuntersuchungen geprüft und mithilfe von Modellierungen der potenzielle Einsatz des Impfstoffs in Endemieländern untersucht.<sup>15,16</sup> Da in vielen Endemielän-

\* Der Name *Stegomyia* dient zur Bezeichnung einer Untergattung innerhalb der Gattung *Aedes*.

dern eine hohe Krankheitslast insbesondere in den ersten Lebensjahren besteht, gleichzeitig in dieser Population aber auch noch zahlreiche Individuen ohne vorherige DENV-Infektion sind, kam als Strategie entweder das Festlegen einer Altersgrenze von 9 Jahren bei gleichzeitiger Berücksichtigung der lokalen Seroprävalenz oder eine individuelle Testung auf DENV-Antikörper vor der Impfung in Frage. Beide Strategien sind jedoch schwierig im Rahmen eines nationalen Impfprogramms umsetzbar. Zusätzlich war die Akzeptanz des Impfstoffs aufgrund der möglichen negativen Effekte niedrig, so dass dieser Impfstoff in Endemiegebieten kaum zur Anwendung kam. Auf Basis der zunehmend verfügbaren Daten kam es dann auch durch die Zulassungsbehörden zu entsprechenden Indikationseinschränkungen.<sup>14</sup> Für Reisende aus Nicht-Endemiegebieten erhielt dieser Impfstoff keine Zulassung in der EU.

### Qdenga (Takeda)

Seit dem 5. Dezember 2022 ist der attenuierte tetravalente Lebendimpfstoff Qdenga der Firma Takeda von der Europäischen Kommission ab einem Alter  $\geq 4$  Jahre zugelassen.<sup>17</sup> Er kann gemäß Fachinformation bei entsprechender Indikation auch bei Personen ohne vorherige DENV-Infektion eingesetzt werden. Im Gegensatz zu Dengvaxia wird als genetisches Rückgrat nicht der Gelbfieber-Impfstamm YF-17D, sondern DENV-2 benutzt. Die Grundimmunisierung mit diesem Impfstoff besteht aus 2 Impfstoffdosen à 0,5 ml, die im Abstand von 3 Monaten subkutan verabreicht werden. Seit Februar 2023 besteht für den Impfstoff eine Marktverfügbarkeit in Deutschland.

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs Qdenga wurde gemäß der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO systematisch und evidenzbasiert aufgearbeitet und die Ergebnisse in der Arbeitsgruppe (AG) für Reiseimpfungen, die aus Mitgliedern der STIKO und DTG besteht, diskutiert. Die oben genannten Empfehlungen wurden in der STIKO-DTG-AG erarbeitet und anschließend von der STIKO unter Berücksichtigung der Rückmeldungen aus dem Stellungnahmeverfahren beschlossen.

## 2. Erreger, Vektor und Übertragung

Das DENV, welches zur Familie der *Orthoflaviviridae* gehört,<sup>18</sup> kommt in 4 verschiedenen Serotypen vor (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), die weiter in Genotypen unterteilt werden. Das Virus ähnelt strukturell dem Gelbfieber-Virus und dem Japanische Enzephalitis-Virus. Das DENV ist behüllt und besitzt eine einzelsträngige RNA positiver Polarität mit einer Größe von etwa 11.000 Nukleotiden. Das Viruspartikel besteht aus einem Kapsidprotein (C-Protein), einem Matrixprotein (M-Protein) und dem Hüllprotein (E-Protein). Sieben weitere Proteine (so genannte Nichtstrukturproteine, NS-Proteine) nehmen Funktionen im Vermehrungszyklus des DENV in der Zelle wahr.<sup>19</sup> Die 4 Serotypen unterscheiden sich in ca. 25–40 % der Aminosäuren.<sup>2,20</sup>

DENV werden auf den Menschen in erster Linie durch den Stich von weiblichen Stechmücken übertragen. Seltene Übertragungswege stellen z. B. Transfusion oder Transplantation von DENV-infiziertem Blut oder Organen oder der Viruskontakt im Rahmen von Laborarbeiten dar, bei denen das Virus bei nicht ausreichenden Schutzmaßnahmen über Schleimhäute, Inokulation oder virushaltiges Aerosol aufgenommen wird.<sup>21–24</sup> Die sexuelle Übertragung von DENV wird kontrovers diskutiert, da trotz gesicherter Nachweise von DENV im Vaginalsekret oder in männlicher Samenflüssigkeit die Übertragung nur im Ausnahmefall zu erfolgen scheint.<sup>25</sup> Wichtigster DENV-Vektor ist die vor allem tag-, aber auch nachtaktive Gelbfiebertmücke *Ae. aegypti*, die am besten an den Menschen angepasste Stechmückenart. Weitere Arten, u. a. *Ae. albopictus* und *Ae. polynesiensis*, können lokal von großer Bedeutung sein.<sup>26,27</sup> Durch Verslumung der Städte und eine zunehmende Urbanisierung ländlicher Gebiete, u. a. als Folge einer zentralen Wasserversorgung, werden durch stehende Wasseransammlungen verstärkt Brutplätze für *Ae. aegypti* in städtischen wie auch ländlichen Gebieten geschaffen, wodurch es zu häufigeren Kontakten zwischen Vektor und Mensch kommt. Dengue ist somit keine hauptsächlich urbane Krankheit mehr, sondern kommt aufgrund der Ausbreitung der Vektoren zunehmend auch in ländlichen Gebieten vor.<sup>28</sup>

Die Auswirkungen der Klimakrise mit Anstieg der Temperaturen, häufigeren Hitzewellen und Über-

flutungsereignissen führen dazu, dass sich der Vektor und das Virus auch außerhalb der bekannten tropischen und subtropischen Endemiegebiete an neue Umwelt- und Klimabedingungen anpassen können. So hat sich *Ae. albopictus* nach Daten des Europäischen Zentrums für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) in den letzten 10 Jahren in 5 weiteren Ländern der EU bzw. des europäischen Wirtschaftsraums (EEA) etabliert (2013: 8 Länder; 2023: 13 Länder). Die Anzahl an Regionen, in denen *Ae. albopictus* nachgewiesen wird, hat sich im gleichen Zeitraum verdoppelt (2013: 114 Regionen, 2023: 337 Regionen).<sup>29</sup>

*Ae. aegypti* hält sich vor allem in und um menschliche Behausungen auf, ist relativ standorttreu und fliegt tagsüber nur relativ geringe Entfernungen von etwa 50 Metern.

Der Mensch fungiert als Amplifikationswirt, d. h. DENV repliziert im Menschen und kann von der weiblichen Stechmücke über die Blutmahlzeit aufgenommen und auf andere Menschen und/oder Tiere übertragen werden. In Asien und Afrika sind auch nichtmenschliche Primaten als Amplifikationswirte in den sylvatischen Zyklen involviert.<sup>30</sup> Die Virustransmission kann sowohl von Personen ausgehen, die bereits an Dengue erkrankt sind, als auch von prä- oder asymptomatischen Personen. Die Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung ist bei febrilen Personen mit hoher Virämie am größten. Viren können bis zu 2 Tage vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen und bis zu 2 Tage nach Abklingen des Fiebers übertragen werden.<sup>1</sup> Nach 8 bis 12 Tagen (extrinsische Inkubationszeit) ist die Stechmücke in der Lage, das DENV erneut zu übertragen.<sup>31</sup> Hohe Konzentrationen an DENV-spezifischen Antikörpern beim Menschen verringern das Risiko einer Infektion der Stechmücken.<sup>32</sup>

Fälle von vertikaler DENV-Übertragung, d. h. Virusübertragung von einer Schwangeren auf das ungeborene Kind, sind in der Literatur beschrieben.<sup>33</sup> Das Risiko einer vertikalen Übertragung scheint dabei mit dem Zeitpunkt der DENV-Infektion in der Schwangerschaft zusammenzuhängen.<sup>34</sup>

### 3. Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie

DENV-Infektionen verlaufen bei primärer Infektion meist asymptomatisch oder mild (ca. 75 %),<sup>4</sup> wobei das Verhältnis zwischen asymptomatischen und symptomatischen Infektionen in der gleichen Region von Jahr zu Jahr und im Rahmen von Ausbrüchen schwanken kann.<sup>10,11</sup> In einer über mehrere Jahre durchgeführten Kohortenstudie in Nicaragua betrug das Verhältnis von asymptomatischen zu symptomatischen Infektionen 16,5:1 in den Jahren 2006–2007 und 1,2:1 in den Jahren 2009–2010.<sup>35</sup> Dengue und schweres Dengue inklusive Dengue-Schock-Syndrom (DSS) treten in seltenen Fällen bereits bei Erstinfektion, häufiger jedoch bei Zweitinfektionen auf. Dritt- und Viertinfektionen sind normalerweise wieder mit einem leichten oder asymptomatischen Verlauf verbunden.<sup>9,36</sup>

Die Erkrankung kann in mehreren Phasen verlaufen, die eine fieberhafte, eine kritische und eine Rekonvaleszenzphase umfassen (s. Abb. 1). Nach einer mittleren (intrinsischen) Inkubationszeit von 5,9 Tagen (in 95 % der Fälle zwischen 3–10 Tagen)<sup>31</sup> können unspezifische Symptome (Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen) auftreten, die in der Regel 2–7 Tage anhalten.<sup>1</sup> Typisch für die febrile Phase ist ein sehr plötzlicher und starker Temperaturanstieg (bis 40 °C) sowie starke Kopfschmerzen, retrobulbärer Schmerz, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen sowie ein makulopapulöses oder morbilliformes Exanthem.<sup>1</sup> Bei Auftreten von mindestens 2 dieser Symptome sollte Dengue differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. In den meisten Fällen halten die Symptome 1–2 Wochen an.

Ca. 3–7 Tage nach Symptombeginn sinkt in der Regel das Fieber. Während sich die meisten Personen in dieser Zeit klinisch verbessern, beginnt bei manchen die sogenannte kritische Phase, in der sich die Symptome eines schweren Dengue manifestieren. Dieses ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität und Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäßsystem, schwere Blutungen und Organbeteiligung. Laborchemisch zeigt sich bei schwerem Dengue ein Anstieg des Hämatokritwertes bei gleichzeitig starkem Abfall der Leukozyten- und Thrombozytenzahl. Der starke Flüssigkeits- bzw.



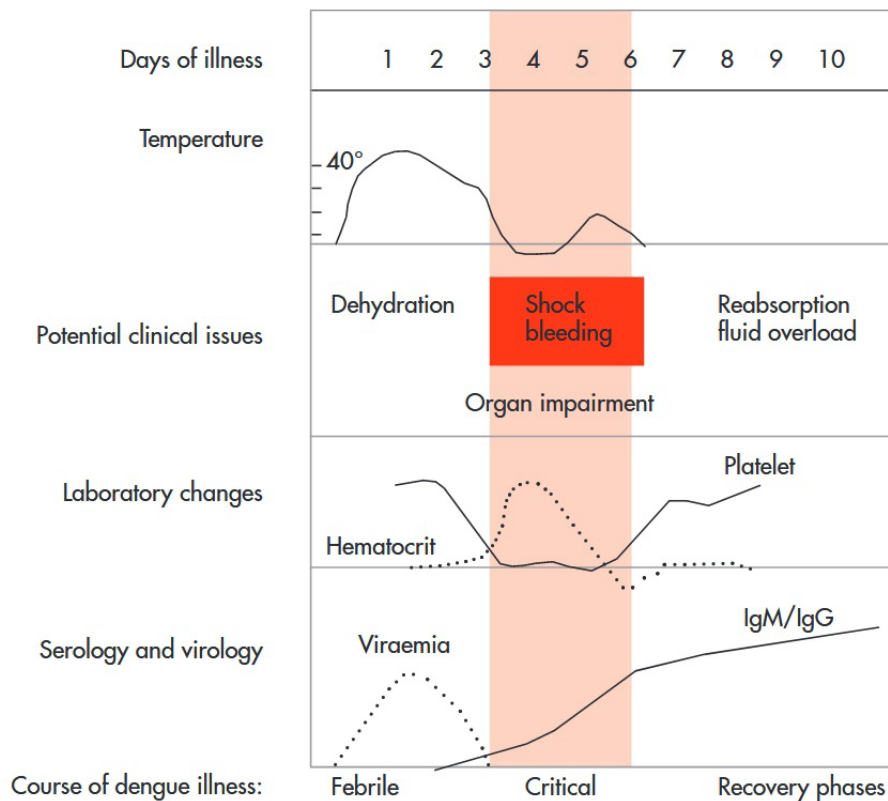


Abb. 1 | Klinischer Dengue-Verlauf bzw. Verlauf der Laborparameter und Serologie<sup>37</sup>

Plasmaverlust in den extravasalen Raum kann zur Schocksymptomatik (DSS) führen und potenziell tödlich verlaufen, wobei der hypovolämische (jedoch üblicherweise nicht hämorrhagische) Schock und Multiorganversagen die häufigsten Todesursachen von Dengue darstellen.<sup>38</sup> Unbehandelt kann die Sterblichkeitsrate für Dengue bis zu 13 % betragen,<sup>39</sup> wobei häufige Todesursachen unerkannter oder langanhaltender Schock, unerkannte Blutungen sowie Sekundärinfektionen sind. Bei frühzeitiger Diagnosestellung und adäquater klinischer Behandlung kann die Sterblichkeit auf <1 % reduziert werden.<sup>37,40</sup> In Epidemiejahren kann die Anzahl der Erkrankungen unter Reisenden im Vergleich zu Nicht-Epidemiejahren stark erhöht sein.<sup>41</sup> In einer zwischen 1996 und 2009 durchgeführten Studie aus Vietnam war die Fallsterblichkeitsrate unter Erkrankten mit DSS 50-fach erhöht gegenüber Erkrankten ohne DSS (1,6 % [153/9.784] versus 0,03 % [28/92.683]).<sup>42</sup>

Laut WHO-Guideline von 2009<sup>37</sup> definieren folgende Kriterien ein schweres Dengue: 1. schwere Plasma-

Leakage, die zu Schock oder Flüssigkeitsansammlungen mit respiratorischer Einschränkung führt oder 2. schwere Blutung oder 3. schwere Organbeteiligung.

Neben Leber, Herz und Augen können weitere Organsysteme betroffen sein, z. B. das periphere und zentrale Nervensystem.<sup>43–49</sup>

Nach der kritischen Phase beginnt die sogenannte Rekonvaleszenzphase, in der es zu einer graduellen Reabsorption der Flüssigkeit kommen kann.

Bis 2009 hatte die WHO symptomatisches Dengue in drei Kategorien unterteilt: undifferenziertes Fieber, Dengue-Fieber und Dengue Hämorrhagisches Fieber (DHF). Beim DHF wurden wiederum 4 Schweregrade unterschieden, wobei Grad III und IV als DSS definiert wurden.

Mit der geografischen Ausbreitung des schweren Dengue in Lateinamerika in den 70er-Jahren sowie zunehmenden Fällen bei jungen Erwachsenen auch



in Asien war die frühere Falldefinition nicht mehr gut anwendbar, sodass unter Federführung der WHO 2009 eine überarbeitete Fallklassifikation eingeführt wurde.<sup>37</sup> Damit sollten schwere Fälle besser als solche kategorisiert und damit schneller einer adäquaten Therapie zugeführt werden können. Gemäß dieser neuen Klassifikation werden nur noch 2 Kategorien unterschieden: Dengue (mit/ohne Warnzeichen) und schweres Dengue („*severe dengue*“), s. Abbildung 2.<sup>37</sup>

### 3.1 Zweitinfektion

Das Risiko für schweres Dengue ist bei einer Zweitinfektion höher als bei einer Erstinfektion. Eine neuere systematische Übersichtsarbeit gab dieses erhöhte Risiko mit dem Faktor 2,69 an.<sup>50</sup> In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit wurde das relative Risiko (RR) eines schweren Verlaufs bei Zweitinfektion mittels Modellierung mit 9,4 angegeben (95 % Konfidenzintervall [KI]: 6,1–14,4).<sup>51</sup> Erklärt wird diese Beobachtung durch eine antikörpervermittelte verstärkte Infektion (*antibody-dependent enhancement*, ADE): Die bei Erstinfektion gebildeten

Antikörper sind spezifisch gegen diesen Serotypen gerichtet und können bei einer nachfolgenden Infektion mit einem anderen Serotypen diesen nicht neutralisieren. Es werden jedoch bei einer Zweitinfektion infektiöse Immunkomplexe gebildet (bestehend aus den nicht-neutralisierenden Antikörpern der Erstinfektion und dem DENV der Zweitinfektion), die über Fc-Rezeptoren vermehrt von mononukleären Zellen aufgenommen werden. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Virusproduktion und Bildung vasoaktiver Mediatoren<sup>36,52</sup> und in der Folge durch die Erhöhung der Anzahl virusinfizierter Zellen und der viralen Biomasse *in vivo* zu einem erhöhten Risiko einer schweren Erkrankung.<sup>53</sup> Die Infektion führt dann über eine Aktivierung des Immunsystems zur T-Zell-Apoptose, zur Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen sowie zur Funktionsstörung und Autophagie von Endothelzellen. Die Folgen sind die bei schwerem Dengue beobachtete erhöhte Kapillarpermeabilität mit Plasma-Leakage, Verringerung des intravaskulären Volumens und letztendlich Schock und Minderdurchblutung verschiedener Organe, wodurch eine

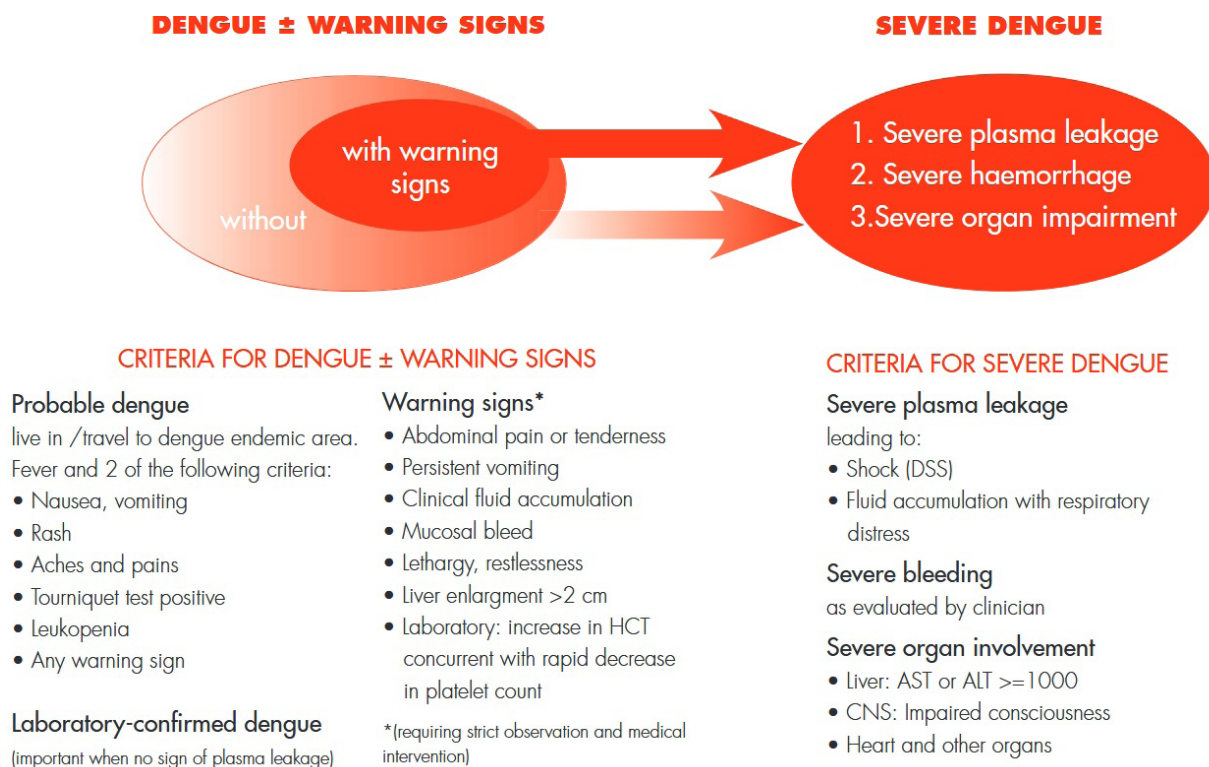


Abb. 2 | Dengue-Fallklassifizierung nach WHO<sup>37</sup>

Hypoxie in verschiedenen Organsystemen ausgelöst wird.

