

VAX INFO MAGAZINE

INHOUD Vax Info nr 80 - mei 2018

- 1 - HGR : Advies opvolging en preventie van rabiës
- 2 - Rabiës : ITG enige centrum voor post-expositie-profylaxe (PEP)
- 3 - Hepatitis B : Screening van zwangere vrouwen
- 4 - Zona : Verhoogt vaccinatie van kinderen tegen varicella de kans op zona bij volwassenen ?
- 5 - Dengue : De ontwikkeling van vaccins

1 - HOGE GEZONDHEIDSRAAD (HGR)

Advies opvolging en preventie van rabiës

De Hoge Gezondheidsraad heeft aanbevelingen gepubliceerd voor de opvolging van de incidentie van rabiës en inzake maatregelen om overdracht naar de mens te voorkomen.

De epidemiologie van rabiës bij de mens en bij dieren is goed bekend en wordt gevolgd door de bevoegde Belgische wetenschappelijke en gezondheidsinstellingen.

Epidemiologie

België is vrij van het klassieke rabiësvirus sinds 2001. De laatste 'inheemse' gevallen dateren van het eind van de jaren negentig (een vos in 1998, een rund in 1999). Sinds verschillende decennia is er in België geen enkel geval van rabiës bij de mens opgetekend. Het gevaar bestaat echter wel dat mensen het rabiësvirus tijdens reizen in endemische gebieden (Afrika, Azië enz.) oplopen.

In België worden er slechts uiterst zelden gevallen in de dierenpopulatie vastgesteld. De waargenomen klinische gevallen zijn uitsluitend toe te schrijven aan de illegale invoer van besmette dieren vanuit gebieden waar het rabiësvirus circuleert. De illegale invoer van dieren (die de ziekte mogelijk in incubatie hebben) uit endemische zones (voornamelijk Noord-Afrika) vormt het grootste risico. Daarom voert Spanje momenteel een proactieve strijd om de illegale invoer van dieren via ferry's vanuit Marokko tegen te gaan (bv. door het inzetten van een hond die correct getraind en gespecialiseerd is in het opsporen van in voertuigen verstopte dieren).

Het FAVV heeft een reeks procedures en middelen ontwikkeld om dit risico te voorkomen; gevallen van verdachte invoer van honden of katten (o.a. ontbrekende of vervalste paspoorten, te vroeg uitgevoerde rabiësvaccinatie, onjuiste identificatie, enz.) moeten in elk geval worden gemeld aan het FAVV.

Het risico op rabiës als gevolg van de intensieve (en vaak frauduleuze) handel in pups uit bepaalde Oost-Europese landen is miniem omdat deze dieren meestal worden 'geproduceerd' en gefokt in een gesloten omgeving zonder contact met de buitenwereld, waardoor de kans om in aanraking te komen met dragers van het virus klein is.

Vleermuizen

In Europa komen er slechts heel zelden gevallen voor van overdracht van de vleermuizenvirussen EBLV-1 en EBLV-2 (European Bat Lyssavirus) naar andere soorten, de mens inbegrepen (een tiental gedocumenteerde gevallen in de afgelopen 30 of 40 jaar).

De Belgische vleermuizenpopulatie bestaat vooral uit dwergvleermuizen (90-95%) die geen reservoir zijn van EBLV. De laatvliegers, die potentieel dragers zijn van het EBLV-1, zijn verspreid over het hele land. Op basis van de twee recente gevallen van rabiës bij laatvliegers in de provincie Luxemburg in 2016 en in 2017 (Promed) is het

niet mogelijk om in België conclusies te trekken over het voorkomen van EBLV-1 bij laatvliegers en *Myotis* vleermuizen en over het risico op humane besmetting via deze vleermuispopulaties. Wel staat vast dat EBLV-1 voorkomt bij *Eptesicus serotinus* vleermuizen in de provincie Luxemburg. Het is niet bekend dat het om een tijdelijk, stabiel of toenemend probleem gaat. Ook is niet bekend of de verspreiding van het virus beperkt is tot de provincie Luxemburg.