Im Rahmen einer Untersuchung bei Kindern in Nicaragua zeigten Studienteilnehmende, bei denen wiederholte DENV-Infektionen nachgewiesen wurden und bei denen der Abstand zwischen Erst- und Zweitinfektion kürzer war ( $\leq 2$  Jahre), häufiger eine inapparente Zweitinfektion als Studienteilnehmende mit längerem Abstand zwischen Erst- und Zweitinfektion.<sup>11</sup> Dies kann bei der Risikoeinschätzung für Reisende von Bedeutung sein, da sie im Gegensatz zu Personen in Endemieländern nicht kontinuierlich, sondern meist in einem größeren Zeitintervall exponiert sind.

### 3.2 Diagnostik und Schutz nach natürlicher Infektion

Zur Diagnose einer DENV-Infektion kommen in Abhängigkeit von der Infektionsphase verschiedene Labormethoden zum Einsatz. Prinzipiell sollten für die Serologie in den ersten 3 Wochen nach Krankheitsbeginn stets alle 3 Parameter – NS-1-Antigen, Immunglobulin (Ig)M, IgG – gleichzeitig getestet werden, um eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität zu erreichen.<sup>52</sup> Proben, die in der ersten Krankheitswoche entnommen wurden, sollten mittels Reverser Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) auf das Vorliegen der Virusnukleinsäure und/oder mittels Schnelltests auf das NS1-Protein des Virus hin untersucht werden. Der Antigenschnelltest ist sehr spezifisch, erfordert keine spezielle Laborausstattung und kann bereits nach ca. 20 Minuten ein Ergebnis liefern.<sup>1</sup> Serologische Methoden wie ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) können DENV-Antikörper nachweisen, die Ergebnisse müssen aber zusammen mit den Befunden aus der RT-PCR bzw. dem Antigenschnelltest interpretiert werden. IgM-Antikörper, die auf eine kürzlich erfolgte DENV-Infektion hinweisen, sind ab Woche 1 nach Infektion bis etwa 3 Monate nach Infektion detektierbar. IgG-Antikörper als Hinweis auf eine stattgehabte DENV-Infektion sind erst später, aber dafür meist über mehrere Jahrzehnte hinweg nachweisbar. Nach überstandener Infektion mit einem Serotyp besteht in den meisten Fällen eine lebenslange Immunität gegen diesen Serotyp (**homotype Protektion**). In einigen Studien konnte jedoch in Einzelfällen eine homotype Reinfektion

nachgewiesen werden.<sup>5-7</sup> Diese wenigen sicher nachgewiesenen Fälle beschränken sich aktuell auf Kinder in Endemieländern. Zudem induziert eine Infektion mit einem Serotyp eine passagere Kreuzprotektion gegenüber den anderen Serotypen (**heterotype Protektion**).<sup>11,54</sup> Die Dauer der Kreuzprotektion wurde in Challenge-Studien mit ca. 3 Monaten angegeben, während epidemiologische Beobachtungen vermuten lassen, dass sie sogar bis zu ca. 2 Jahren anhalten könnte.<sup>4</sup> Die Abnahme der kreuzprotektiven Antikörper kann zu einem schwereren Krankheitsverlauf bei Infektion durch einen anderen Serotypen beitragen (siehe auch Abschnitt „Zweitinfektion“).

Eine überstandene Zweitinfektion scheint eine breite neutralisierende Antikörperantwort zu induzieren (**multitypic immunity**).<sup>36</sup>

### 3.3 Therapie

Es gibt keine spezifische Behandlung für Dengue. Bei milden Verläufen sollten rein symptomlindernde Maßnahmen wie Ruhe, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, fiebersenkende Maßnahmen und Gabe von Schmerzmitteln erfolgen. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), besonders Acetylsalicylsäure (ASS), sollten wegen ihrer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion vermieden werden. Eine Hospitalisierung ist bei milden Verläufen in der Regel nicht notwendig, wobei Betroffene über die o. g. Warnzeichen für einen schweren Krankheitsverlauf aufgeklärt werden sollten mit dem Hinweis, sich unverzüglich in stationäre Behandlung zu begeben, falls diese auftreten. Bei schweren Verläufen steht der intravenöse Volumenersatz im Vordergrund, der unter engmaschigem Monitoring von Vitalzeichen und Hämatokrit solange zu erfolgen hat, wie die erhöhte vaskuläre Permeabilität anhält. Auch wenn es sich beim schweren Dengue um ein durch immunologische Prozesse ausgelöstes Phänomen handelt, konnte in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) kein Effekt von Glukokortikoiden auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden.<sup>55</sup> Auch die prophylaktische Gabe von Thrombozyten ist oftmals weder indiziert noch erfolgsversprechend.<sup>56</sup>

## 4. Risikofaktoren für eine DENV-Infektion bzw. einen schweren Krankheitsverlauf

### 4.1 Risikofaktoren für eine DENV-Infektion

#### 4.1.1 Reiseabhängige Faktoren

Das höchste Risiko für eine DENV-Infektion besteht bei Reisen in tropische und subtropische Dengue-Endemiegebiete,<sup>57</sup> die sich überwiegend in Asien, aber auch in Lateinamerika und Afrika befinden. Außerhalb dieser Gebiete sind Infektionen selten, können aber z. B. in einzelnen Ländern Europas auftreten: Im Jahr 2022 wurden bis zum 21. Oktober 65 autochthone Infektionen in Frankreich registriert (s. auch Kapitel „5. Epidemiologie“). Diese Zahl überstieg die Gesamtanzahl der autochthonen Fälle, die im Zeitraum von 2010–2021 in Frankreich gemeldet worden waren.<sup>58</sup> Verglichen mit Reisen in die tropischen und subtropischen Endemiegebiete ist das Risiko für eine Infektion innerhalb Europas jedoch weiterhin sehr niedrig; 99 % der in Europa gemeldeten Fälle sind reiseassoziiert.<sup>59</sup> Sporadische Ausbrüche mit lokaler Übertragung gibt es auch in den USA. Zuletzt wurden Ausbrüche in Texas (2013), Hawaii (2015) und Florida (2013, 2020) sowie Arizona (2023) gemeldet.<sup>60</sup>

Das Risiko für eine Infektion nimmt mit längerer Reisedauer zu. So betrug die Häufigkeit eines positiven Dengue-ELISA-Tests bei Reisen aus Nicht-Dengue-Endemiegebieten (USA) in Dengue-Endemiegebiete bei einer Reisezeit zwischen 2 Wochen bis <1 Jahr 7 % und bei Aufenthalten >1 Jahr 40 %.<sup>61</sup> Auch ist das Risiko bei Reisen während der Regenzeit sowie während Ausbrüchen oder Epidemien erhöht.<sup>36</sup> Das Infektionsrisiko in tropischen Regionen nimmt mit zunehmender Höhe ab, wobei z. B. in Mexiko *Ae. aegypti* bis in Höhen von 1.700 m gefunden wurde.<sup>62</sup> Entsprechende Untersuchungen mit dem in Europa vorherrschenden Vektor *Ae. albopictus* ergaben, dass der Vektor in Albanien bis zu einer Höhe von 1.200 m vorkommt.<sup>63</sup>

Das Risiko für eine Übertragung hängt im Einzelfall zudem vom Wissen über Übertragungswege, den getroffenen Schutzmaßnahmen (Repellents, lange Kleidung) sowie von der Umsetzung routinemäßiger, nachhaltiger Vektorkontrollmaßnahmen in der Gemeinschaft ab. Ein guter Mückenschutz oder vornehmlicher Aufenthalt in klimatisierten

Räumen können das Risiko für den Einzelnen deutlich herabsetzen.

#### 4.1.2 Arbeit mit DENV

Laborpersonal in Diagnostik- und Forschungsabteilungen hat ggf. eine erhöhte Exposition gegenüber DENV und somit ein Risiko für eine DENV-Infektion. Nicht vektorassoziierte DENV-Übertragungen wurden bei Personen aus dem Gesundheitswesen berichtet (u. a. 5 Fälle von perkutaner Übertragung durch Nadelstichverletzungen sowie eine mukokutane Übertragung durch Blutspritzer ins Gesicht<sup>21,23,24</sup>). In einem Fall hatte sich ein Labormitarbeiter nachweislich mit dem DENV-Laborstamm von DENV-infizierten Stechmücken angesteckt, wobei der genaue Übertragungsweg nicht geklärt werden konnte.<sup>22</sup> Diese Fälle zeigen die Möglichkeit einer berufsbedingten DENV-Exposition außerhalb von Endemieländern auf, die bei einer Zweitinfektion ebenso zu schweren Erkrankungsfällen führen kann.

## 4.2 Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf

Gemäß mehreren Studien wurden vor allem das Alter und Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf assoziiert.<sup>64,65</sup>

#### 4.2.1 Alter

In südostasiatischen Ländern war Dengue lange Zeit eine Krankheit der frühen Kindheit, während klinisch manifestes Dengue bei Erwachsenen nur selten auftrat. In den letzten Jahren zeigt sich allerdings eine Verschiebung der Altersgruppen bei den erfassten DENV-Infektionen hin zu mehr Fällen bei Menschen >15 Jahre.<sup>66,67</sup> In einigen Regionen Thailands treten mittlerweile ca. 30–40 % der Fälle bei Erwachsenen auf.<sup>67,68</sup>

Schwer verlaufende DENV-Infektionen kommen zwar in allen Altersgruppen vor, sind aber bei Erwachsenen häufiger. In einer prospektiven thailändischen Studie wurde ein Alter von >40 Jahren (Odds Ratio [OR]: 5,215, 95 % KI: 1,538–17,689) als unabhängiger klinischer Faktor für die Entwicklung von schwerem Dengue identifiziert.<sup>65</sup>

Die klinische Manifestation von Zweitinfektionen unterscheidet sich dabei in den Altersgruppen: Bei Kindern in Endemiegebieten gehen Zweitinfektionen öfter mit einem DSS einher, bei Erwachsenen mit inneren Blutungen.<sup>4</sup>

Die höchste Letalitätsrate zeigt sich bei Kindern mit Zweitinfektionen im Alter von 3–14 Jahren (14,5-mal höher als bei Adoleszenten/jungen Erwachsenen im Alter von 15–39 Jahren). Die Rate steigt im Alter ab 50 Jahre erneut leicht an.<sup>69</sup> Dieser Alterstrend besteht auch bei Hospitalisierungen aufgrund von Dengue und DHF.<sup>67</sup>

#### 4.2.2 Vorerkrankungen

Die Datenlage zu Vorerkrankungen, die ein Risiko für einen schweren Dengue-Verlauf darstellen, ist derzeit limitiert. Verschiedene Vorerkrankungen wurden in einzelnen Übersichtsarbeiten in Hinblick auf ein erhöhtes Risiko für einen schweren Dengue-Verlauf untersucht. Die Beurteilung dieser Studien und ihrer teils differierenden Ergebnisse in Bezug auf dieselbe untersuchte Vorerkrankung ist allerdings dahingehend erschwert, dass dieselben Vorerkrankungen nicht einheitlich definiert wurden – meist fehlt die Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung.<sup>50,70,71</sup> Ob die beobachtete Risikoerhöhung also unabhängig vom individuellen Erkrankungsstadium der Vorerkrankung vorliegt oder nicht, blieb unklar. In Bezug auf eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung kommt erschwerend hinzu, dass eine relevante Immunsuppression eine Kontraindikation für die Applikation des Impfstoffs darstellen kann.

#### 4.2.3 Ernährungsstatus

Einzelne Studien weisen darauf hin, dass der Ernährungsstatus das Risiko eines schweren Dengue-Verlaufs beeinflussen kann. Adipositas scheint bei Kindern und hospitalisierten Erwachsenen mit schweren Verläufen assoziiert zu sein, während unterernährte Kinder eher selten einen schweren Verlauf hatten.<sup>72,73</sup> Allerdings wird der Einfluss des Ernährungsstatus in einer systematischen Arbeit kontrovers diskutiert.<sup>74</sup>

#### 4.2.4 Schwangerschaft

Aufgrund der physiologischen Änderungen während der Schwangerschaft (wie z. B. Hydrämie) kön-

nen Dengue-bedingte laborchemische Veränderungen wie Thrombozytopenie, Leukopenie oder Hämatokriterhöhung maskiert werden und die Diagnosestellung erschweren. Auch können Präeklampsie oder das HELLP-Syndrom ähnliche Symptome und Laborkonstellationen wie Dengue aufweisen.

Der Prozentsatz der Müttersterblichkeit in Fallserien von Schwangeren mit DENV-Infektion schwankte von 6,6 % in Sri Lanka<sup>75</sup> bis 15,9 % in Indien.<sup>76</sup> Die Ursachen für die erhöhte Mortalität sind nicht geklärt.<sup>33</sup>

#### 4.2.5 Ungeborene Kinder

Eine vertikale Transmission von DENV bei mütterlicher Infektion ist zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft möglich, wobei in einer prospektiven Studie der labor diagnostische Nachweis einer mütterlichen Übertragung auf das Kind am häufigsten am Ende des 3. Trimenons gelang (15 Tage vor Entbindung bis 2 Tage *post partum*).<sup>34</sup> Das Risiko für eine vertikale Übertragung besteht, wenn die Zeit für den Transfer von schützenden Antikörpern der Mutter auf den Fötus nicht ausreicht.<sup>33</sup> Während der kritischen Phase der Organogenese oder während der Spätschwangerschaft ist der Fötus möglicherweise anfälliger für eine DENV-Infektion, auch wenn die Infektion bei der Mutter asymptomatisch verläuft.<sup>33</sup> Die durchschnittliche Zeit zwischen mütterlichem Fieber und Symptomen des Neugeborenen wird mit 7 Tagen angegeben (Spanne 5–13 Tage).<sup>33</sup>

Eine DENV-Infektion der Mutter während der Schwangerschaft kann zu Frühgeburt, erhöhter Kaiserschnitttrate und niedrigem Geburtsgewicht beim Neugeborenen führen.<sup>77,78</sup>

Das Risiko für Fehlgeburten bei Frauen, die während der Schwangerschaft eine DENV-Infektion hatten, ist erhöht.<sup>76–78</sup> Eine passive Übertragung von mütterlichen anti-Dengue-IgG kann das Risiko erhöhen, bei einer späteren heterotypen Infektion aufgrund des Vorhandenseins von heterologen anti-Dengue-IgG eine schwerere Infektion zu entwickeln.<sup>79</sup>

#### 4.2.6 Geschlechterabhängigkeit

Einige Studien aus der Region Südostasiens lassen eine Geschlechterabhängigkeit für DENV-Infektion und schweres Dengue vermuten. So wiesen Studien in Indien, Bangladesch, Singapur und Malaysia einen höheren Anteil von Männern unter stationär behandelten Dengue- bzw. DHF-Fällen im Vergleich zu Frauen nach, wohingegen Studien aus Malaysia und Indien eine höhere Sterblichkeitsrate bei Frauen im Vergleich zu Männern fanden.<sup>28</sup>

Ob diese geschlechterspezifischen Unterschiede auf eine geschlechterspezifische Pathogenese/Immunprozesse zurückzuführen sind, das unterschiedliche Expositionsrisiko widerspiegeln oder aus einem unterschiedlichen Zugang der Geschlechter zur medizinischen Versorgung in diesen Ländern resultieren, ist unklar. Weitere Forschung zu den Hintergründen der beobachteten geschlechterspezifischen Unterschiede ist erforderlich, um sowohl biologische als auch gesellschaftliche Faktoren zu erfassen, die das Krankheitsmuster in einer Gemeinschaft bestimmen.<sup>28</sup>

#### 4.2.7 Zweitinfektion

Das Risiko für einen schweren Verlauf einer DENV-Infektion ist bei Zweitinfektion am höchsten. Details siehe Kapitel „3. Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie“, Unterkapitel „Zweitinfektion“.

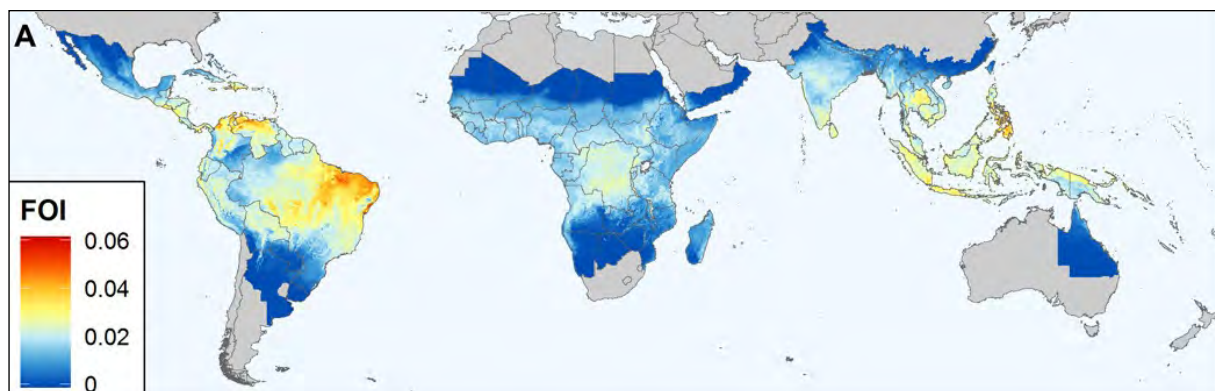
## 5. Epidemiologie

### 5.1 Epidemiologie in Endemieländern

Erste Dengue-Epidemien wurden bereits im 17. und 18. Jahrhundert in Asien, Afrika und Nordamerika berichtet, was darauf hinweist, dass DENV und seine Stechmückenvektoren seit über 200 Jahren in den Tropen verbreitet sind. Während der Dengue-Epidemien des 17., 18. und 19. Jahrhunderts verursachte eine DENV-Infektion nur milde, nicht aber tödliche Krankheitsverläufe. Erst in den 1950er-Jahren kam es auf den Philippinen und dann in Thailand zu DENV-Epidemien, die mit schweren Dengue-Verläufen (DHF) einhergingen. Dies wird mit der Zirkulation aller 4 DENV-Serotypen weltweit begründet, die bei Zweitinfektionen ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf haben.

DENV ist hauptsächlich in tropischen und subtropischen Regionen endemisch und verursacht während der Regenzeit (Mai bis November) alle 3–4 Jahre Epidemien.<sup>80</sup> Am stärksten betroffen sind Südostasien (ca. 75 % der Krankheitslast), Süd- und Mittelamerika und die westlichen Pazifikregionen,<sup>4</sup> siehe auch [Abbildung 3](#). Brady et al. schätzen, dass ca. 3,9 Milliarden Menschen, d.h. ca. 50 % der Menschheit, gegenüber DENV exponiert sind.<sup>81</sup>

Die Zahl der an die WHO gemeldeten Dengue-Fälle hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten von 505.430 Fällen im Jahr 2000 auf 5,2 Millionen im Jahr 2019 mehr als verzehnfacht.<sup>1</sup> Bis zum 23. August wurden 2023 insgesamt 3,7 Millionen Fälle mit mehr als 2.000 Dengue-assoziierten Todesfällen gemeldet.<sup>83</sup>



**Abb. 3** | Geschätztes globales Risiko für Dengue: Mittelwerte der geschätzten Infektionsstärke (*force of infection*, FOI; Pro-Kopf-Rate, mit der sich exponierte Personen infizieren) in Dengue-endemischen Ländern<sup>82</sup>



Da die Mehrzahl der DENV-Infektionen asymptomatisch oder mild verlaufen, ist davon auszugehen, dass die offiziell registrierten DENV-Infektionen nur einen Bruchteil der tatsächlichen Infektionen darstellen.<sup>84</sup> Modellschätzungen gehen von ca. 400 Millionen DENV-Infektionen pro Jahr aus, von denen ca. 100 Millionen klinisch apparent verlaufen.<sup>84,85</sup> Seit einigen Jahren kommt es auch zu autochthonen DENV-Infektionen in Europa, da die asiatische Tigermücke *Ae. albopictus* in den meisten südeuropäischen Ländern weit verbreitet ist. Allein im Jahr 2022 wurden in Frankreich 65 autochthone DENV-Infektionen registriert.<sup>86</sup>

In den DENV-endemischen Gebieten sind etwa 10 % aller Fieberepisoden bei Kindern im Alter von 2–16 Jahren auf Dengue zurückzuführen, wobei in Asien 4,6 Infektionen und in Lateinamerika 2,9 Infektionen pro 100 Personenjahre auftreten.<sup>87</sup>

In einer Modellierungsarbeit zur Speziesverteilung von 2014 wurden Prognosen zur weltweiten Verbreitung von Dengue in den Jahren 2020, 2050 und 2080 gemacht. Dabei wurden das umfassendste und räumlich detaillierteste Kompendium über das Vorkommen von Dengue, sozioökonomische und ökologische Kovarianten sowie die gegenwärtige und zukünftige Verbreitung von *Aedes*-Mückenvektoren einbezogen.<sup>88</sup> Es wird geschätzt, dass bis 2080 weitere 2,25 Milliarden Menschen einem Risiko einer DENV-Infektion ausgesetzt sein werden (60 % der Weltbevölkerung), sofern es nicht zu Verbesserungen bei der Vektorkontrolle kommt.

## 5.2 Epidemiologie bei Reisenden

Dengue ist eine der Hauptursachen für fieberhafte Erkrankungen bei Reiserückkehrenden aus Südostasien, Lateinamerika und der Karibik und tritt häufiger auf als viele andere reisebedingte, impfpräventable Krankheiten wie Hepatitis A, Hepatitis B, Tollwut, Japanische Enzephalitis oder Gelbfieber.<sup>36</sup>

Schätzungen zum Risiko von reiseassoziiertem Dengue sind aufgrund der jahres- und saisonbedingten Schwankungen der Inzidenzen, des Reisegeschehens und der unvollständigen Surveillance schwierig, da das individuelle Infektionsrisiko Reisender von mehreren Faktoren abhängig ist: der geografischen Lage des Reiseziels, der Reisesaison,

der lokalen Virusübertragungsrate zum Zeitpunkt der Reise (z. B. erhöht bei Ausbruch), der Expositionsdauer, vom individuellen Risikoverhalten (Aktivitäten mit Exposition gegenüber dem Vektor, Anwendung von Präventionsmaßnahmen) und nicht zuletzt von evtl. bereits stattgehabten Antigenkontakten (Infektion oder Impfung). Einschränkend muss ergänzt werden, dass auch bei einer kurzen Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet ein Infektionsrisiko gegeben ist.<sup>36</sup>

Die geschätzte Inzidenz symptomatischer Fälle unter Reisenden beträgt 0,2–1,3 % pro Reisemonat bei nicht-immunen Individuen.<sup>89–91</sup>

In einer Arbeit von 2020, die GeoSentinel-Surveillance-daten internationaler Reisender von 1995–2020 analysierte, wurde festgestellt, dass Dengue die häufigste arbovirale Krankheit war, die bei den untersuchten Reisenden auftrat, wobei die Tendenz in den letzten 2 Jahrzehnten zugenommen hat.<sup>41</sup> Der Nachteil von Sentinelüberwachungen ist das Fehlen eines Nenners, sodass das absolute Risiko nicht ermittelt werden kann. Ein Anstieg der Fälle bei Reisenden könnte beispielsweise auf eine verstärkte Reiseaktivität in Dengue-Endemiegebiete oder eine erhöhte Aufmerksamkeit und damit häufigerer Labortestung auf Dengue zurückzuführen sein.<sup>37</sup>

Die Altersgruppe mit der höchsten Erkrankungsrate in Europa sind laut ECDC 25–44-jährige Reisende, wobei kein Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet wird.<sup>59</sup>

DENV-Infektionen werden selten bei reisenden Kindern berichtet, vermutlich, weil die Mehrheit der Reisenden Erwachsene sind und eine Primärinfektion bei Kindern meist mild oder asymptomatisch verläuft und daher oft undiagnostiziert bleibt.

Dengue gehört seit 2001 zu den meldepflichtigen Erkrankungen in Deutschland. Die Anzahl der dem Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten und klinisch-labor diagnostisch gesicherten Dengue-Fälle unter Reiserückkehrenden aus Deutschland war in den präpandemischen Jahren kontinuierlich angestiegen, zuletzt von 635 Fällen im Jahr 2017 auf 1.176 Fälle im Jahr 2019. Durch die pandemiebedingte ver-

minderte Reisetätigkeit sank diese Zahl auf 205 im Jahr 2020 und 60 im Jahr 2021. Postpandemisch nimmt aufgrund zunehmender Reiseaktivität die Anzahl der Fälle wieder deutlich zu.<sup>92</sup>

Die tatsächliche Anzahl der Reiserückkehrenden, die eine DENV-Infektion durchgemacht haben, liegt vermutlich höher, nicht nur, weil ein Großteil der Erkrankungen asymptomatisch verläuft: Bei längerer Reisedauer, aber auch aufgrund der relativ kurzen Inkubationszeit treten einige Erkrankungen im Reiseland auf und werden dort diagnostiziert und behandelt. Diese Fälle treten dann in der Statistik des RKI meist nicht mehr auf.

Schweres Dengue und Todesfälle durch Dengue sind bei Reisenden sehr selten.<sup>36,93–95</sup> Da schweres Dengue insgesamt ein seltenes Ereignis ist, konnten bisherige Studien das Risiko bei Reisenden für die verschiedenen Reiseländer nicht erfassen. Für eine valide Aussage wären große prospektive Studien mit Zehntausenden von Reisenden in verschiedenen geografischen Settings erforderlich.<sup>36</sup>

Reisende spielen eine wesentliche Rolle in der globalen Epidemiologie von DENV-Infektionen, da virämische Reisende DENV-Serotypen und -Stämme in bisher nicht betroffene Gebiete importieren, in denen es bei Vorhandensein der Vektoren dann zur Transmission kommen kann. Auf der anderen Seite können Reisende zur Frühwarnung vor Ereignissen in anderen Teilen der Welt beitragen, wenn Reisende aus Gebieten mit begrenzten diagnostischen Möglichkeiten in ihre Herkunftsländer zurückkehren und dort diagnostiziert werden. Daher sollte nach gesicherter Serotypenbestimmung eine Rückmeldung in das Infektionsland erfolgen. Diese international geteilten Informationen können vor dem Beginn einer möglichen Epidemie in Endemiegebieten warnen. Dies ist besonders wichtig, wenn eine geografische Verbreitung von Virusserotypen und -genotypen in neue Gebiete erfolgt, was das Risiko für schweres Dengue erhöht.<sup>37</sup>

Ob es durch Impfung von Reisenden zu einer sinkenden Wahrscheinlichkeit von autochthonen Übertragungen in Deutschland bzw. Europa kommen würde, ist derzeit unklar.

## 6. Impfziel und öffentliches Interesse an der Impfpflicht für Qdenga

Ziel einer Impfung gegen Dengue mit dem tetravalenten attenuierten Lebendimpfstoff Qdenga ist die Verhinderung von Erkrankungen und schweren Verläufen (einschließlich Tod) an Dengue unter Reisenden und beruflich Exponierten.

Dengue ist zwar eine der häufigsten moskitoübertragenen Virusinfektionen unter Reisenden, schwere Verläufe mit erforderlicher stationärer Behandlung sind aber sehr selten. Dengue ist somit keine Erkrankung, die zu wesentlichen Arbeitsausfällen oder zu Belastungen des Gesundheitssystems führt. Das Interesse an einer Impfung gegen Dengue besteht somit primär bei Reisenden, inkl. beruflich Reisenden. Bei Arbeitgebern von Mitarbeitenden, die auch außerhalb von Endemiegebieten (z. B. im Rahmen von Labortätigkeit) gegenüber DENV exponiert sind, ist ein Interesse zum Schutz des Personals anzunehmen.

## 7. Dengue-Impfstoff Qdenga

### 7.1 Zusammensetzung und Applikation

Am 8. Dezember 2022 wurde durch die Europäische Kommission der attenuierte Lebendimpfstoff gegen Dengue für Reisende ab dem Alter von 4 Jahren zugelassen. Der mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellte Impfstoff wird von der Firma Takeda unter dem Handelsnamen Qdenga vertrieben und basiert auf einem attenuierten Lebendvirus des DENV-2, der das genetische „Rückgrat“ für den tetravalenten Impfstoff bildet. Das attenuierte DENV-2 zeichnet sich im Gegensatz zum Wildtypvirus DENV-2 durch neue Eigenschaften aus, wie z. B. eine veränderte Temperatursensitivität, eine geringere Replikationsfähigkeit, eine geringere Neurovirulenz und eine höhere genetische Diversität.<sup>96</sup>

Zusammen mit dem attenuierten DENV-2 bilden die 3 chimären, gentechnisch veränderten Viren mit den Prämembran- und Hüllgenen von DENV-1, DENV-3 und DENV-4 im Rückgrat von DENV-2 den tetravalenten attenuierten Dengue-Lebendimpfstoff Qdenga.<sup>96</sup>



Präklinische Studien zeigten, dass die Immunreaktion auf chimäres DENV-3 und DENV-4 im tetravalenten Impfstoff geringer ausfiel als wenn diese in einem monovalenten Impfstoff appliziert wurden. Daher sind die 4 lebend-attenuierten DENV-Serotypen im tetravalenten Impfstoff in unterschiedlich hohen Konzentrationen enthalten. Eine Impfstoffdosis des tetravalenten Impfstoffs (0,5 ml) enthält gemäß Fachinformation  $\geq 3,3 \log_{10}$  plaquebildende Einheiten (PBE) des DENV-1,  $\geq 2,7 \log_{10}$  PBE des DENV-2,  $\geq 4,0 \log_{10}$  PBE DENV-3 und  $\geq 4,5 \log_{10}$  PBE DENV-4.

Außerdem enthält der Impfstoff im Pulver  $\alpha, \alpha$ -Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 407, menschliches Serumalbumin, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumchlorid und im Lösungsmittel Natriumchlorid und Wasser.

Gemäß der Fachinformation von Qdenga sollten Personen ab 4 Jahre bei entsprechender Indikation 2 Impfstoffdosen à 0,5 ml im Abstand von 3 Monaten erhalten. Ob eine Auffrischimpfung notwendig ist, wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

Für die ärztliche Aufklärung vor Gabe der Impfung mit Qdenga sind die Inhalte der Fachinformation relevant. In der Fachinformation des Impfstoffs sind folgende Umstände bzw. Personengruppen im Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“ aufgeführt, die eine Kontraindikation für eine Verabreichung des Impfstoffs darstellen bzw. bei denen eine Impfstoffgabe kontraindiziert ist:

- ▶ Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen sonstigen Bestandteil des Impfstoffs oder Überempfindlichkeit gegen eine frühere Dosis von Qdenga
- ▶ Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, einschließlich Personen, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie Chemotherapie oder hoch dosierte systemische Kortikosteroide (z. B. 20 mg/Tag oder 2 mg/kg Körpergewicht/Tag Prednison über mindestens 2 Wochen) erhalten haben, wie bei anderen attenuierten Lebendimpfstoffen.
- ▶ Personen mit symptomatischer HIV-Infektion oder einer asymptomatischen HIV-Infektion, bei der Hinweise auf eine eingeschränkte Immunfunktion vorliegen

- ▶ Schwangere
- ▶ Stillende

In der Fachinformation des Impfstoffs wird in Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“ auf das mögliche Auftreten einer Impfvirämie hingewiesen. In den Tagen nach Verabreichung der 1. Impfstoffdosis wurde in einer Studie von Sirivichayakul et al. bei 18 Studienteilnehmenden (20 %) eine Impfvirämie, d. h. Nachweis von viraler RNA bei geimpften Personen, an Tag 7 nach der 1. Impfstoffdosis gemessen, die bei 14 Personen (15 %) auch noch an Tag 14 nachweisbar war. Hierbei war die Gruppe der 1,5–5-Jährigen am stärksten betroffen (39 % an Tag 7 bzw. 15 % an Tag 14). Nach der 2. Impfstoffdosis war eine Virämie nur noch bei 2 Personen nachweisbar (Tag 97 und Tag 104 nach der 1. Impfstoffdosis).<sup>97</sup> Gemäß Fachinformation kam es zur Zeit der Impfvirämie zu leichten bis mittelschweren Symptomen wie Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgie und Ausschlag. Eine Infektiosität der Geimpften ist selbst bei vorhandenem Vektor nicht anzunehmen, da fast keine Replikation der Impfviren in den Stechmücken erfolgt, was eine Übertragung der Dengue-Impfviren durch die Tiger- oder die Gelbfiebermücke sehr unwahrscheinlich macht.<sup>98</sup>

## 7.2 Methodik der Literaturübersicht

Gemäß der STIKO-SOP werden zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Impfstoffs systematische Übersichtsarbeiten durchgeführt. Für den Aspekt der Wirksamkeit wurde folgende Forschungsfrage als Kernaspekt der Aufarbeitung festgelegt: **Wie effektiv und sicher schützen 2 Impfstoffdosen Qdenga, gegeben im Abstand von 3 Monaten, Personen jeglicher Altersgruppen und unabhängig vom zugrundeliegenden Serostatus vor virologisch bestätigtem Dengue (virologically confirmed dengue, VCD), schwerem Dengue und Tod?**

Zur Definition von schwerem Dengue wurde die WHO-Definition von 2009 herangezogen (siehe Kapitel 3). Auch wenn derzeit kein serologisches Korrelat für Schutz bekannt ist, sollten neben klinischen Endpunkten auch serologische Endpunkte, d. h. die Höhe der impfstoffspezifischen Antikörper (*geometric mean titres*, GMT), beurteilt werden.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde in der systematischen Literatursuche zunächst nach bereits veröffentlichten oder im International Prospective Register of Systematic Reviews, Prospero, angemeldeten systematischen Reviews zu Qdenga gesucht. Zwei systematische Reviews, die den Impfstoff Qdenga behandeln, wurden identifiziert, von denen einer noch nicht final publiziert und nur als Konferenzprotokoll einsehbar ist. Eine detaillierte Darstellung der systematischen Reviews findet sich im [Anhang](#).<sup>99,100</sup> Die STIKO-Geschäftsstelle beurteilte den bereits publizierten Review anhand von Amstar 2<sup>101</sup> und schätzte dessen Qualität als gering ein. Die Methodik des Konferenzprotokolls kann nicht abschließend beurteilt werden. Aufgrund der methodischen Mängel der vorhandenen systematischen Reviews und der im Februar 2023 erfolgten Veröffentlichung von Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiten (bis 3 Jahre nach Impfung) wurde eine erneute systematische Literatursuche durchgeführt. Ziel war u. a., mögliche Post-Marketing-Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit zu identifizieren, die ggf. in den Ländern, in denen der Impfstoff bereits zugelassen ist (z. B. Indonesien oder Brasilien), durchgeführt wurden.

### 7.2.1 Systematische Literatursuche

Die STIKO-Geschäftsstelle erarbeitete gemeinsam mit der STIKO-DTG-AG folgende PICO-Kriterien für die systematische Literatursuche:

- ▶ **Population:** *male & female, all ages; irrespective of previous dengue infection; irrespective of endemic settings*
- ▶ **Intervention:** *TAK-003/Qdenga/Takeda tetravalent dengue vaccine/Denvax, complete dosing schedules (2 doses given 3 months apart)*
- ▶ **Comparator group:** *placebo, no vaccination, other vaccine (not directed against dengue), co-administration; vaccines for which cross-protection potential is considered (e.g. YF, JE)*
- ▶ **Effectiveness, efficacy and immunogenicity outcomes:** *any immunogenicity data against dengue (assessment of vaccine-induced serotype-specific antibody GMT); VCD (confirmed by serotype-specific reverse PCR or NS1-Ag-test); severe dengue (confirmed by serotype-specific reverse PCR or NS-1-Ag-test) defined according to WHO classification (2009).*

- ▶ **Safety outcomes:** *local reactions; systemic events; serious adverse events (incl. death); adverse events of special interest (AESI): severe dengue according to WHO classification (2009) in dengue-naïve people*

Am 6. Februar 2023 führte die STIKO-Geschäftsstelle eine systematische Literatursuche anhand der definierten PICO-Kriterien zum Impfstoff Qdenga (Studienvakzine TAK-003, TDV) in 2 Datenbanken (Embase, PubMed) durch (Suchstrategie siehe [Anhang](#)). Die Suche war auf die Jahre 2016–2023 beschränkt, da Effektivitätsdaten in Phase-2- und -3-Studien erst ab 2016 publiziert wurden.

Nach Entfernen von Duplikaten wurden 1.212 Publikationen anhand von Titel und Abstract von 2 Mitarbeitenden der STIKO-Geschäftsstelle unabhängig voneinander gescreent und 47 Publikationen in das Volltext-Screening inkludiert. Ausgeschlossen wurden 36 Studien, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen (Ein- und Ausschlusskriterien sowie Liste der ausgeschlossenen Studien inkl. Ausschlusskriterien siehe [Anhang](#)). Des Weiteren wurden die Referenzlisten von relevanten Publikationen auf weitere, bisher nicht eingeschlossene Publikationen hin überprüft. Durch Einschluss einer weiteren Publikation, die nach Abschluss der Literatursuche publiziert wurde,<sup>102</sup> und Aufnahme des *Assessment Report* der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA),<sup>103</sup> der bisher nicht veröffentlichte Daten zur Vakzineeffektivität (VE) > 3 Jahre nach der 2. Impfstoffdosis enthält, wurden Daten aus insgesamt 13 Publikationen extrahiert (s. [Abb. 4](#)).

Die 13 Publikationen gehen auf insgesamt 6 RCTs zurück, die vom Impfstoffhersteller initiiert bzw. finanziert wurden (s. [Tab. 1](#)). Post-Marketing-Studien konnten nicht identifiziert werden.

Klinische Effektivitätsdaten wurden in 7 Publikationen berichtet, Immunogenitäts- und Sicherheitsdaten fanden sich in allen 13 Publikationen. Sofern Daten in späteren Publikationen aktualisiert berichtet wurden, wurden nur die Daten der jeweils letzten Publikation verwendet. Auf die Durchführung einer Meta-Analyse wurde verzichtet. Zum einen unterschieden sich die verfügbaren Studien hinsichtlich der betrachteten Population sowie des Zeit-

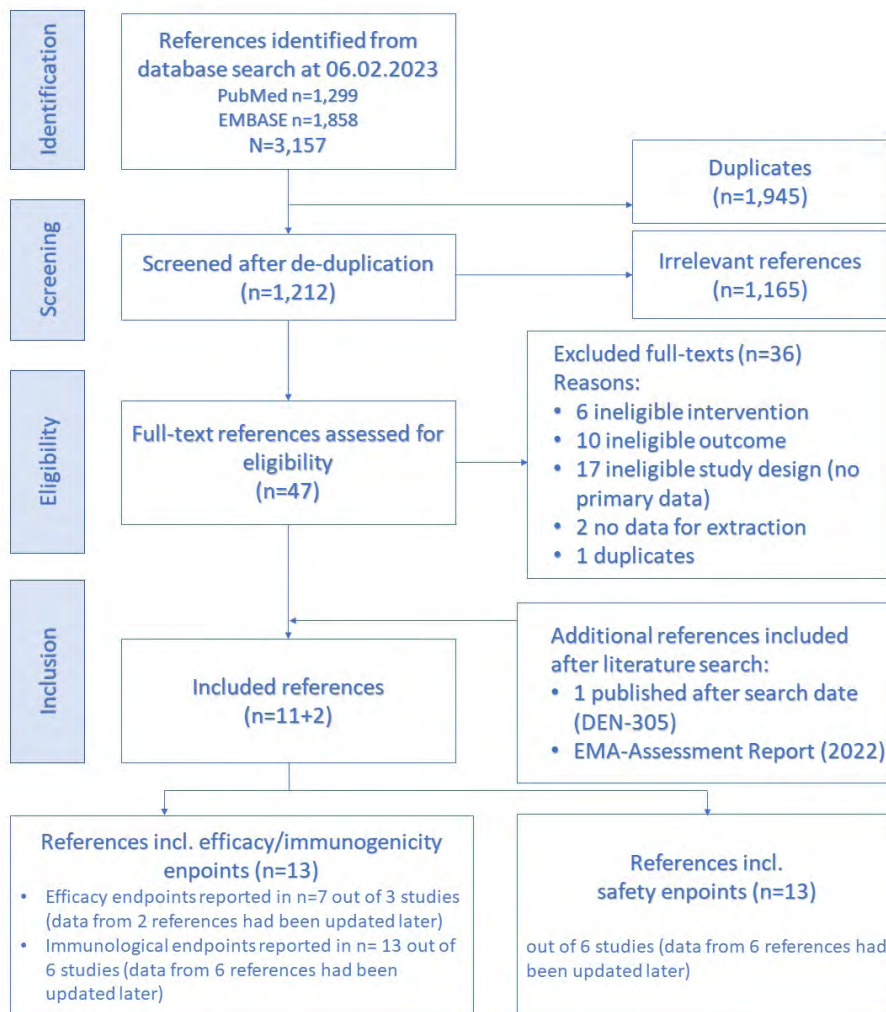


Abb. 4 | Prisma-Flowchart der Literatursuche zur Wirksamkeit und Sicherheit von Qdenga

Studie	Alter Studienpop. (Jahre)	Studienpop. gesamt (ca.)	Durchführung Endemiegebiet	Analysezeitpunkt nach 2. Impfstoffdosis	Datenverfügbarkeit		
					VE	Immunogenität	Sicherheit
DEN-301 <sup>104, 107-109</sup>	4-16	20.000	+	3 Jahre	+	+	+
DEN-204 <sup>105, 110, 111</sup>	2-17	1.800*	+	3,75 Jahre	+	+	+
DEN-203 <sup>97, 106</sup>	1,5-45	150	+	2,75 Jahre	+	+	+
DEN-305 (Koadmin. YF-17D) <sup>102</sup>	18-60	900	-	9 Monate	-	+	+
DEN-314 (Koadmin. HAV) <sup>112</sup>	18-60	900	-	6 Monate	-	+	+
DEN-315 <sup>113</sup>	12-17	400	-	6 Monate	-	+	+
EMA-Assessment Report <sup>103</sup>	1,5-60	>27.000	+/-	6-54 Monate	+	+	+

Tab. 1 | Eingeschlossene Studien

\* Die 1.800 Personen verteilen sich auf 4 Interventionsgruppen: Gruppe 1 (n=201): 2-Dosen TAK-003 im Abstand von 3 Monaten; Gruppe 2 (n=398): eine Dosis TAK-003 + eine Dosis Placebo im Abstand von 3 Monaten; Gruppe 3 (n=1.002): eine Dosis TAK-003 + eine Dosis Placebo im Abstand von 3 Monaten + eine Dosis TAK-003 im Abstand von 12 Monaten; Gruppe 4 (n=199): 2-Dosen Placebo im Abstand von 3 Monaten + eine weitere Dosis Placebo im Abstand von 12 Monaten

VE = Vakzineeffektivität; Koadmin. YF-17D = Studie mit Koadministration eines Gelbfieberimpfstoffs; Koadmin. HAV = Studie mit Koadministration eines Hepatitis-A-Impfstoffs

punkts der Endpunkterhebung (in der Studie von Rivera et al.<sup>104</sup> Einschluss von 4–16-Jährigen, Analyse nach 1, 2 und 3 Jahren; in der Studie von Tricou et al.<sup>105</sup> Einschluss von 2–17-Jährigen, Analyse nach 48 Monaten; in der Studie von Sirivichayakul et al.<sup>106</sup> Einschluss von 1,5–45-Jährigen, Analyse nach 36 Monaten). Zum anderen unterschieden sich die Anzahl der Teilnehmenden in den Studien sehr deutlich (Rivera et al. ca. 20.000 Studienteilnehmende gegenüber 398 bei Tricou et al. und 150 bei Sirivichayakul et al.), sodass eine Meta-Analyse dieser 3 Studien keine validen Schlussfolgerungen zuließe.