Voor het voortbestaan van de vleermuispopulaties is het belangrijk om het reële risico niet te overdrijven. De HGR raadt wel aan om een aan de Belgische situatie aangepaste informatie te verspreiden bij specifieke doelgroepen (instellingen voor natuurbescherming en -behoud, revalidatiecentra, verenigingen voor de bescherming van vleermuizen die evenementen zoals de Nacht van de vleermuis organiseren, enz.). Er moet een bewustmakingsboodschap zoals "raak geen vleermuizen of vleermuiskadavers aan" worden verspreid. Als het aanraken van een kadaver onvermijdelijk is (bv. voor de plaatselijke veiligheid) zijn aangepaste handschoenen (d.w.z. dik en sterk genoeg om ook te beschermen tegen vleermuisbeten) absoluut noodzakelijk. Om een beter inzicht te verwerven in de epidemiologische situatie in België is het wenselijk om snel contact op te nemen met de bevoegde overheden om het kadaver van de vleermuis aan het Nationaal Referentielaboratorium voor Rabiës (WIV) voor analyse te bezorgen.

Huisdieren

In de populatie van carnivore huisdieren in Europa zijn katten - gezien hun roofdiergedrag - gevoeliger voor een mogelijke EBLV besmetting tussen verschillende soorten dan honden (er werden 2 gevallen gemeld in Frankrijk). In België gebeurt de vaccinatie van dieren tegen het rabiësvirus op vrijwillige basis en is die vaccinatie enkel verplicht als de dieren het Belgische grondgebied binnenkomen of verlaten. Aanraden om katten te vaccineren die regelmatig in contact kunnen komen met vleermuizen (*Eptesicus serotinus* inbegrepen) valt te overwegen. Men kan hierbij denken aan huiskatten van mensen die in de zolder van hun woning of aanpalende gebouwen een kolonie van laatvliegers huisvesten. Van de andere betrokken carnivore huisdieren mag ook de fret niet worden vergeten.

Om het eventuele besmettingsrisico met EBLV voor de mens zo veel mogelijk te beperken, is het nodig om een efficiënte, systematische manier te bepalen om de dierenartsen te informeren over de evolutie van de situatie en hen eventueel zelfs aan te raden – zelfs als dit momenteel niet meer verplicht is (ten zuiden van Samber en Maas) – carnivore huisdieren te vaccineren.

Preventieve maatregelen inzake transmissie naar de mens

De belangrijke punten in verband met preventie zijn: vaccinatie, communicatie en de strijd tegen de illegale invoer van dieren vanuit endemische zones naar rabiësvrije zones (waartoe België behoort).

- De HGR raadt vaccinatie aan van mensen die rechtstreeks en herhaaldelijk in contact komen met huisdieren of wilde dieren, onder andere: FAVV-inspecteurs, studenten diergeneeskunde, dierenartsen, boswachters, terreinactoren die werken voor organismen voor de bescherming van vleermuizen, enz.
- Het verdient aanbeveling om bijzonder blootgestelde reizigers (wandelaars, fietsers, speleologen, enz.) en personen die tijdens een lange periode in hoogrisicogebieden moeten verblijven (Afrika, Zuid-Azië, sommige streken in Zuid- en Centraal-Amerika, enz.), te vaccineren.
(HGR fiche 8818 " Vaccinatie tegen rabiës ", 2013)
- Iemand die ooit werd gevaccineerd en toevallig in aanraking komt met een mogelijk geïnfecteerd dier (beten, krabben, direct contact van slijmvliezen met lichaamsvocht (speeksel) van het dier) moet enkel twee rappelinjecties krijgen (boostereffect).
- De HGR raadt de bevoegde autoriteiten aan om de communicatie (bewustmakingsboodschappen) naar bepaalde specifieke groepen zoals de verantwoordelijken van dierenparken, speleologieclubs, jeugdbewegingen, arbeiders die in ondergrondse groeves werken, dakdekkers, opruimers van huizen, enz. op te drijven. Preventieve vaccinatie van deze groepen heeft geen nut.