Die **TIDES-Studie (DEN-301)** lieferte aufgrund der Teilnehmendenzahl von ca. 20.000 den Großteil der Daten zur Effektivität, Immunogenität und Sicherheit. Die TIDES-Studie ist eine weiterhin laufende doppelt verblindete plazebokontrollierte klinische Phase-3-Studie, in die 4–16-jährige Personen 2:1 randomisiert eingeschlossen worden waren. Die Studie wird seit September 2016 in 8 endemischen Ländern (Brasilien, Kolumbien, Dominikanische Republik, Nicaragua, Panama, den Philippinen, Sri Lanka und Thailand) durchgeführt.

Primäre Endpunkte der TIDES-Studie sind die Erhebung der VE von 2 Impfstoffdosen gegen VCD definiert als fieberhafte Erkrankung oder Erkrankung mit klinischem Verdacht auf Dengue mit positiver, serotypspezifischer quantitativer *real time-PCR*, auftretend ab Tag 30 nach der 2. Impfstoffdosis, unabhängig vom induzierenden Serotyp bis zum Ende des ersten Studienteils (12 Monate nach der 2. Impfstoffdosis). Sekundäre Effektivitätspunkte umfassen die VE von 2 Impfstoffdosen ab Tag 30 nach der 2. Impfstoffdosis bis zum Ende des zweiten Studienteils gegen

- a) VCD unabhängig vom induzierenden Serotyp,
- b) VCD in Abhängigkeit vom induzierenden Serotyp,
- c) VCD unabhängig vom induzierenden Serotyp bei Personen, die vor Impfung seropositiv waren
- d) VCD unabhängig vom induzierenden Serotyp bei Personen, die vor Impfung seronegativ waren (Dengue-naiv)
- e) Hospitalisierung aufgrund von VCD unabhängig vom induzierenden Serotypen
- f) Schweres Dengue unabhängig vom induzierenden Serotypen

Die Studie ist in 5 Abschnitte unterteilt. Über den gesamten Studienverlauf werden die Teilnehmenden wöchentlich kontaktiert und daran erinnert, auftretendes Fieber – definiert als Temperatur  $\geq 38^\circ\text{C}$  an 2 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen – zu berichten. In Teil 1 (bis 12 Monate nach der 2. Impfstoffdosis) und Teil 2 (bis 18 Monate nach der 2. Impfstoffdosis) wurde Personen mit Fieber in der akuten Phase der Erkrankung Blut abgenommen und auf das Vorliegen des DENV mittels RT-PCR und ELISA auf Dengue-NS-1-Antigen, -IgM und -IgG untersucht. Weitere Laboruntersuchungen beinhalteten Thrombozytenzahl, Hämatokrit, Leberfunktionsparameter, die sowohl in der akuten als auch in der Rekonvaleszenzphase erhoben wurden. Ab dem 3. Teil der Studie wurden die oben genannten Laborparameter nur bei Personen untersucht, bei denen die Fiebersymptomatik zur Hospitalisierung führte (sogenannte *enhanced passive hospital-based surveillance*). Bei allen anderen Personen, die nicht hospitalisiert wurden, wurde eine RT-PCR in der akuten Phase nur dann durchgeführt, wenn keine andere Differentialdiagnose plausibler erschien.

Effektivitäts-, Immunogenitäts- und Sicherheitsdaten einer Auffrischimpfung, die 48–54 Monate nach der 2. Impfstoffdosis gegeben wird, werden in Teil 4 und 5 der Studie erhoben. Diese Daten sind bisher nicht veröffentlicht.

Insgesamt wurden 19.021 Personen – 6.317 Plazebo-, 12.704 Verum-Geimpfte – in das *per protocol set* der Studie eingeschlossen, wobei 45% der Studienteilnehmenden aus der Asien-Pazifik-Region und 55% aus Lateinamerika kamen. Bei allen eingeschlossenen Personen wurde vor Gabe der 1. Impfstoffdosis der Serostatus\* erhoben. 72% der Studienteilnehmenden waren seropositiv vor Gabe der 1. Impfstoffdosis, mit einem ähnlichen Verhältnis in der Plazebo- bzw. Verumgruppe. Die höchste Rate der Seropositivität (84%) lag unter den 12–16-Jährigen vor.

\* Der Serostatus wurde wie folgt definiert:  
seropositiv = reziproker neutralisierender Titer  $\geq 10$  für mindestens einen Dengue-Serotyp;  
seronegativ = reziproker neutralisierender Titer  $< 10$  für alle Dengue-Serotypen

### 7.3 Immunogenität des Impfstoffes und Vakzineffektivität gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD)

VE-Daten zur Verhinderung von VCD wurden für die Zeitpunkte 1, 1,5, 2 und 3 Jahre in 4 Originalarbeiten (Biswal et al., 2019,<sup>107</sup> Biswal et al., 2020,<sup>108</sup> Lopéz-Medina et al., 2022,<sup>109</sup> Rivera et al., 2022<sup>104</sup>) veröffentlicht. Die 4,5 Jahre nach Impfung erhobenen Daten sind im EMA-Assessment Report enthalten.<sup>103</sup>

In den Publikationen wurde die VE im 1., 2. und 3. Jahr nur für die Personen angegeben, die 2 Impfstoffdosen erhalten haben (sogenanntes *per-protocol-set*). Eine derartige Darstellung gibt die VE für die einzelne zu impfende Person wieder, ist aber als Grundlage für Public-Health-Entscheidungen weniger geeignet.\* Dies ist bei der Betrachtung der angegebenen Wirksamkeitsdaten für die einzelnen Jahre in

\* Effektschätzer im *per-protocol-set* bergen ein gewisses Verzerrungsrisiko, da Personen, bei denen der Impfstoff mehr Nebenwirkungen verursacht oder die frühzeitig eine Infektion durchmachen, evtl. frühzeitig aus der Studie ausscheiden und nicht die 2. Impfstoffdosis erhalten.

Tab. 2 sowie für die nach Serostatus bei Studieneinschluss und auslösendem Serotyp stratifizierte Wirksamkeitsdaten in Tab. 3 zu berücksichtigen. Die VE-Daten über die Zeit (über 1,5, 2 und 3 Jahre) wurden hingegen anhand der Studienpopulation angegeben, die sowohl Personen umfasst, die nur 1 Impfstoffdosis erhalten haben als auch Personen, die beide Impfstoffdosen erhalten haben (sogenanntes *safety-set* als Annäherung an eine *intention-to-treat-Analyse*). Da diese Analysen eher den realen Gegebenheiten entsprechen, wurden diese Effektschätzer zur Darstellung der Wirksamkeit über die Zeit genutzt.

In der *per-protocol-Analyse* nahm die VE von 2 Impfstoffdosen, gegeben im Abstand von 3 Monaten, gegen VCD in der untersuchten Population über die Zeit rasch ab. So betrug die VE gegen VCD im 1. Jahr (Erhebungszeitraum 30 Tage bis 12 Monate nach 2. Impfstoffdosis) 80,2 % (95 % KI: 73,3–85,3 %), im 2. Jahr (Erhebungszeitraum 13–24 Monate nach der 2. Impfstoffdosis) 56,2 % (95 % KI: 42,3–66,8 %) und im 3. Jahr (25–36 Monate nach der 2. Impfstoffdosis) 44,7 % (95 % KI: 32,5–54,7 %). Ergänzend finden sich in der Fachinformation von Qdenga VE-Daten im 4. Jahr (37–48 Monate) nach Impfung, die bisher aber nicht anderweitig publi-

Vakzineffektivität (%) (95 % Konfidenzintervall) von Qdenga gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD) – <i>per-protocol-set</i>			
1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr
80,2 % (73,3-85,3 %) <sup>1</sup>	56,2 % (42,3-66,8 %) <sup>1</sup>	44,7 % (32,5-54,7 %) <sup>1</sup>	62,8 % (41,4-76,4 %) <sup>2</sup>

Tab. 2 | Vakzineffektivität von Qdenga gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD) im 1., 2., 3. und 4. Jahr nach Gabe der 2. Impfstoffdosis

<sup>1</sup> DEN-301. Rivera L et al., 2022; López-Medina E et al. 2021; Biswal S et al. 2019

<sup>2</sup> Fachinformation Qdenga

Vakzineffektivität (%) (95 % Konfidenzintervall) von Qdenga gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD) ab Gabe der 1. Impfstoffdosis über die Zeit – <i>intention-to-treat-Analyse (safety-set)</i> <sup>1</sup>		
bis 1,5 Jahre nach 2. Impfstoffdosis	bis 2 Jahre nach 2. Impfstoffdosis	bis 3 Jahre nach 2. Impfstoffdosis
80,2 % (75,2–85,3 %) Seropositiv: 81,9 % (75,3–86,7 %) Seronegativ: 78,5 % (65,0–86,9 %)	72,7 % (67,1–77,3 %) Seropositiv: 74,8 % (68,6–79,8 %) Seronegativ: 67,0 % (53,6–76,5 %)	62,0 % (56,6–66,7 %) Seropositiv: 65,0 % (58,9–70,1 %) Seronegativ: 54,3 % (41,9–64,1 %)

Tab. 3 | Vakzineffektivität von Qdenga gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD) ab Gabe der 1. Impfstoffdosis über die Zeit kumuliert über jeweils 1,5, 2 und 3 Jahre. Die Vakzineffektivität stratifiziert nach Serostatus bei Studieneinschluss ist für die jeweiligen Zeitpunkte ergänzt.

<sup>1</sup> DEN-301. Rivera L et al., 2022; López-Medina E et al. 2021; Biswal S et al. 2019



ziert sind. Diese betragen demnach 62,8 % (95 % KI: 41,4–76,4 %), s. Tabelle 2. Der sich daraus ergebende Anstieg der VE im 4. Jahr nach der 2. Impfstoffdosis im Vergleich zur VE in Jahr 2 und/oder Jahr 3 kann derzeit nicht erklärt werden (denkbar wären asymptomatische Infektionen in der Zwischenzeit, die zu weniger VCD-Fällen unter Geimpften führen, mögliche Änderungen durch die im 3. und 4. Studienjahr auftretende COVID-19-Pandemie oder Ausscheiden eines Teils der Studienteilnehmenden vor Abschluss des 4. Jahres durch Teilnahme an der Booster-Studie).<sup>103</sup>

In der *intention-to-treat-Analyse* nahm die Wirksamkeit, berichtet über 1,5, 2 oder 3 Jahre, ebenfalls über die Zeit ab (s. Tab. 3 und Abb. 5): Die VE über 1,5 Jahre (ab 1. Impfstoffdosis bis 18 Monate nach 2. Impfstoffdosis) betrug 80,2 % (95 % KI: 75,2–85,3 %), über 2 bzw. 3 Jahre 72,7 % (95 % KI: 67,1–77,3 %) bzw. 62,0 % (95 % KI: 56,6–66,7 %). Stratifiziert nach Serostatus bei Studieneinschluss zeigten sich unterschiedliche Wirksamkeiten: Die VE über 18 Monate, 2 bzw. 3 Jahre bei Personen, die zu Beginn der Studie seropositiv getestet waren, wurde mit 81,9 % (95 % KI: 75,3–86,7 %), 74,8 % (95 % KI: 68,6–79,8 %) bzw. 65,0 % (95 % KI: 58,9–70,1 %) angegeben. Die zeitlich entsprechende VE bei Seronegativen betrug 78,5 % (95 % KI: 65,0–86,9 %), 67,0 % (95 % KI: 53,6–76,5 %) bzw. 54,3 % (95 % KI: 41,9–64,1 %).

### 7.3.1 Wirksamkeit gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD), stratifiziert nach Serostatus vor Impfung und Dengue-Serotyp

Die Wirksamkeitsdaten gegen VCD stratifiziert nach „Serostatus bei Studieneinschluss“ und „auslösendem Serotyp“ wurden in den Studien nur für das *per-protocol-set* berichtet, welches ausschließlich die Personen einschloss, die auch 2 Impfstoffdosen erhalten hatten. Die VE gegen VCD war bei Personen, die vor der Impfung seropositiv waren (d. h. mit in der Vergangenheit durchgemachter DENV-Infektion), deutlich höher als bei seronegativen Personen (d. h. Dengue-Naiven) (s. Tab. 4). So betrug die VE nach der 2. Impfstoffdosis im 1. Jahr bei Seropositiven 82,2 % (95 % KI: 74,5–87,6 %), bei Seronegativen 74,9 % (95 % KI: 57–85,4 %), im 2. Jahr 60,3 % (95 % KI: 44,7–71,5 %) bzw. 45,3 %

(95 % KI: 9,9–66,8 %) und im 3. Jahr 48,3 % (95 % KI: 34,2–59,3 %) bzw. 35,5 % (95 % KI: 7,3–55,1 %).

Auch in Bezug auf den auslösenden DENV-Serotyp zeigten sich Unterschiede in der VE des Impfstoffs. Die VE gegen DENV-2 lag über der VE gegen die anderen Serotypen (s. Tab. 4), was wahrscheinlich auf das DENV-2-Rückgrat der Impfviren zurückzuführen ist. Die VE gegen Serotyp DENV-1 betrug im ersten Jahr 73,7 % (95 % KI: 51,7–85,7 %), gegen Serotyp DENV-3 62,6 % (95 % KI: 43,3–75,4 %). Gegen DENV-4 konnte aufgrund zu geringer Zahlen DENV-4-assoziiertes VCD-Fälle keine als signifikant zu beurteilende VE nachgewiesen werden (VE 63,2 % [95 % KI: –64,4–91,8 %]).

Bei weiterer Stratifizierung der Daten nach Serostatus vor Impfung zeigte sich, dass bei Seropositiven eine VE nur bis einschließlich Jahr 3 und nur für die Serotypen DENV-1, -2 und -3 nachzuweisen war. Für DENV-4 betrug die VE bei Seropositiven im 1. Jahr 63,8 % (95 % KI: –61,8–91,9 %), im 2. Jahr 69 % (95 % KI: –85,7–94,8 %) – allerdings mit jeweils ins Negative reichendem unteren 95 % KI.

Bei Seronegativen ergab sich eine signifikante VE nur für DENV-1 und nur über die Jahre 1 und 2. Für die anderen Serotypen (DENV-2, DENV-3, DENV-4) konnte anhand der vorliegenden Daten keine Wirksamkeit nachgewiesen werden.

### 7.3.2 Wirksamkeit gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD) nach einer Impfstoffdosis

Im Rahmen der TIDES-Studie wurde die VE einer Impfstoffdosis gegen VCD im Zeitraum zwischen der 1. und der 2. Impfstoffdosis erhoben. Über den Zeitraum von 3 Monaten ergab sich demnach eine VE von 81 % (95 % KI: 64,1–90,0 %), was auf ein rasches Einsetzen der Schutzwirkung nach 1 Impfstoffdosis hinweist. Daten über einen Zeitraum jenseits von 3 Monaten liegen nicht vor.

### 7.3.4 Immunogenität des Impfstoffs

Die Immunogenität des Impfstoffs wurde in der TIDES-Studie anhand von Seropositivitätsraten und der neutralisierenden Antikörperwerte (GMT) erhoben, die in der Studie vor der 1. Impfstoffdosis, 30 und 90 Tage nach der 1. Impfstoffdosis, vor Gabe der 2. Impfstoffdosis, 120, 270 und 450 Tage nach der

### Vakzineffektivität von Qdenga im Vergleich mit Placebo in Personen aller Altersgruppen (DEN-301. Rivera L et al., 2022; López-Medina E et al. 2021; Biswal S et al. 2019)

**Population:** Male & female, all ages, irrespective of endemic settings; **Intervention:** 2 doses of Qdenga vaccine given three months apart; **Comparison:** placebo vaccination; **Outcome:** virologically confirmed dengue (VCD) (serotype-specific reverse PCR or NS-1-Ag-test)

Parti- cants (studies) Follow- up	Certainty assessment						Summary of findings				
	Risk of bias	Inconsi- tency	Indirect- ness	Impreci- sion	Publi- cation bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Vaccine effectiveness (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Qdenga	With Placebo		Risk with Qdenga	Risk difference with Placebo
<b>Virologically confirmed dengue, overall (intention-to-treat)</b>											
<b>follow-up: up to 18 months after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a</sup>	Very serious <sup>b1</sup>	Not serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕○○ Low	78/13380 (0.6%)	199/6687 (3.0%)	<b>80.2%</b> (75.2–85.3)	6 per 1000	24 more (18 to 34 more)
<b>follow-up: up to 2 years after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a,d</sup>	Very serious <sup>b1</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕○○○ Very low	175/13380 (1.31%)	310/6687 (4.64%)	<b>72.7%</b> (67.1–77.3)	13 per 1000	35 more (27 to 45 more)
<b>follow-up: up to 3 years after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a,d</sup>	Very serious <sup>b1</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕○○○ Very low	390/13380 (2.9%)	494/6687 (7.4%)	<b>62.0%</b> (56.6–66.7)	29 per 1000	48 more (38 more to 58 more)
<b>Virologically confirmed dengue in people being seropositive at baseline (intention-to-treat)</b>											
<b>follow-up: up to 18 months after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a</sup>	Serious <sup>b2</sup>	Not serious	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕⊕○ Moderate	55/9661 (0.6%)	146/4852 (3.0%)	81.9% (75,3–86,7)	6 per 1000	26 more (17 more to 37 more)
<b>follow-up: up to 2 years after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a,d</sup>	Serious <sup>b2</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕○○ Low	119/9663 (1.2%)	227/4854 (4,7%)	74.8% (68.6–79.8)	12 per 1000	37 more (27 more to 49 more)
<b>follow-up: up to 3 years after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a,d</sup>	Serious <sup>b2</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕○○ Low	262/9663 (2.7%)	358/4854 (7.4%)	<b>65.0%</b> (58.9–70.1)	27 per 1000	50 more (39 more to 64 more)
<b>Virologically confirmed dengue in people being seronegative at baseline (intention-to-treat)</b>											
<b>follow-up: up to 18 months after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a,d</sup>	Serious <sup>b2</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕○○ Low	23/3714 (0.6%)	53/1832 (2.9%)	<b>78.5%</b> (65.0–86.9)	6 per 1000	23 more (12 more to 41 more)
<b>follow-up: up to 2 years after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a,d</sup>	Serious <sup>b2</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕○○ Low	56/3714 (1.5%)	83/1832 (4.5%)	<b>67.0%</b> (53.6–76.5)	15 per 1000	31 more (17 more to 49 more)
<b>follow-up: up to 3 years after 2. Dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a,d</sup>	Serious <sup>b2</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕○○ Low	128/3714 (3.4%)	136/1832 (7.4%)	<b>54.3%</b> (41.9–64.1)	34 per 1000	41 more (25 more to 62 more)

**Abb. 5 | GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) Evidenzprofil und "summary of findings"-Tabelle für den Endpunkt „virologisch bestätigtes Dengue (VCD)“; CI: Konfidenzintervall**

#### Explanations

a. Only one study available

b. Data only available for healthy children without comorbidities living in dengue-endemic countries. (b1) In the overall population, around three quarters of the children in the study population were seropositive at baseline and only one quarter were seronegative. This is a systematic deviation from the population (travelers from Germany), for which this recommendation is developed. In this population, the vast majority of travelers is likely seronegative. Therefore, the indirectness of the overall population is reduced by two levels. For the VE disaggregated by seronegative and seropositive status at baseline, certainty of evidence is reduced by one level

c. According to studies registered in clinicaltrials.gov there are two completed studies (n=44 and n=80) for which data has not yet been published. Due to the low number of study participants we do not assume that possible effects of these studies would have affected the overall effect

d. The serotype specific VE estimates do not reveal VE (95% CI allows for the possibility of a null effect and of the vaccine increasing the risk if VCD), in particular against DENV-3 and DENV-4. Among the overall study population (including both participants classified as seronegative and seropositive at baseline), the VE against DENV-3 in year 2 was 32.8% (95% CI: -10.9–59.3) and could not be estimated for year 3. The VE against DENV-4 in year 1 was 63.2% (95% CI: -64.4–91.8), in year 2 41.2% (95% CI: -110.0–84.2), and could not be estimated for year 3.

Among the study population defined as seronegative at baseline, this includes the VE against DENV-1 for year 3 (VE: 17.2%; 95% CI: -31.8–47.9) and against DENV-2 in year 2 (VE: 70.5%; 95% CI: -23.4–93.0). The VE against DENV-3 for year 1 was -38.7% (95% CI: -335.7–55.8), was for year 2 -18.5% (95% CI: -236.2–58.3); and was for year 3 9.5% (95% CI: -144.7–66.5). The VE against DENV-4 for year 1 could not be estimated, was for year 2 -47.6% (95% CI: -131.9–84.6); and was for year 3 -99.0% (95% CI: -168.0–77.8). Therefore, we considered the provided overall-estimate to be imprecise.



**Vakzineeffektivität (%) (95 % Konfidenzintervall) gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD) stratifiziert nach Serostatus bei Studieneinschluss und auslösendem Serotyp**

auslösender Serotyp	Serostatus	1. Jahr <sup>1</sup>	2. Jahr <sup>1</sup>	3. Jahr <sup>1</sup>	4. Jahr <sup>2,3</sup>
insgesamt		<b>80,2% (73,3–85,3%)</b>	<b>56,2% (42,3–66,8%)</b>	<b>44,7% (32,5–54,7%)</b>	<b>62,8% (41,4–76,4%)</b>
	seropositiv	82,2% (74,5–87,6%)	60,3% (44,7–71,5%)	48,3% (34,2–59,3%)	64,1% (37,4–79,4%)
	seronegativ	74,9% (57–85,4%)	45,3% (9,9–66,8%)	35,5% (7,3–55,1%)	60,2% (11,1–82,1%)
DENV-1		<b>73,7% (51,7–85,7%)</b>	<b>59,4% (38,5–73,2%)</b>	NA	NA
	seropositiv	79,8% (51,3–91,6%)	59,1% (31,1–75,7%)	45,4% (24,5–60,6%)	57,7% (17,0–78,4%)
	seronegativ	67,2% (23,2–86%)	60,7% (22,1–80,2%)	17,2% (–31,8–47,9%)	57,1% (–0,9–81,8%)
DENV-2		<b>97,7% (92,7–99,3%)</b>	<b>75% (52,3–86,9%)</b>	NA	NA
	seropositiv	96,5% (88,8–98,9%)	75,5% (49,5–88,1%)	72,1% (51,6–84%)	68,3% (–12,5–91,1%)
	seronegativ	100% (NE, NE)	70,5% (–23,4–93%)	84,9% (58,7–94,5%)	100% (NE, NE)
DENV-3		<b>62,6% (43,3–75,4%)</b>	<b>32,8% (–10,9–59,3%)</b>	NA	NA
	seropositiv	71,4% (54,3–82,1%)	44,9% (1,6–69,2%)	15,2% (–46,1–50,8%)	52,4% (–238,2–93,3%)
	seronegativ	–38,7% (–335,7–55,8%)	–18,5% (–236,2–58,3%)	9,5% (–144,7–66,5%)	100% (NE, NE)
DENV-4		<b>63,2% (–64,4–91,8%)</b>	<b>41,2% (–110–84,2%)</b>	NA	NA
	seropositiv	63,8% (–61,8–91,9%)	69% (–85,7–94,8%)	61,9% (–24,9–88,4%)	100% (NE, NE)
	seronegativ	NE	–47,6% (–1319,1–84,6%)	–99% (–1680,3–77,8%)	–999% (NE, NE)

**Tab. 4 |** Vakzineeffektivität von 2 Impfstoffdosen Qdenga gegen virologisch bestätigtes Dengue (VCD) über die Zeit und in Abhängigkeit vom Serostatus bei Studieneinschluss und auslösendem Serotyp. Die fett ausgezeichneten Zahlen stellen die *overall* Vakzineeffektivität, d. h. nicht nach Serostatus stratifiziert, dar.

NA = nicht angegeben; NE = nicht schätzbar

<sup>1</sup> DEN-301. Rivera L et al., 2022; López-Medina E et al. 2021; Biswal S et al. 2019

<sup>2</sup> Fachinformation Qdenga

<sup>3</sup> Daten gemäß des EMA Assessment Report

1. Impfstoffdosis sowie anschließend jährlich erhoben wurden.

Ergänzend zu den Effektivitätsdaten hat die STIKO die in den Studien berichteten GMT neutralisierender Antikörper beurteilt. Da wie eingangs erwähnt kein seroimmunologisches Korrelat für Schutz besteht, können diese Daten nur zur Untermauerung der VE-Daten genutzt werden. Eine Bewertung der Schutzwirkung oder -dauer ist anhand dieser Daten aber nicht möglich.

Die von Rivera et al. berichteten GMT (s. Abb. 6) über die Zeit zeigten, dass deren Höhe nach 2 Impfstoffdosen in den ersten 6 Monaten nach der 2. Impfstoffdosis abfiel, sich dann aber über die Zeit auf einer Höhe stabilisierte. Die GMT für DENV-2 lagen über den gesamten Zeitraum von 3 Jahren deutlich über den GMT für die anderen Serotypen.

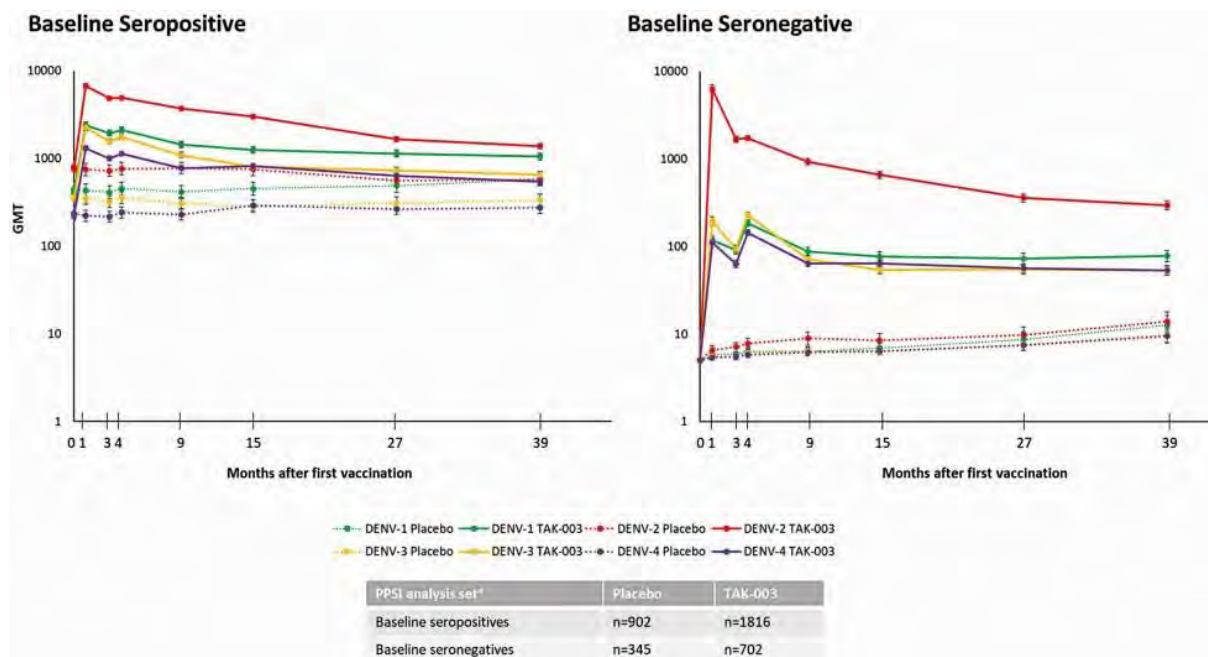
Die Höhe der GMT bei Seropositiven lag deutlich über denen der Seronegativen.

### 7.3.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse von seronegativen Kindern aus Endemieländern auf seronegative Erwachsene aus Nicht-Endemieländern

In einer *Immunobridging*-Studie wurden die Immunogenitätsparameter von vor Impfung seronegativen 4–16-jährigen aus Endemieländern (Daten der TIDES-Studie) mit denen von seronegativen 18–60-jährigen Erwachsenen aus den USA verglichen, einem Nicht-Endemieland. Das Verhältnis der GMT in den untersuchten Gruppen waren zum Zeitpunkt 6 Monate nach Gabe der 2. Impfstoffdosis vergleichbar, was eine Übertragbarkeit der Immunogenitätsdaten von seronegativen Kindern in Endemieländern auf seronegative Erwachsene in Nicht-Endemieländern erlaubt.<sup>114</sup>

### 7.3.6 Qualität der verfügbaren Evidenz (GRADE)

Die Beurteilung der VE von Qdenga gegenüber VCD basiert auf der multizentrischen, dreifach verblindeten, randomisiert-kontrollierten **TIDES-Studie**. Bei der Bewertung der Studie zeigte sich



**Abb. 6 |** Serotypspezifische Antikörperwerte (*geometric mean titres*, GMT; 95% Konfidenzintervall) nach Serostatus zu Studienbeginn<sup>104</sup>

kein Hinweis auf Probleme beim Randomisierungsprozess (z. B. gab es keine relevanten Dysbalancen bei der Anzahl der Teilnehmenden oder Hinweise auf eine Durchbrechung der Verblindung). Es wurden keine Anzeichen dafür erkannt, dass die Erhebung der Endpunkte zu einer Verzerrung der Ergebnisse hätte führen können. Die Rate der Personen, welche vorzeitig die Studie beendeten, war mit 1.036 von 13.401 randomisierten Personen in der Interventionsgruppe und 489 von 6.698 Personen in der Kontrollgruppe vergleichbar (RR: 1,06; 95% KI: 0,95, 1,17). Auch fand sich kein Hinweis auf eine selektive Auswahl von Ergebnissen, die ein relevantes Risiko für systematische Verzerrungen in sich bergen könnte (s. Abb. 7). Es fiel jedoch auf, dass die Ergebnisse nicht entsprechend zufälligen Gruppenzuteilungen (dem Randomisierungssatz) berichtet wurden, sondern entsprechend dem Sicherheitsset (Teilnehmende, die mindestens 1 Impfstoffdosis erhalten hatten). Hierdurch wurden 11 Personen aus der Placebogruppe und 20 Personen aus der Interventionsgruppe ausgeschlossen sowie 1 Person von der Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe verschoben.

Vor diesem Hintergrund wird die Verlässlichkeit der Evidenz zur Wirksamkeit der Impfung (*certainty of evidence* nach GRADE) gegen VCD um eine Stufe reduziert (s. auch Abb. 5).

Die Studie, auf die sich die Bewertung der Verlässlichkeit der Evidenz bezieht, untersuchte nur die Wirksamkeit der Impfung für gesunde 4–17-Jährige ohne Vorerkrankungen, die in Dengue-Endemiegebieten lebten. Die Studiengruppe bestand zu 3/4 aus Kindern, die zu Beginn der Studie seropositiv waren, und nur zu 1/4 aus seronegativen Personen. Dies stellt eine systematische Abweichung von der Population dar, bei der die hier vorliegende Empfehlung angewendet werden soll (Reisende aus Deutschland). Bei Reisenden aus einem Nicht-Endemieland ist anzunehmen, dass der überwiegende Teil Dengue-naiv ist. Daher wurde die aus der Studie abgeleitete Evidenz zur Schutzwirkung bei der eigentlichen Zielpopulation insgesamt als stark indirekt bewertet und für seropositive und seronegative Personen getrennt berichtet.

Zudem zeigten sich in der Studie deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit nach Serotypen: Für die Gesamtpopulation, die sowohl seropositive als auch

seronegative Personen umfasste, lässt das berechnete 95% KI der VE gegen DENV-3 in Jahr 2 und 3 sowie gegen DENV-4 im Jahr 1, 2 und 3 sowohl die Möglichkeit eines Nulleffekts als auch eines erhöhten Risikos durch die Impfung zu. In der Gruppe der Personen, die zu Beginn der Studie seronegativ war, ergibt sich aus dem 95% KI der VE für DENV-1 im Jahr 3, für DENV-2 im Jahr 2 sowie für DENV-3 und DENV-4 in Jahr 1, 2 und 3 sowohl die Möglichkeit eines relevanten Nutzens als auch eines Schadens oder eines Nulleffekts. Daher wurde die Verlässlichkeit der Evidenz in Bezug auf die Wirksamkeitsschätzer gegen VCD (*overall*) im 1. Jahr nach der Impfung als „gering“ und im 2. und 3. Jahr als „sehr gering“ eingeschätzt (s. Abb. 7).

#### 7.4 Vakzineeffektivität gegen schweres Dengue

Für die Beurteilung der VE gegen schweres Dengue zog die STIKO die Definition von schwerem Dengue gemäß der WHO-Definition von 2009 heran. In der TIDES-Studie wurde die Schwere von Dengue anhand zweier Methoden erhoben:

1. Anhand umfassender Kriterien eines ExpertInnenkomitees (*Dengue Case Adjudication Committee*, DCAC), die alle hospitalisierten Dengue-Fälle anhand eines vordefinierten Kriterienkataloges beurteilten
2. Anhand der WHO-Definition für DHF von 1997

Da der Kriterienkatalog des DCAC Überschneidungen mit der WHO-Klassifikation für schweres

Dengue von 2009 aufweist, wurden nur die nach DCAC als schweres Dengue definierten Fälle in die STIKO-Beurteilung einbezogen.

Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von VCD“ war bewusst von der STIKO nicht als relevanter Endpunkt betrachtet worden. Eine Hospitalisierung kann je nach individuellem PatientInnenverhalten, Länderkontext, Krankenhaussetting etc. unterschiedlich erfolgen. In der Auswertung der Daten kann daher die Hospitalisierung nicht gleichgesetzt werden mit einem schweren Dengue.

Die VE gegen schweres Dengue wird in den Publikationen für eine Studienpopulation angegeben, die sowohl Personen umfasst, die nur 1 Impfstoffdosis erhalten haben, als auch Personen, die beide Impfstoffdosen erhalten haben. Zu beachten ist, dass die VE dabei jeweils über den Zeitraum von 1, 2 bzw. 3 Jahren nach Gabe der 1. Impfstoffdosis angegeben wird und nicht separat für jedes einzelne Jahr. Die ermittelte VE im 1. Jahr ab 1. Impfstoffdosis betrug 50,2% (95% KI: -696,1–96,9%). Im Zeitraum von 15 Monaten ab 1. Impfstoffdosis war jeweils 1 Fall in der Interventions- und 1 Fall in der Kontrollgruppe aufgetreten.<sup>107</sup>

Über den Zeitraum von 2 Jahren und 3 Monaten ab 1. Impfstoffdosis waren 2 Fälle von schwerem Dengue in der Interventionsgruppe (n = 13.380) und 3 Fälle in der Kontrollgruppe (n = 6.687) aufgetreten, was

Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
TAK-003	Placebo	VCD overall over 1,5, 2 and 3 years							Low risk
TAK-003	Placebo	severe disease overall over 1, 2 and 3 years							Some concerns
									High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

**Abb. 7 | Risk of bias-assessment** für die TIDES-Studie (DEN-301) für die Endpunkte virologisch bestätigtes Dengue (VCD) und schweres Dengue. Da sich die Erhebungsmethoden in den verschiedenen Analysejahren nicht wesentlich voneinander unterscheiden, wurden die beiden Endpunkte für die Analyseendpunkte nach 1,5 bzw. 1 Jahr, 2 und 3 Jahren nach Impfung gemeinsam beurteilt.

einer VE von 66,9 % (95 % KI: -97,8–94,5 %) entspricht.<sup>109</sup>

Über den Zeitraum von 3 Jahren ab 1. Impfstoffdosis (bis 36 Monate nach der 2. Impfstoffdosis) waren 3 Fälle von schwerem Dengue in der Interventionsgruppe (n = 13.380) und 5 Fälle von schwerem Dengue in der Kontrollgruppe (n = 6.687) aufgetreten, was einer VE von 70,2 % (95 % KI: -24,7–92,9%) entspricht.<sup>104</sup>

Die jeweils breiten KI beinhalten sowohl die Möglichkeit einer sehr hohen Wirksamkeit als auch eines Nulleffekts oder eines sehr stark erhöhten Risikos durch die Impfung. Dies ist unter anderem bedingt durch die niedrige Anzahl schwerer Dengue-Fälle in der Studienpopulation.

Eine eigene Analyse zum relativen Risiko von schwerem Dengue stratifiziert nach Serostatus ergab, dass über den Zeitraum von 3 Jahren (bis zu 36 Monate nach der 2. Impfstoffdosis) 2 Fälle von schwerem Dengue (beide durch DENV-3 induziert) in der Interventionsgruppe (n = 3.714) und 0 Fälle in der Kontrollgruppe (n = 1.832) aufgetreten waren (s. Abb. 9). Dies ergibt ein relatives Risiko für schweres Dengue bei Dengue-naiven Personen nach Impfung von 2,47 (95 % KI: 0,12–51,36), nach Imputation von 0,5 in beiden Gruppen.<sup>115</sup> Das weite KI ist nicht eindeutig zu interpretieren. Während der Punktschätzer in Richtung eines erhöhten Risikos für schweres Dengue bei Dengue-naiven Personen hindeutet, erlaubt das sehr breite KI sowohl die Möglichkeit eines erhöhten relativen Risikos bei Dengue-Naiven als auch eines Nulleffekts oder eines hohen Schutzlevels vor schwerem Dengue.