Bron: Hoge Gezondheidsraad. [Aanbevelingen voor de opvolging van de incidentie van rabiës en inzake maatregelen om overdracht op de mens te voorkomen](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_9432_25012018.pdf)
[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_9432_25012018.pdf].

Brussel: HGR; 2018. Advies nr. 9432.

2 - RABIËS

ITG enige centrum voor post-expositie-profylaxe (PEP)

Sinds juli 2017 is het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen (ITG) het enige centrum in België dat bevoegd is voor post-expositie-profylaxe (PEP) met immunoglobulines tegen rabiës bij patiënten die hieraan mogelijk werden blootgesteld.

De Belgische Federale Overheidsdienst Volksgezondheid heeft een nieuwe procedure uitgewerkt voor gezondheidswerkers, zodat ze optimaal kunnen reageren bij een mogelijk geval van rabiës. Die procedure is beschikbaar op de site van het ITG.

De basisbehandeling wijzigt niet: als een arts vermoedt dat zijn patiënt een risicocontact heeft gehad en mogelijk werd besmet met rabiës, moet hij eerst en vooral de wonde uitwassen met zeep en water. De wonde moet vervolgens worden verzorgd met een oplossing van joodpovidon. Nadien moet de patiënt aan de juiste risicocategorie worden toegewezen, zodat de noodzaak van rabiës-PEP met of zonder immunoglobulines kan worden bepaald.

Wat is er anders in de nieuwe procedure?

Voortaan is het ITG het enige centrum dat na blootstelling de profylaxe met immunoglobulines mag uitvoeren, in samenwerking met het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA), dat de voorraad immunoglobulines beheert. PEP zonder immunoglobulines mag nog steeds worden uitgevoerd door de reisklinieken of door de behandelende arts.

Bij vragen over de behandeling en de follow-up wordt het ITG ook het expertisecentrum voor rabiës in België. Als een arts vermoedt dat er mogelijk sprake is van rabiës bij een patiënt, kan hij dus advies inwinnen bij de experts van het ITG. Buiten de kantooruren en tijdens het weekend verzekeren artsen van het ITG en het UZA de wachtdienst Infectieziekten. Elke huisarts heeft een omzendbrief ontvangen in zijn e-health-box met daarin nuttige contactadressen.

Ter herinnering, rabiës is een aangifteplichtige ziekte. Als de patiënt verdachte symptomen ontwikkelt of als België de plaats van besmetting is, moet de behandelende arts onmiddellijk de medisch inspecteur belast met surveillance van infectieziekten op de hoogte brengen, zodat er ad-hoc-preventiemaatregelen worden genomen, zoals contact opnemen met het FAVV en het Nationaal Laboratorium voor Rabiës om het risico bij het dier te analyseren.

Algemene informatie

Kaart: www.who.int/ith [<http://www.who.int/ith>]
disease distribution maps

Rabiës of hondsdolheid is een ernstige acute ontsteking van de hersenen door het rabiësvirus. Rabiës kan bij dieren aanleiding geven tot een 'furieuze' vorm, waarbij de razernij op de voorgrond staat, maar kan ook aanleiding geven tot een 'paralytische' vorm, waarbij het aangetaste dier er slap, verlamd en meelijwekkend uitziet. Het strelen van makke dieren in het wild (o.a. apen in tempels, vossen) is daarom absoluut af te raden.

Rabiës is een groot probleem in heel wat ontwikkelingslanden. In de ontwikkelingslanden wordt de ziekte bij de mens meestal door (zwerf)honden overgebracht, maar ook door katten, apen en vleermuizen. Overdracht via vele andere warmbloedige diersoorten is echter ook mogelijk.

Eens er ziektesymptomen zijn, is er 100 procent zeker dodelijke afloop. Er bestaat geen behandeling.

Advies voor patiënten

Vermijd op reis om (tamme) wilde dieren, straatdieren en andere niet vertrouwde huisdieren te strelen.

Ook dode dieren mag men niet aanraken. Kinderen moeten extra in het oog worden gehouden.