#### Vakzineffektivität von Qdenga im Vergleich mit Placebo in Personen aller Altersgruppen (DEN-301. Rivera L et al., 2022; López-Medina E et al. 2021)

**Population:** Male & female, all ages, irrespective of endemic settings; **Intervention:** 2 doses of Qdenga vaccine given three months apart; **Comparison:** placebo vaccination; **Outcome:** severe dengue (serotype-specific reverse PCR or NS1-Ag-test) according to WHO classification from 2009

Participants (studies) Follow-up	Certainty assessment						Summary of findings				
	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Vaccine effectiveness (95 % CI)	Anticipated absolute effects	
							With Qdenga	With Placebo		Risk with Qdenga	Risk difference with Placebo
<b>Severe dengue, overall (intention-to-treat)</b>											
<b>Follow-up: up to 1 year after 2. dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a</sup>	Very serious <sup>b</sup>	Serious <sup>c</sup>	Not serious <sup>d</sup>	⊕○○○ Very low	1/13380 (<0.1 %)	1/6687 (<0.1 %)	<b>50.2 %</b> (-696.1–96.9)	7 per 100.000	7 more (234 more to 7 fewer)
<b>Follow-up: up to 2 years after 2. dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a</sup>	Very serious <sup>b</sup>	Serious <sup>c</sup>	Not serious <sup>d</sup>	⊕○○○ Very low	2/13380 (<0.1 %)	3/6687 (<0.1 %)	<b>66.9 %</b> (-97.8–94.5)	15 per 100.000	30 more (257 more to 7 fewer)
<b>Follow-up: up to 3 years after 2. dose</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a</sup>	Very serious <sup>b</sup>	Serious <sup>c</sup>	Not serious <sup>d</sup>	⊕○○○ Very low	3/13380 (<0.1 %)	5/6.687 (<0.1 %)	<b>70.2 %</b> (-24.7–92.9)	22 per 100.000	53 more (293 more to 4 fewer)

**Abb. 8 |** GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) Evidenzprofil und "summary of findings"-Tabelle für den Endpunkt „schweres Dengue“; CI: Konfidenzintervall

#### Explanations

a. Only one study available

b. Data only available for healthy children without comorbidities living in dengue-endemic countries. In the overall population, around three quarters of the children in the study population were seropositive at baseline and only one quarter were seronegative. This is a systematic deviation from the population (travelers from Germany), for which this recommendation is developed. In this population, the vast majority of travelers is likely seronegative. Therefore, the indirectness of the overall population is reduced by two levels. For the VE disaggregated by seronegative and seropositive status at baseline, certainty of evidence is reduced by one level; severe dengue was not defined using the WHO criteria for severe dengue from 2009 but by the assessment of all hospitalised dengue cases by an expert committee (dengue case adjudication committee, DCAC) using a predefined set of criteria that are similar but not equal to the WHO criteria

c. Only very few cases of severe dengue, wide and into the negative reaching confidence interval. Therefore, the evidence was downgraded by two levels

d. According to studies registered in clinicaltrials.gov there are two completed studies (n=44 and n=80) for which data has not yet been published. Due to the low number of study participants we do not assume that possible effects of these studies would have affected the overall effect.

Die Bewertung der Studienqualität und der Verlässlichkeit der Evidenz entspricht hier weitgehend der Einschätzung, die auch für die Wirksamkeit gegenüber VCD getroffen wurde. Durch die sehr geringe Zahl von Ereignissen und dem sich hieraus ergebenden breiten KI wurde die Verlässlichkeit der Evidenz um 2 Stufen abgewertet. Zudem legen die Daten eine unterschiedliche Wirksamkeit der Impfung bei Personen mit seropositivem und seronegativem Status nahe. Daher wurde die Verlässlichkeit der Evidenz um 1 Stufe reduziert (s. Abb. 8).

## 7.5 Sicherheit des Impfstoffs Qdenga

### 7.5.1 Lokale und systemische Reaktionen

Lokale Reaktionen <7 Tage nach der 1. oder 2. Impfstoffdosis wurden bei Biswal et al., 2019<sup>107</sup> in der Gruppe der <6-Jährigen bei 106/331 Teilnehmenden berichtet (32,02 %). In der Gruppe der ≥6-Jährigen waren Schmerzen, Rötungen und/oder eine Schwellung bei 861/2.302 Teilnehmenden aufgetreten (37,40 %). Die jeweiligen Daten der Placebogruppe finden sich in Tabelle 5. Ebenfalls in Tabelle 5 sind die systemischen Reaktionen aufgeführt, die innerhalb von 14 Tagen auftraten. Aufgrund der

verschiedenen Definitionen einer systemischen Reaktion bei Kindern unter und über 6 Jahren werden jeweils 2 Datenpaare berichtet (systemische Reaktionen <6 Jahre: Irritation, Schläfrigkeit, Appetitverlust; ≥6 Jahre: Kopfschmerz, Asthenie, Malaise, Muskelschmerzen). Fieber wurde unabhängig von den anderen systemischen Reaktionen erfasst, wobei auffällt, dass das Symptom bei den <6-Jährigen in der Placebogruppe fast ebenso häufig auftrat wie in der Verumgruppe und bei den >6-Jährigen in der Placebogruppe sogar etwas häufiger beobachtet wurde. Die Daten in Tabelle 5 wurden nicht nach Serostatus bei Studieneinschluss stratifiziert.

### 7.5.2 Schwerwiegende unerwartete Ereignisse einschließlich Todesfälle

Die schwerwiegenden unerwarteten Ereignisse (*serious adverse events*, SAE) einschließlich der Todesfälle werden bis zum Studienende berichtet. In Tabelle 6 werden die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der wissenschaftlichen Begründung vorliegenden Daten im Zeitraum von bis zu 3 Jahren nach Beginn der Impfung dargestellt.<sup>104</sup> Die Daten wurden in der Gesamtheit der Studienpopulation der TIDES-Studie erhoben (Einschluss von 4–16-Jähri-

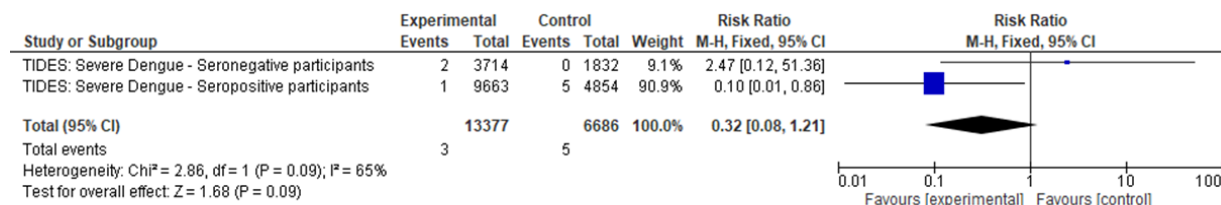


Abb. 9 | Forest plot zum relativen Risiko für schweres Dengue stratifiziert nach Dengue-Serostatus bei Studieneinschluss bis 3 Jahre nach Impfung (eigene Analyse)

Safety-Outcome	Beobachteter Zeitraum nach jeder Impfstoffdosis	Altersgruppe < 6 Jahre Anzahl Teilnehmende mit Reaktion/ Analysegruppe (%)		Altersgruppe ≥ 6 Jahre Anzahl Teilnehmende mit Reaktion/ Analysegruppe (%)	
		Intervention	Kontrolle	Intervention	Kontrolle
		Lokale Reaktionen (Schmerz, Rötung, Schwellung)	< 7d	106/331 (32,02 %)	41/169 (25,44 %)
Systemische Reaktionen (außer Fieber)	< 14d	88/331 (26,59 %)	35/169 (20,71 %)	941/2.302 (40,88 %)	422/1.147 (36,79 %)
Fieber	< 14d	45/327 (13,76 %)	23/169 (13,61 %)	221/2.279 (9,70 %)	124/1.134 (10,93 %)

Tab. 5 | Lokale und systemische Reaktionen nach jeder Impfstoffdosis<sup>107</sup>

Safety-Outcome	Beobachteter Zeitraum	Altersgruppe: 4–16 Jahre Anzahl Teilnehmende mit Reaktion/Analysegruppe (%)	
		Intervention	Kontrolle
Serious adverse events	Bis Studienende (3 Jahre)	386/13.380 (2,90%)	234/6.687 (3,50%)
Tod*	Bis Studienende (3 Jahre)	5/13.380 (0,04%)	2/6.687 (0,03%)

**Tab. 6** | Schwerwiegende unerwartete Ereignisse (SAE) und Todesursachen<sup>104</sup>

\* **Todesursachen in Interventionsgruppe:** Verkehrsunfall, Wunde durch scharfes Element, Suizid, multiple Organ dysfunktion nach versuchtem Suizid, Schädel-Hirn-Trauma; **Todesursachen in Kontrollgruppe:** Kolon-Adenokarzinom, traumatische Lungenverletzung nach Ertrinken

gen). Zu den systemischen Reaktionen zählten Symptome aus verschiedenen Komplexen, wie Störungen des Magen-Darm-Trakts, des Nervensystems, der Nieren und ableitenden Harnwege oder Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Diese traten teilweise in der Placebogruppe häufiger auf als in der Interventionsgruppe (bei Störungen des Magen-Darm-Trakts und bei Infektionen und parasitären Erkrankungen; Daten nicht gezeigt). Insgesamt traten in der TIDES-Studie 7 Todesfälle auf, 5 in der Interventionsgruppe und 2 in der Placebogruppe. In allen klinischen TAK-003-Studien kam es insgesamt zu 21 Todesfällen, von denen 14 in placebokontrollierten Studien mit ähnlichen Inzidenzen in der Interventions- und der Placebogruppe auftraten (0,1%).<sup>116</sup> In der TAK-003-Gruppe kam es zu 10 Todesfällen aufgrund von Verletzungen (2 Wunden, 2 Verkehrsunfälle und 1 Schädel-Hirn-Verletzung), einem malignen Ependyom, Suizid, Asphyxie, zerebrovaskulärer arteriovenöser Fehlbildung und einem Multiorganversagen. Die 4 Todesfälle in der Placebogruppe waren auf eine traumatische Lungenverletzung, ein Adenokarzinom des Dickdarms, ein Plattenepithelkarzinom der Lunge und eine aseptische Meningitis zurückzuführen.<sup>116</sup>

Laut Studienbetreibenden besteht zwischen den schwerwiegenden unerwarteten Ereignissen und den Todesfällen kein Bezug zum Impfstoff oder zum Placebo.

### 7.5.3 Unerwartete Reaktionen von besonderem Interesse

Schweres Dengue gemäß der WHO-Klassifikation von 2009 wurde bei geimpften Dengue-naiven Personen als unerwartete Reaktion von besonderem Interesse (AESI) und als Hinweis auf ein ADE gewertet. Schweres Dengue wurde in den eingeschlossenen Publikationen nicht nach Serostatus stratifiziert

berichtet. Das Risiko für ein ADE ist nur schwer durch Studien zu erfassen. Das Auftreten einer schweren Erkrankung nach einer Impfung kann sowohl ein Impfdurchbruch mit einem schweren Verlauf als auch ein durch die Impfung getriggertes schwerer Erkrankungsverlauf sein.

Wie oben in der Analyse zum relativen Risiko gegen schweres Dengue stratifiziert nach Serostatus berichtet, ergab sich ein relatives Risiko für ein schweres Dengue von 2,47 (95% KI: 0,12–41,36) bei Dengue-naiven Personen. Das weite KI beinhaltet sowohl die Möglichkeit eines erhöhten relativen Risikos bei Dengue-Naiven als auch eines hohen Schutzlevels vor schwerem Dengue. In jedem Fall kann auf Basis dieser Daten nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Impfung bei Dengue-naiven Personen ein ADE triggern kann.

### 7.5.4 Qualität der verfügbaren Evidenz (GRADE)

Die Bewertung von Studienqualität und Verlässlichkeit der Evidenz entspricht hier weitgehend der Einschätzung, die auch für die Wirksamkeit gegenüber VCD und gegenüber schwerem Dengue getroffen wurde (s. [Abb. 11](#)).

Ob Unterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Personen im Hinblick auf schwerwiegende Ereignisse vorlagen, konnte auf Basis der verfügbaren Daten nicht abschließend bewertet werden.

Hinsichtlich der SAE legen die Ergebnisse für das Jahr 3 nach der 2. Impfstoffdosis nahe, dass in der Interventionsgruppe weniger Ereignisse aufgetreten waren (386/13.380; 2,90%) als in der Kontrollgruppe (234/6.687; 3,50%), was einem relativen Risiko von 0,82 (95% KI: 0,70–0,97) entspricht (s. [Abb. 10](#)). Dies war primär auf Unterschiede bei infektiösen SAE („infections and infestations“) zurück-



**Sicherheit von Qdenga im Vergleich mit Placebo in Personen aller Altersgruppen**  
(DEN-301. Rivera L et al., 2022; López-Medina E et al. 2021; Biswal S et al. 2019)

**Population:** Male & female, all ages, irrespective of endemic settings; **Intervention:** 2 doses of Qdenga vaccine given three months apart; **Comparison:** placebo vaccination; **Outcome:** local reaction, serious adverse events (incl. death), adverse events of special interest (AESI): severe dengue according to WHO definition 2009 in sero-negatives

Certainty assessment							Summary of findings				
Parti- pants (studies) Follow- up	Risk of bias	Inconsi- tency	Indirec- tness	Impreci- sion	Publica- tion bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Qdenga	With Placebo		Risk with Qdenga	Risk difference with Placebo
<b>Local reactions (pain, redness, swelling) occurring up to 7 days after vaccination</b>											
<b>All age-groups (4–16 year olds)</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a</sup>	Seri- ous <sup>b</sup>	Not serious	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕○○ Low	967/2633 (36.72%)	336/1317 (17.92%)	1.44 (1.30–1.60)	367 per 1000	188 fewer (164 fewer to 209 fewer)
<b>Systemic reactions occurring up to 14 days after vaccination</b>											
<b>All age-groups (4–16 year olds)</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a</sup>	Seri- ous <sup>b</sup>	Not serious	Not serious <sup>c</sup>	⊕⊕○○ Low	1029/2633 (39.08%)	457/1316 (34.73%)	1.13 (1.03–1.23)	391 per 1000	44 fewer (12 fewer to 73 fewer)
<b>Fever occurring up to 14 days after vaccination</b>											
<b>All age-groups (4–16 year olds)</b>											
20067 (1 RCT)	Some concerns	Not applicable <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>d</sup>	Not serious <sup>c</sup>	⊕○○○ Very low	266/2606 (10.21%)	147/1303 (11.28%)	0.90 (0.75–1.09)	102 per 1000	11 more (34 more to 8 fewer)
<b>Serious adverse events incl. death up to 3 years after vaccination</b>											
<b>All age-groups (4–16 year olds)</b>											
20067 (1 RCT)	High <sup>e</sup>	Not applicable <sup>a</sup>	Seri- ous <sup>b</sup>	Not serious	Not serious <sup>c</sup>	⊕○○○ Very low	386/13380 (2.90%)	234/6687 (3.50%)	0.82 (0.70–0.97)	29 per 1000	6 more (12 more to 1 more)

**Abb. 10** | GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) Evidenzprofil und “summary of findings”-Tabelle für die Sicherheitsendpunkte; CI: Konfidenzintervall

**Explanations**

a. Only one study available

b. Data only available for healthy children without comorbidities living in dengue-endemic countries. In the overall population, around three quarters of the children in the study population were seropositive at baseline and only one quarter were seronegative. This is a systematic deviation from the population (travelers from Germany), for which this recommendation is developed. In this population, the vast majority of travelers is likely seronegative. Therefore, the indirectness of the overall population is reduced by two levels

c. According to studies registered in clinicaltrials.gov there are two completed studies (n=44 and n=80) for which data has not been published. Due to the low number of study participants we do not assume that possible effects of these studies would have affected the overall effect

d. Low number of events leads to a broad confidence interval, which allows for the possibility of relevant effects favoring the intervention, favoring the control, as well as a null effect; e. High risk of bias due to potential misclassification of Dengue cases as non-Dengue serious adverse events; leading due to the protective effect of the vaccine against VCD to a relative reduction in the rate of SAE to the benefit of the intervention group.

Unique ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
Local AE	TAK-003	Placebo	Local reactions < 7 d	+	!	!	+	!	!	+	
Systemic AE	TAK-003	Placebo	Systemic reactions < 14 d	+	!	+	+	+	!	!	
Serious AE	TAK-003	Placebo	Serious AE < 3 y	+	!	!	-	!	-	-	
Death	TAK-003	Placebo	Death < 3 y	+	!	!	+	-	!		
			D1	Randomisation process							
			D2	Deviations from the intended interventions							
			D3	Missing outcome data							
			D4	Measurement of the outcome							
			D5	Selection of the reported result							

**Abb. 11** | Risk of bias-assessment für die TIDES-Studie (DEN-301) für die Endpunkte lokale und systemische Reaktionen, schwerwiegende unerwartete Ereignisse einschließlich Tod



zuführen, wobei in der Interventionsgruppe 248 (1,9 %) und in der Kontrollgruppe 169 (2,5 %) Ereignisse aufgetreten waren (RR: 0,7; 95 % KI: 0,6–0,9). Ohne Berücksichtigung der SAE war die Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe vergleichbar (RR: 1,1; 95 % KI: 0,8–1,4). Diese Ergebnisse können so interpretiert werden, dass ein Teil der VCD-Fälle fälschlicherweise als SAE klassifiziert wurden und durch eine erhöhte Wirksamkeit der Impfung gegen VCD eine Verzerrung der SAE zu Ungunsten der Placebogruppe erfolgte. Vor diesem Hintergrund wird die Verlässlichkeit der Evidenz auf Grund eines Risikos für systematische Verzerrungen um 2 Stufen abgewertet. Mit Blick auf den Endpunkt aller Todesfälle 36 Monate nach der 2. Impfstoffdosis wurde die Verlässlichkeit auf Grund der sehr geringen Zahl der Ereignisse und den sich hieraus ergebenden breiten KI abgewertet (s. Abb. 10).

#### 7.5.5 Zusammenfassung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Qdenga

Gemäß den vorliegenden Studiendaten weist der Impfstoff Qdenga im 1. und 2. Jahr nach der Gabe von 2 Impfstoffdosen im 3-Monats-Abstand eine gute VE gegen VCD bei Personen auf, die in der Vergangenheit eine DENV-Infektion durchgemacht haben. Eine serotypspezifische VE bestand im 1. Jahr nach Impfung gegen DENV-1, DENV-2 und DENV-3. Eine VE gegen DENV-4 konnte nicht bestimmt werden.

Bei Dengue-naiven Personen konnte hingegen eine VE gegen VCD (serotypenunabhängig) nur im 1. Jahr nach Impfung nachgewiesen werden, die allerdings ausschließlich auf einer Wirksamkeit gegen DENV-1 und DENV-2 beruhte. Eine Wirksamkeit gegen DENV-3- bzw. DENV-4-assoziierte VCD bei Seronegativen konnte nicht festgestellt werden.

Die VE gegen schweres Dengue konnte aufgrund der in den Studien aufgetretenen kleinen Fallzahlen von schwerem Dengue nicht sicher bestimmt werden.

Ob bei Dengue-naiven Personen ein erhöhtes Risiko für schweres Dengue nach Impfung im Sinne eines ADE vorliegt, kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht abschließend beurteilt werden. Auch

wenn es sich hierbei aufgrund der aktuell vorliegenden Daten nur um ein theoretisches Risiko handelt, wurde ein ADE-Risiko bei einem anderen attenuierten chimären Dengue-Lebendimpfstoff bereits beobachtet.

#### 7.6 Immunogenität des Impfstoffs und Sicherheit bei Koadministration mit Hepatitis-A- und Gelbfieber-Impfstoffen

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse sind 2 Studien zur Koadministration von Qdenga publiziert, 1 Studie zur Koadministration mit einem Hepatitis-A-Impfstoff und 1 Studie zur Koadministration mit einem Gelbfieber-Impfstoff.

Die Studie zur **Koadministration mit einem Hepatitis-A-Impfstoff** wurde bei 900 seronegativen Teilnehmenden im Alter von 18–60 Jahren im nicht-endemischen Setting im Vereinigten Königreich durchgeführt.<sup>112</sup> In der Studie wurden 3 Gruppen untersucht, die die Impfstoffe Hepatitis-A-Impfstoff und/oder TAK-003 und/oder Placebo erhielten. An Tag 1 der Impfserie wurden jeweils 2 der Impfstoffe verabreicht, 3 Monate später 1 Impfstoffdosis TAK-003 oder Placebo (Gruppe 1: Hepatitis-A-Impfstoff + Placebo – Placebo; Gruppe 2: TAK-003 + Placebo – TAK-003, Gruppe 3: TAK-003 + Hepatitis-A-Impfstoff – TAK-003). Die Koadministration von TAK-003 und einem Hepatitis-A-Impfstoff zeigte eine Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Höhe der Hepatitis-A-Antikörper im Vergleich zur alleinigen Impfung gegen Hepatitis A und führte bei allen DENV-Serotypen zu ähnlichen, tendenziell etwas höheren GMT 1 Monat nach der 2. Impfstoffdosis von TAK-003. Die klinische Relevanz bei bekanntermaßen fehlendem *cut-off* für Schutz ist unklar. Die Anzahl der lokalen und systemischen Reaktionen war bei den 3 Gruppen vergleichbar. Schmerzen an der Einstichstelle wurden am häufigsten berichtet (34,7–48,4 % in allen Gruppen, beide Impfstoffe betreffend). Bis auf wenige Ausnahmen waren alle lokalen Reaktionen als mild eingestuft worden. Bei den systemischen Reaktionen, die in Bezug zum Placebo oder dem Impfstoff standen, gab es keine klinisch relevanten Unterschiede (41,9–49,5 % in den 3 Gruppen). Am häufigsten wurden Kopfschmerzen genannt (37,8 % unabhängig von der Impfstoffgabe). Die meisten systemischen Reaktionen wurden als mild eingestuft und traten inner-

halb von 10 Tagen auf. Schwerwiegende Reaktionen wurden bei 0,7 % in Gruppe 1, 2,7 % in Gruppe 2 und 2,3 % in Gruppe 3 gesehen, wobei kein Bezug zum Plazebo oder zum Impfstoff bestand.<sup>112</sup> Es gab keine Todesfälle während der Studie.

Die Studie zur **Koadministration mit einem Gelbfieber-Impfstoff** wurde ebenfalls in einem nicht-endemischen Setting (USA) bei 900 seronegativen Teilnehmenden im Alter von 18–60 Jahren durchgeführt.<sup>102</sup> Auch hier wurden 3 Gruppen untersucht, bei denen die Impfstoffe YF-17D (Gelbfieber-Vakzine) und/oder TAK-003 und/oder Plazebo verabreicht wurden. An Tag 1 der Impfserie wurden jeweils 2 der Impfstoffe verabreicht, zu den Zeitpunkten 3 und 6 Monaten je 1 Impfstoff (Gruppe 1: YF-17D + Plazebo – TAK-003 – TAK-003; Gruppe 2: TAK-003 + Plazebo – TAK-003 – YF-17D; Gruppe 3: TAK-003 + YF-17D – TAK-003 – Plazebo). Das primäre Studienziel bestand im Nachweis der Nichtunterlegenheit der Seroprotektionsrate der Gelbfieber-Impfung 1 Monat nach der gleichzeitigen Verabreichung von Gelbfieber-Impfstoff und TAK-003, zu den sekundären Zielen gehörte der Nachweis der Nichtunterlegenheit der GMT nach Gelbfieber-Impfung und TAK-003-Gabe.

Die Nichtunterlegenheit der Seroprotektionsrate der Gelbfieber-Impfung konnte nachgewiesen werden. Die Koadministration von TAK-003 und dem Gelbfieber-Impfstoff führte 1 Monat nach der 2. Impfstoffdosis TAK-003 zu etwas höheren Dengue-GMT (Gruppe 2: 3.078; 95 %-KI: 2.452–3.865, Gruppe 3: 4.322; 95 %-KI: 3.653–5.114) sowie 1 Monat nach der 2. Impfstoffdosis TAK-003 zu einem etwas niedrigeren GMT für DENV-1 im Vergleich zum GMT in Gruppe 2, die bis zu diesem Zeitpunkt nur 2 Impfstoffdosen TAK-003 erhalten hatte. In der Studie konnte die Nichtunterlegenheit für DENV-2, DENV-3 und DENV-4, nicht aber für DENV-1 gezeigt werden, wobei die klinische Relevanz unklar ist.

Die meisten erwartbaren lokalen und systemischen Reaktionen waren passager und von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad. Lokalreaktionen wurden bei 45,9 %, 56,4 % und 60,3 % der Teilnehmenden in den Gruppen 1, 2 und 3 gemeldet. Bei allen Gruppen war die häufigste Lokalreaktion Schmerzen an der Injektionsstelle, wobei die Rate

deutlich vom verabreichten Impfstoff abhing (TAK-003: 24,9–42,2 %, YF-17D: 10,4–24,1 %; Plazebo: 9,7–16,5 %). Die Anzahl an systemischen Reaktionen war in den 3 Gruppen ähnlich häufig (55,2 % in Gruppe 1, 59,2 % in Gruppe 2 und 60,6 % in Gruppe 3), wobei Kopfschmerzen am häufigsten auftraten.

Unerwartete Nebenwirkungen wurden von 20,3 % (Gruppe 1), 25,3 % (Gruppe 2) und 21,4 % (Gruppe 3) gemeldet; ein Ausschlag trat bei 4 Teilnehmenden nach TAK-003-Gabe und bei 1 Teilnehmenden nach einer Gelbfieber-Impfung auf.

Schwerwiegende Reaktionen wurden von 4,3 % (Gruppe 1), 3,3 % (Gruppe 2) und 2,3 % (Gruppe 3) der Teilnehmenden gemeldet. Bei keiner der schwerwiegenden Reaktionen wurde ein Zusammenhang zu den Impfungen gesehen. Gruppenübergreifend wiesen 12 Teilnehmende Nebenwirkungen auf, die zum Rückzug aus der Studie führten, darunter 2 Todesfälle (diabetische Ketoazidose sowie Drogenmissbrauch). Auch hier wurde kein Bezug zu den verabreichten Impfstoffen gesehen.

Diese Daten erlauben die Schlussfolgerung, dass eine Koadministration mit Hepatitis-A- oder Gelbfieber-Impfstoffen weder die Immunogenität noch die Sicherheit von Qdenga wesentlich beeinträchtigt.

### 7.7 Impfabstand zu durchgemachter Infektion

Nach einer laborbestätigten durchgemachten DENV-Infektion sind zwei Aspekte in Bezug auf den Abstand zu einer 1. Impfstoffdosis relevant:

1. Könnte ein zu kurzer Abstand die Wirksamkeit des Lebendimpfstoffs beeinträchtigen, da die postinfektiös in hohem Maße vorhandenen Antikörper möglicherweise die Replikation der attenuierten Impfviren verhindern und dadurch die antivirale Immunantwort reduzieren?
2. Muss bei einem zu kurzen Abstand eine erhöhte Reaktogenität des Impfstoffs infolge der vorbestehenden postinfektiösen Immunantwort befürchtet werden?

In den Zulassungsstudien zu Qdenga wurden diese Fragen nicht systematisch evaluiert. In einer Arbeit zum Dengue-Impfstoff Dengvaxia wird diskutiert, dass die Immunantworten auf eine Wildtypinfek-

tion keinen Einfluss auf die Reaktogenität des Impfstoffs haben sollten, aber nach einer Infektion eine „Refraktärzeit mit verminderter Wirksamkeit [des Impfstoffs] resultieren könnte“.<sup>117</sup>

Um sowohl eine verminderte Wirksamkeit als auch eine erhöhte Reaktogenität zu vermeiden, erachtet die STIKO einen Abstand von 6 Monaten zwischen Infektion und Impfung als sinnvoll. Dies steht im Einklang mit den Empfehlungen der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zum Umgang mit dem Dengue-Impfstoff Dengvaxia.<sup>118</sup> Da davon ausgegangen werden kann, dass eine Wildtypinfektion meist eine mindestens 6-monatige Kreuzprotektion zu den 3 anderen Serotypen hervorruft,<sup>8–11</sup> stellt der empfohlene einzuhaltende Abstand vermutlich kein Risiko für das Auftreten einer Zweitinfektion in diesem Zeitraum dar.

## 8. Serologische Diagnostik

### 8.1 Hinweise zur Bestimmung des Serostatus

Die meisten Testverfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen DENV wurden entwickelt und validiert, um akute oder kürzlich durchgemachte Infektionen zu diagnostizieren. Die serologische Diagnostik einer früher durchgemachten DENV-Infektion zur Bestimmung des Serostatus wird aufgrund der zunehmenden weltweiten Verbreitung von verschiedenen humanpathogenen Orthoflaviviren immer schwieriger.<sup>119</sup> Die Orthoflaviviren, zu denen neben dem DENV unter anderem auch das Tickborne encephalitis-(TBE-)Virus, das Japanische Enzephalitis-Virus und das Gelbfieber-Virus gehören, weisen eine genetische Verwandtschaft und strukturelle Ähnlichkeiten auf, wodurch z. B. IgG-Antikörper, die als Reaktion auf z. B. eine Gelbfieber-Infektion oder -Impfung gebildet werden, auch in serologischen DENV-Tests eine falsch positive Reaktivität hervorrufen können.<sup>119</sup> Serologische DENV-Tests mit einer höheren Spezifität, wie z. B. die Virusneutralisationstests oder Multiplextests, sind zwar etabliert, aber nicht für die Routinediagnostik breit verfügbar.

Daher ist insbesondere bei Personen aus nicht-endemischen Ländern ein reaktiver (positiver)

DENV-Antikörpernachweis kein ausreichender Nachweis der spezifischen Seropositivität für DENV. Auch ein nicht-reaktiver (negativer) DENV-Antikörpertest ist kein sicherer Nachweis für eine bisher nicht durchgemachte DENV-Infektion. Dafür müssten sowohl Grenzwerte für DENV-Antikörperkonzentrationen bekannt sein, unter denen kein erhöhtes Risiko für ein ADE besteht, als auch Testverfahren verfügbar sein, für die eine ausreichend hohe Sensitivität nachgewiesen wurde. Da dies gegenwärtig nicht gegeben ist, erscheint die Bestimmung des Serostatus zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

### 8.2 Hinweis zur Labordiagnostik nach Impfung

Bei geimpften Personen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten, die klinisch einer DENV-Infektion ähneln, s. genannte Symptome in Kapitel „7.5 Sicherheit des Impfstoffs Qdenga“. Da der Impfstoff Qdenga NS-1-Antigen enthält (Zielantigen des gebräuchlichen Antigentests gegen DENV), können bei geimpften Personen in den ersten Wochen nach Impfung die laborchemischen Untersuchungen daher positive Ergebnisse aufweisen (sowohl Nachweis von DENV-spezifischen IgG- und IgM-Antikörper, als auch positiver DENV-Antigentest auf NS-1-Antigen), ohne dass eine DENV-Wildtypinfektion vorliegt. Das Auftreten von Dengue-ähnlichen Symptomen nach Impfung (ggf. auch in Kombination mit positiven Ergebnissen bei der Laboruntersuchung) kann als „Impf-Dengue“ bezeichnet werden. Sofern mit großer Wahrscheinlichkeit die vorliegenden Symptome auf „Impf-Dengue“ zurückzuführen sind (Auftreten der Symptome 7–14 Tage nach Impfung, Wildvirus-Infektion unwahrscheinlich aufgrund fehlender Exposition gegenüber DENV), ist diese Symptomen- und Laborkonstellation nicht als Dengue zu werten. Eine Fallmeldung an das zuständige Gesundheitsamt ist im Falle von „Impf-Dengue“ nicht notwendig. Unabhängig davon ist gemäß § 6 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) der Verdacht einer über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung namentlich meldepflichtig.

## 9. Impfazzeptanz und Implementierbarkeit

Seit der Marktverfügbarkeit des Impfstoffs wird er in verschiedenen endemischen Ländern eingesetzt (Datenstand 23. August 2023: Indonesien, Brasilien, Argentinien, Thailand). Durch die Europäische Kommission wurde der Impfstoff am 8. Dezember 2022 für den europäischen Markt zugelassen. Die Empfehlungen für Reisende unterscheiden sich in den Ländern der EU: In Belgien empfiehlt der *Superior Health Council* die Impfung gegen Dengue mit Qdenga für Personen ab 4 Jahren, die über einen Zeitraum von >4 Wochen reisen oder häufige Kurzzeitreisen unternehmen und dabei alle der nachfolgend genannten Kriterien erfüllen: 1. Dengue durchgemacht (anamnestisch oder laborbestätigt), 2. Reise in ein Dengue-Endemiegebiet, 3. Erhalt von beiden Impfstoffdosen vor Abreise.<sup>120</sup>

In Schweden wird der Impfstoff nur Erwachsenen empfohlen, die in der Vergangenheit bereits eine DENV-Infektion gehabt haben. Bei Kindern im Alter von 4–16 Jahren kann er unabhängig von einer zuvor durchgemachten Infektion gegeben werden.<sup>121</sup>

### 9.1 Impfazzeptanz

Daten zur Akzeptanz des Impfstoffs in Endemieländern und/oder bei Reisenden aus Nicht-Endemieländern liegen nicht vor. Der postpandemische erneute Anstieg der Reisetätigkeit vor allem auch in Dengue-Endemiegebieten lässt vermuten, dass eine Impfprävention gegen Dengue von Reisenden angenommen würde, sofern sie keine wesentlichen Risiken birgt.

### 9.2 Implementierbarkeit

Die Impfserie besteht aus 2 Impfstoffdosen, die im Mindestabstand von 3 Monaten gegeben werden. Da eine Reiseimpfberatung nicht selten erst kurzfristig vor Reiseantritt erfolgt, ist somit ein Abschluss der Impfserie vor Reisebeginn in vielen Fällen nicht einzuhalten. Insbesondere für kurzfristig Reisende ist dieses Impfschema nicht praktikabel. Auch wenn Daten eine Wirksamkeit gegen DENV-Infektion nach 1 Impfstoffdosis bis zu 3 Monaten nach Impfung nachweisen, liegen derzeit keine Daten für einen Zeitraum jenseits von 3 Monaten vor. Eine Ausreise mit nur 1 Impfstoffdosis sollte insbesondere bei Dengue-Naiven nicht erfolgen.

Eine anamnestische Auskunft über eine labordiagnostisch gesicherte DENV-Infektion ist ausreichend zur Beurteilung einer vorangegangenen DENV-Infektion. Eine Untersuchung zur Erhebung des DENV-Serostatus vor Impfung ist nicht empfohlen, s. Kapitel „8.1 Hinweis zur Bestimmung des Serostatus“. Die Reiseimpfberatung sollte auch Aufklärung und ggf. Hinweise zu weiteren wichtigen Präventionsmaßnahmen beinhalten, wie z. B. adäquater Mückenschutz, durch den sich Reisende auch vor anderen über Stechmücken übertragbaren Erkrankungen schützen können.

## 10. Fazit

Die vorliegenden klinischen Wirksamkeitsdaten zeigen, dass der Impfstoff im 1. Jahr wirksam VCD verhindern kann, wobei die Wirksamkeit bei Personen, die in der Vergangenheit eine DENV-Infektion durchgemacht hatten, höher ist als bei Dengue-naiven Personen, zu denen vermutlich der größere Teil der Reisenden aus Deutschland zählt (VE gegen VCD im 1. Jahr nach Impfung 82,2 % versus 74,9 %). Die Impfstoffwirksamkeit nimmt mit der Zeit in beiden Personengruppen ab, wobei die Abnahme in den Studien bei den seronegativen Personen stärker ausfiel (VE gegen VCD im 2. Jahr nach Impfung: 60,3 % versus 45,3 %).

Bei Betrachtung der serotypenspezifischen Schutzraten gegen VCD zeigt sich ein heterogenes Wirksamkeitsmuster: Aufgrund des strukturellen Aufbaus des Impfstoffs mit einem DENV-2-Rückgrat zeigt sich die höchste Wirksamkeit gegen DENV-2-induzierte VCD (97,7 % im 1. Jahr nach Impfung). Die Wirksamkeit gegen die anderen DENV-Serotypen ist niedriger: Die VE im 1. Jahr nach Impfung beträgt gegen DENV-2 73,7 %, gegen DENV-3 62,6 %. Die Wirksamkeit gegen DENV-4 konnte aufgrund der wenigen, durch DENV-4-induzierten VCD-Fälle in den Zulassungsstudien nicht nachgewiesen werden.

Ein Schutz gegen schweres Dengue konnte in den Zulassungsstudien aufgrund der wenigen auftretenden Fälle von schwerem Dengue nicht nachgewiesen werden.

Gerade im Hinblick auf die Erfahrungen mit dem nur für Endemieländer zugelassenen Dengue-Impfstoff Dengvaxia (Sanofi) sollte die Anforderung für zukünftige Dengue-Impfstoffe sein, dass eine Wirksamkeit gegen alle 4 Serotypen sowohl bei Personen mit früherer DENV-Infektion als auch bei Dengue-Naiven besteht. Insbesondere für die letztere Personengruppe kann dies für Qdenga nicht bestätigt werden. Die weiten, bis ins Negative reichenden KI lassen keine eindeutige Interpretation zu. Neben einer Schutzfunktion könnte der Impfstoff auch das Risiko in sich bergen, dass nach dem DENV-Erstkontakt durch die Impfung bei einem DENV-Zweitkontakt (z. B. Infektion bei einer späteren Reise) eine Erkrankung mit schwerem Verlauf ausgelöst werden kann.

Hinsichtlich der Sicherheit konnten in den bisherigen Studien keine Signale für ein Sicherheitsrisiko festgestellt werden.

Der Großteil der verfügbaren Daten wurde in einer umfangreichen Studie bei 4–16 Jahre alten Kindern und Adoleszenten in Endemieländern erhoben, von denen ca. 2/3 bei Studieneinschluss Antikörper gegen DENV im Serum aufwiesen. Die Übertragbarkeit der Daten auf Erwachsene in Nicht-Endemieländern ist nur anhand von Immunogenitätsparametern möglich, wobei hier der fehlende Antikörpergrenzwert für Schutz die Übertragbarkeit einschränkt.

Laut Takeda sind erste *Post-Marketing*-Studien in Endemieländern geplant. Deren Ergebnisse sowie die Resultate aus den Studien zur Auffrischimpfung wird die STIKO im Hinblick auf eine mögliche Änderung der Impfpfempfehlung jeweils nach deren Veröffentlichung diskutieren.

Die Synthese der von der STIKO-DTG-AG und STIKO beurteilten Evidenz, findet sich in den *Evidence-to-Decision*-Tabellen im [Anhang](#).

### 10.1 Impfpfempfehlung für Reisende mit Z. n. labordiagnostisch gesicherter DENV-Infektion

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen Dengue mit dem Impfstoff Qdenga als Reiseimpfung (R) Personen, die anamnestic eine labordiagnostisch gesicherte DENV-Infektion durchgemacht haben

und in ein Dengue-Endemiegebiet reisen und dort ein erhöhtes Expositionsrisiko haben (z. B. längerer Aufenthalt, aktuelles Ausbruchsgeschehen). Vor Ausreise sollte eine vollständige Impfschere durchgeführt werden (d. h. 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 3 Monaten).

Mit einer labordiagnostisch gesicherten DENV-Infektion in der Anamnese ist gemeint, dass der Nachweis über die in der Vergangenheit durchgeführte Labordiagnostik nicht zwingend vorgelegt werden muss. Eine berichtete Dengue-typische Symptomatik bei oder nach einem früheren Aufenthalt in einem Dengue-Endemieland ist ohne eine labordiagnostische Sicherung zum Zeitpunkt der damaligen akuten Symptomatik aufgrund der vielfältigen Differentialdiagnosen allerdings nicht ausreichend. Eine Labordiagnostik für eine zurückliegende DENV-Infektion wird, wie in Abschnitt „8.1 Hinweise zur Bestimmung des Serostatus“ begründet, nicht empfohlen.

Der Impfstoff ist zugelassen ab dem Alter  $\geq 4$  Jahren, wobei für die Altersgruppe  $> 60$  Jahre derzeit keine Daten zur Effektivität, Immunogenität und Sicherheit vorliegen. Die STIKO geht davon aus, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis auch in der Altersgruppe  $> 60$  Jahre für Personen mit zurückliegender DENV-Infektion positiv ausfällt.

### 10.2 Impfpfempfehlung für Reisende ohne vorherige DENV-Infektion

Die Datenlage für Personen, die in der Vergangenheit keine DENV-Infektion durchgemacht haben („Dengue-Naive“), ist derzeit sehr limitiert. Daher spricht die STIKO derzeit keine allgemeine Impfpfempfehlung für Dengue-Naive aus. Wenn nach eingehender ärztlicher Beratung eine Impfung bei Dengue-Naiven entsprechend der Zulassung individuell erwogen wird, sollte die zu impfende Person dahingehend aufgeklärt werden, dass das Risiko einer Infektionsverstärkung bei einer nachfolgenden Infektion (z. B. bei der nächsten Reise) nicht ausgeschlossen werden kann. Die derzeit verfügbaren Daten konnten bei Dengue-naiven Personen nach Impfung keinen Schutz vor DENV-3- und -4-assoziierten Erkrankungen belegen. Falls dennoch die Entscheidung zu einer Impfung positiv ausfallen sollte, ist vor Ausreise eine vollständige Impfschere



durchzuführen (d. h. 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 3 Monaten).

Eine serologische Diagnostik zur Erhebung des Serostatus ist nicht empfohlen (siehe „8.1 Hinweis zur Bestimmung des Serostatus“).

### 10.3 Impfpfhlung für die beruflich indizierte Impfung gegen Dengue

Personen, die anamnestisch eine **labordiagnostisch gesicherte DENV-Infektion** durchgemacht haben und die außerhalb von Endemiegebieten gezielte Tätigkeiten mit Dengue-Viren ausüben (z. B. in Forschungseinrichtungen oder diagnostischen Laboren), sollten eine vollständige Impfsreihe (d. h. 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 3 Monaten) als beruflich indizierte Impfung (B) erhalten.

### 10.4 Hinweise für besondere Personengruppen (Personen mit Immundefizienz, Schwangere, Stillende)

Der Impfstoff ist **kontraindiziert** bei Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, Schwangeren und Stillenden.

### 10.5 Hinweis zu Auffrischimpfungen

Zum jetzigen Zeitpunkt kann keine Aussage über die Notwendigkeit bzw. den Zeitpunkt einer **Auffrischimpfung** getroffen werden. Entsprechende Studien sind noch nicht abgeschlossen. Sobald hier Ergebnisse vorliegen, wird sich die STIKO-DTG-AG damit befassen und eruieren, ob dies zu einer Änderung oder Erweiterung der Impfpfhlung führt.

## Literatur

- 1 WHO. Dengue and severe dengue 2023 [updated 17.03.2023; cited 2023 20.05.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- 2 Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015;385(9966):453-65.
- 3 Robert Koch Institute. Auswirkungen des Klimawandels auf Infektionskrankheiten und antimikrobielle Resistenzen – Teil 1 des Sachstandsberichts Klimawandel und Gesundheit 2023 2023 [cited 2023 05.09.2023]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/J/Health-Monit\\_2023\\_S3\\_Sachstandsbericht\\_Klimawandel\\_Gesundheit\\_Teil1.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/J/Health-Monit_2023_S3_Sachstandsbericht_Klimawandel_Gesundheit_Teil1.html).
- 4 Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393(10169):350-63.
- 5 Saez-Llorens X, Biswal S, Borja-Tabora C, Fernando L, Liu M, Wallace D, et al. Effect of the Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 on Sequential Episodes of Symptomatic Dengue. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(4):722-6.
- 6 Forshey BM, Stoddard ST, Morrison AC. Dengue Viruses and Lifelong Immunity: Reevaluating the Conventional Wisdom. *J Infect Dis*. 2016;214(7):979-81.
- 7 Waggoner JJ, Balmaseda A, Gresh L, Sahoo MK, Montoya M, Wang C, et al. Homotypic Dengue Virus Reinfections in Nicaraguan Children. *J Infect Dis*. 2016;214(7):986-93.
- 8 Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DA, Nisalak A, Green S, Libraty DH, et al. A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis*. 2014;209(3):360-8.

- 9 Olkowski S, Forshey BM, Morrison AC, Rocha C, Vilcarrromero S, Halsey ES, et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis.* 2013;208(6):1026-33.
- 10 Endy TP, Anderson KB, Nisalak A, Yoon IK, Green S, Rothman AL, et al. Determinants of inapparent and symptomatic dengue infection in a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(3):e975.
- 11 Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2357.
- 12 Sabin AB. Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg.* 1952;1(1):30-50.
- 13 Snow GE, Haaland B, Ooi EE, Gubler DJ. Review article: Research on dengue during World War II revisited. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(6):1203-17.
- 14 SAGE. Background paper on dengue vaccines 2016 [Available from: [https://terrance.who.int/media-centre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_Apr2016/10\\_session\\_dengue/Apr2016\\_session10\\_dengue\\_vaccines.pdf](https://terrance.who.int/media-centre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Apr2016/10_session_dengue/Apr2016_session10_dengue_vaccines.pdf)].
- 15 Flasche S, Jit M, Rodriguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K, et al. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002181.
- 16 Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med.* 2018;379(4):327-40.
- 17 European Medicines Agency (EMA). Qdenga 2022 [updated 16.12.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>].
- 18 Postler TS, Beer M, Blitvich BJ, Bukh J, de Lamballerie X, Drexler JF, et al. Renaming of the genus *Flavivirus* to *Orthoflavivirus* and extension of binomial species names within the family *Flaviviridae*. *Arch Virol.* 2023;168(9):224.
- 19 Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(4):376-96.
- 20 Lisova O, Belkadi L, Bedouelle H. Direct and indirect interactions in the recognition between a cross-neutralizing antibody and the four serotypes of dengue virus. *J Mol Recognit.* 2014;27(4):205-14.
- 21 Lee C, Jang EJ, Kwon D, Choi H, Park JW, Bae GR. Laboratory-acquired dengue virus infection by needlestick injury: a case report, South Korea, 2014. *Ann Occup Environ Med.* 2016;28:16.
- 22 Britton S, van den Hurk AF, Simmons RJ, Pyke AT, Northill JA, McCarthy J, McCormack J. Laboratory-acquired dengue virus infection – a case report. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(11):e1324.
- 23 Sharp TM, Fisher TG, Long K, Coulson G, Medina FA, Herzig C, et al. Laboratory-Acquired Dengue Virus Infection, United States, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1534-7.
- 24 Chen LH, Wilson ME. Update on non-vector transmission of dengue: relevant studies with Zika and other flaviviruses. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2016;2:15.
- 25 Wilder-Smith A. Can dengue virus be sexually transmitted? *J Travel Med.* 2019;26(3).
- 26 Rakotonirina A, Pol M, Raharimalala FN, Ballan V, Kainiu M, Boyer S, et al. MALDI-TOF MS: An effective tool for a global surveillance of dengue vector species. *PLoS One.* 2022;17(10):e0276488.
- 27 Calvez E, Pocquet N, Malau A, Kilama S, Taugamo A, Labrousse D, et al. Assessing entomological risk factors for arboviral disease transmission in the French Territory of the Wallis and Futuna Islands. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(5):e0008250.
- 28 Bhatia R, Dash AP, Sunyoto T. Changing epidemiology of dengue in South-East Asia. *WHO South East Asia J Public Health.* 2013;2(1):23-7.
- 29 ECDC. Increasing risk of mosquito-borne diseases in EU/EEA following spread of *Aedes* species 2023 [updated 22.06.2023. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increasing-risk-mosquito-borne-diseases-eueea-following-spread-aedes-species>].
- 30 Braack L, Gouveia de Almeida AP, Cornel AJ, Swanepoel R, de Jager C. Mosquito-borne arbo-

- viruses of African origin: review of key viruses and vectors. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):29.
- 31 Chan M, Johansson MA. The incubation periods of Dengue viruses. *PLoS One*. 2012;7(11):e50972.
- 32 Nguyet MN, Duong TH, Trung VT, Nguyen TH, Tran CN, Long VT, et al. Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9072-7.
- 33 Mulik V, Dad N, Buhmaid S. Dengue in pregnancy: Review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:205-10.
- 34 Basurko C, Matheus S, Hilderal H, Everhard S, Restrepo M, Cuadro-Alvarez E, et al. Estimating the Risk of Vertical Transmission of Dengue: A Prospective Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(6):1826-32.
- 35 Alexander LW, Ben-Shachar R, Katzelnick LC, Kuan G, Balmaseda A, Harris E, Boots M. Boosting can explain patterns of fluctuations of ratios of inapparent to symptomatic dengue virus infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(14).
- 36 Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *J Travel Med*. 2019;26(7).
- 37 WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – new edition 2009 [20.05.2023]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- 38 Martina BE. Dengue pathogenesis: a disease driven by the host response. *Sci Prog*. 2014;97(Pt 3):197-214.
- 39 CDC. Clinical Considerations for Dengue Virus Infection 2023 [updated 30.08.2022. Available from: <https://emergency.cdc.gov/newsletters/coca/083022.htm>.
- 40 WHO. Dengue and severe dengue 2019 [updated 24.10.201928.08.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/dengue-and-severe-dengue>.
- 41 Osman S, Preet R. Dengue, chikungunya and Zika in GeoSentinel surveillance of international travellers: a literature review from 1995 to 2020. *J Travel Med*. 2020;27(8).
- 42 Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, Hung NT, Thuy TT, Lien le B, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(1):127-34.
- 43 Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SD, Dissanayake H, et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infect Dis*. 2016;16:319.
- 44 Wichmann D, Kularatne S, Ehrhardt S, Wijesinghe S, Brattig NW, Abel W, Burchard GD. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009;40(4):727-30.
- 45 Farrukh AM, Ganipineni VDP, Jindal U, Chaudhary A, Puar RK, Ghazarian K, et al. Unveiling the Dual Threat: Myocarditis in the Spectrum of Dengue Fever. *Curr Probl Cardiol*. 2023:102029.
- 46 Yip VC, Sanjay S, Koh YT. Ophthalmic complications of dengue Fever: a systematic review. *Ophthalmol Ther*. 2012;1(1):2.
- 47 Xie Cen A, Ng AWW, Rojas-Carabali W, Cifuentes-Gonzalez C, de-la-Torre A, Mahendradas P, Agrawal R. Dengue Uveitis – A Major Review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023:1-14.
- 48 Trivedi S, Chakravarty A. Neurological Complications of Dengue Fever. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(8):515-29.
- 49 Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):906-19.
- 50 Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267186.
- 51 Mizumoto K, Ejima K, Yamamoto T, Nishiura H. On the risk of severe dengue during secondary infection: a systematic review coupled with mathematical modeling. *J Vector Borne Dis*. 2014;51(3):153-64.
- 52 Halstead SB, Mahalingam S, Marovich MA, Ubol S, Mosser DM. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(10):712-22.

- 53 Halstead SB. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. *Adv Virus Res.* 2003;60:421-67.
- 54 Reich NG, Shrestha S, King AA, Rohani P, Lessler J, Kalayanarooj S, et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface.* 2013;10(86):20130414.
- 55 Tam DT, Ngoc TV, Tien NT, Kieu NT, Thuy TT, Thanh LT, et al. Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in Vietnamese patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1216-24.
- 56 Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, Low JG, Oh HM, Wei Y, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial. *Lancet.* 2017;389(10079):1611-8.
- 57 CDC. Dengue Map 2023 [05.09.2023]. Available from: <https://www.healthmap.org/dengue/en/>.
- 58 Cochet A, Calba C, Jourdain F, Grard G, Durand GA, Guinard A, et al. Autochthonous dengue in mainland France, 2022: geographical extension and incidence increase. *Euro Surveill.* 2022;27(44).
- 59 The European Climate Adaptation Platform Climate-ADAPT. Dengue 2023 [updated April 2023 21.05.2023]. Available from: <https://climate-adapt.eea.europa.eu/en/observatory/evidence/health-effects/vector-borne-diseases/dengue-factsheet>.
- 60 CDC. Dengue in the US States and Territories 2022 [21.05.2023]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/in-the-us.html>.
- 61 Sanchez-Vegas C, Hamer DH, Chen LH, Wilson ME, Benoit C, Hunsperger E, 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(6):352-60.
- 62 Lozano-Fuentes S, Hayden MH, Welsh-Rodriguez C, Ochoa-Martinez C, Tapia-Santos B, Kobylinski KC, et al. The dengue virus mosquito vector *Aedes aegypti* at high elevation in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(5):902-9.
- 63 Mercier A, Obadia T, Carraretto D, Velo E, Gabiane G, Bino S, et al. Impact of temperature on dengue and chikungunya transmission by the mosquito *Aedes albopictus*. *Sci Rep.* 2022;12(1):6973.
- 64 Tempraserttrudee S, Thanachartwet V, Desakorn V, Keatkla J, Chantratita W, Kiertiburanakul S. A Multi-center Study of Clinical Presentations and Predictive Factors for Severe Manifestation of Dengue in Adults. *Jpn J Infect Dis.* 2018;71(3):239-43.
- 65 Thanachartwet V, Oer-Areemit N, Chamnanchanunt S, Sahassananda D, Jittmittraphap A, Suwannakudt P, et al. Identification of clinical factors associated with severe dengue among Thai adults: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:420.
- 66 Limkittikul K, Brett J, L'Azou M. Epidemiological trends of dengue disease in Thailand (2000–2011): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(11):e3241.
- 67 Tantawichien T. Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever in Adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2015;46 Suppl 1:79-98.
- 68 Tantawichien T. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adolescents and adults. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32 Suppl 1(s1):22-7.
- 69 Guzman MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis.* 2002;6(2):118-24.
- 70 Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanarooj S, Yacoub S, 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(7):1014-26.
- 71 Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(1):123.
- 72 Chiu YY, Lin CY, Yu LS, Wang WH, Huang CH, Chen YH. The association of obesity and dengue severity in hospitalized adult patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(2):267-73.
- 73 Maneerattanasak S, Suwanbamrung C. Impact of Nutritional Status on the Severity of Dengue Infection Among Pediatric Patients in Southern Thailand. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):e410-e6.

- 74 Trang NTH, Long NP, Hue TTM, Hung LP, Trung TD, Dinh DN, et al. Association between nutritional status and dengue infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16:172.
- 75 Kariyawasam S, Senanayake H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(11):767-75.
- 76 Brar R, Sikka P, Suri V, Singh MP, Suri V, Mohindra R, Biswal M. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(1):91-100.
- 77 Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, Buekens P. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(2):107-18.
- 78 Paixao ES, Teixeira MG, Costa M, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):857-65.
- 79 Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;38(2):411-9.
- 80 WHO. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Weekly Epidemiological Record.* 2018;93:457-76.
- 81 Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8):e1760.
- 82 Cattarino L, Rodriguez-Barraquer I, Imai N, Cummings DAT, Ferguson NM. Mapping global variation in dengue transmission intensity. *Sci Transl Med.* 2020;12(528).
- 83 ECDC. Dengue worldwide overview 2023 [updated 19.06.2023]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>.
- 84 Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504-7.
- 85 CDC. About Dengue: What You Need to Know 2023 [updated April 13, 2023]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/about/index.html>.
- 86 ECDC. Communicable Disease Threats Report – Week 44, 30–5 November 2022 2022 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-WCP-0044.pdf>].
- 87 L’Azou M, Moureau A, Sarti E, Nealon J, Zambrano B, Wartel TA, et al. Symptomatic Dengue in Children in 10 Asian and Latin American Countries. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1155-66.
- 88 Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol.* 2019;4(9):1508-15.
- 89 Olivero RM, Hamer DH, MacLeod WB, Benoit CM, Sanchez-Vegas C, Jentes ES, et al. Dengue Virus Seroconversion in Travelers to Dengue-Endemic Areas. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(5):1130-6.
- 90 Leder K, Mutsch M, Schlagenhauf P, Luxemburger C, Torresi J. Seroepidemiology of dengue in travelers: a paired sera analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(4):210-3.
- 91 Overbosch FW, Schinkel J, Stolte IG, Prins M, Sonder GJB. Dengue virus infection among long-term travelers from the Netherlands: A prospective study, 2008-2011. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192193.
- 92 Robert Koch Institute. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten 2022 [updated September 202121.05.2023]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch_node.html).
- 93 Huits R, Schwartz E. Fatal outcomes of imported dengue fever in adult travelers from non-endemic areas are associated with primary infections. *J Travel Med.* 2021;28(5).
- 94 Ujiie M. Deaths due to dengue in Japanese travelers. *J Travel Med.* 2021;28(5).
- 95 Schmidt-Chanasit J, Tenner-Racz K, Poppert D, Emmerich P, Frank C, Dinges C, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever imported into Germany. *Infection.* 2012;40(4):441-3.



- 96 Hou J, Ye W, Chen J. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines. *Front Immunol.* 2022;13:840104.
- 97 Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquilin-Rivera IDS, Oh HML, Raanan M, Sariol CA, et al. Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Children and Adults in Dengue-Endemic Regions: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *Journal of Infectious Diseases.* 2016;213(10):1562-72.
- 98 Dietrich EA, Ong YT, Stovall JL, Dean H, Huang CY. Limited Transmission Potential of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate by *Aedes albopictus*. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97(5):1423-7.
- 99 Foucambert P, Esbrand FD, Zafar S, Panthangi V, Cyril Kurupp AR, Raju A, et al. Efficacy of Dengue Vaccines in the Prevention of Severe Dengue in Children: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(9):e28916.
- 100 Kautsar A, Postma MJ, Suwantika AA. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials: Efficacy, Immunogenicity, and Safety of DenvaxVaccine. *ISPOR Europe 2022; Vienna 2022.*
- 101 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
- 102 Tricou V, Essink B, Ervin JE, Turner M, Escudero I, Rauscher M, et al. Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: A phase 3 randomized, controlled study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(3):e0011124.
- 103 European Medicines Agency (EMA). Assessment report – Qdenga 2022 [updated 13 October 2022]. Procedure No. EMEA/H/C/005155/0000: [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qdenga-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qdenga-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
- 104 Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):107-17.
- 105 Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, 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;395(10234):1434-43.
- 106 Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, Kilbury J, Raanan M, Borkowski A, et al. Long-term Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Children and Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *Journal of Infectious Diseases.* 2022;225(9):1513-20.
- 107 Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2009-19.
- 108 Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10234):1423-33.
- 109 López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination. *Journal of Infectious Diseases.* 2022;225(9):1521-32.
- 110 Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Tuboi S, Garbes P, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2017;17(6):615-25.
- 111 Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2–17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(2):162-70.
- 112 Tricou V, Eyre S, Ramjee M, Collini P, Mojares Z, Loeliger E, et al. A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country. *Vaccine.* 2023.

- 113 Biswal S, Mendez Galvan JF, Macias Parra M, Galan-Herrera JF, Carrascal Rodriguez MB, Rodriguez Bueno EP, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e67.
- 114 LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, Medina EL, Moreira ED, Jr., Nordio F, et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines*. 2023;8(1):75.
- 115 Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DGe. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 63*: Cochrane; 2022.
- 116 Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: a new Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022.
- 117 Guy B, Ooi EE, Ramos-Castaneda J, Thomas SJ. When Can One Vaccinate with a Live Vaccine after Wild-Type Dengue Infection? *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2).
- 118 CDC. Vaccine Schedule & Dosing 2021 [updated December 16, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/vaccine/hcp/schedule-dosing.html#:~:text=Vaccine%20Administration%20After%20Dengue%20Virus>.
- 119 Kasbergen LMR, Nieuwenhuijse DF, de Bruin E, Sikkema RS, Koopmans MPG. The increasing complexity of arbovirus serology: An in-depth systematic review on cross-reactivity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(9):e0011651.
- 120 Superior Health Council B. Vaccination against dengue 2023 [28.08.2023]. Available from: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/20230427\\_shc\\_9739\\_dengue\\_vaccination\\_vweb.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20230427_shc_9739_dengue_vaccination_vweb.pdf).
- 121 Angelin M, Sjolín J, Kahn F, Ljunghill Hedberg A, Rosdahl A, Skorup P, et al. Qdenga(R) – A promising dengue fever vaccine; can it be recommended to non-immune travelers? *Travel Med Infect Dis*. 2023;54:102598.

---

## Autorinnen und Autoren

Dengue-Arbeitsgruppe Reiseimpfungen der Ständigen Impfkommission (STIKO):

<sup>a)</sup> Dr. Kerstin Kling | <sup>a)</sup> Dr. Wiebe Külper-Schiek | <sup>b)</sup> Prof. Jonas Schmidt-Chanasit | <sup>a)</sup> Dr. Jan Stratil | <sup>c)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan | <sup>d)</sup> Prof. Michael Ramharter | <sup>e)</sup> Dr. Burkhard Rieke | <sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann | <sup>c)</sup> Prof. Dr. Gerd Burchard

- <sup>a)</sup> Robert Koch-Institut, Abteilung 3 Infektionsepidemiologie, Fachgebiet 33 Impfprävention  
<sup>b)</sup> Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Abteilung für Arbovirologie und Entomologie; Mitglied der DTG  
<sup>c)</sup> Mitglied der STIKO  
<sup>d)</sup> Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin & 1. medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Mitglied der DTG  
<sup>e)</sup> Tropen- und Reisemedizinische Praxis, Düsseldorf; Mitglied der DTG

**Korrespondenz:** [klings@rki.de](mailto:klings@rki.de)

---

## Vorgeschlagene Zitierweise

Kling K, Külper-Schiek W, Schmidt-Chanasit J, Stratil J, Bogdan C, Ramharter M, Rieke B, Wichmann O, Burchard G: STIKO-Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Impfung gegen Dengue mit dem Impfstoff Qdenga

*Epid Bull* 2023;48:3-43 | DOI 10.25646/11784

---

## Interessenkonflikt

Jonas Schmidt-Chanasit: Es können mit Takeda, GSK, Sanofi, Roche, DiaSorin, Euroimmun, Sonic Healthcare und BASF potenzielle Interessenskonflikte bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Teilhabe, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben oder ergeben haben.

Alle anderen AutorInnen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.