Het is belangrijk dat iedere reiziger wordt gewezen op het reële risico en dat hij weet wat hij moet doen in het geval van een dierenbeet. Bij de gewone reiziger is het risico echter klein en is preventieve vaccinatie niet aanbevolen.

Vaccinatie

Het huidige vaccin (op humane cellen of celcultuur bereid) is veilig en heeft de gevaarlijke nevenwerkingen van vroegere vaccins (bereid op hersenen van schapen of geiten) niet meer. Het wordt gebruikt zowel voor preventieve vaccinatie als voor vaccinatie na blootstelling (post exposure profylaxie of PEP).

Preventieve vaccinatie geeft een gedeeltelijke bescherming. Het immuunsysteem wordt hierdoor namelijk 'geprimeerd' en is daardoor 'boostable', maar na iedere beet moet men opnieuw gevaccineerd worden. Het aantal vaccins is in dat geval minder dan wanneer men niet op voorhand gevaccineerd is en rabiës specifieke immunoglobulinen (RIG) zijn dan niet nodig. Het vaccin wordt in de bovenarmspier ingespoten, bij kinderen jonger dan 2 jaar in het anterolaterale deel van de dij.

1 - Preventieve vaccinatie (pre exposure profylaxie - PreP)

Vanaf mei 2018 geldt een nieuw schema voor preventieve vaccinatie (PrEP) met het rabiesvaccin (Rabipur of HDCV) in twee dosissen (in plaats van drie) op dag 0 en 7:

- ofwel een dubbele dosis (2 x 0,1 ml) intradermaal op een verschillende injectieplaats
- ofwel een enkele dosis (1 ml) intramusculair.

Voor last-minute reizigers kan een versneld schema toegepast worden:

- dubbele dosis (2 x 0,1 ml) intradermaal op dag 0 + een dubbele dosis (2 x 0,1 ml) intradermaal na terugkeer in het land;
- of een enkele dosis (1 ml) intramusculair op dag 0, en een tweede dosis (1 ml) IM na terugkeer in het land.

Volgende personen moeten overwogen om zich op voorhand te laten vaccineren tegen rabies:

- De klassieke risicogroepen, zoals dierenartsen, jagers, boswachters, veehandelaars, landbouwdeskundigen enz., maar ook archeologen en speleologen.
- Reizigers die een langdurige fietstocht ondernemen of veelvuldig joggen vormen risicogroepen die best steeds gevaccineerd worden.
- Personen die langere tijd in afgelegen landelijke ontwikkelingsgebieden zullen rondreizen of gaan wonen, en niet binnen de 24 uur over een (op celcultuur bereid) vaccin en binnen de 48 uur (of uiterlijk tot 7 dagen) over specifieke antirabiës-immunoglobulinen (RIG), "antiserum" kunnen beschikken.
- Ouders van kinderen die gaan wonen in een risicogebied, dienen – in functie van de lokale omstandigheden – ernstig te overwogen om hun kinderen preventief te laten vaccineren.

Eens men in het kader van reizigersgeneeskunde een volledige basisvaccinatie gekregen heeft, zijn verdere rappel-inentingen voor toeristen en expats niet nodig. Een controle van de antistoffenaanmaak is enkel nodig bij personen met verminderde afweer of onder behandeling met immuundeprimerende medicatie, en kan worden uitgevoerd door de Directie Besmettelijke en Overdraagbare Ziekten WIV/IPV (vanaf 10 dagen na de 3de injectie, best na 4-6 weken).

Voor personen die in het kader van hun beroep (vb. veearts, vleermuisonderzoeker) een verhoogd blootstellingsrisico hebben, gelden andere richtlijnen in het kader van de arbeidsgeneeskundige regelgeving. Het vaccin tegen rabiës kan met een voorschrift van elke arts vlot bekomen worden bij de apotheker (Rabipur (Novartis Pharma) & HDCV Merieux Rabiës Vaccin (Sanofi Pasteur MSD) zijn leverbaar aan officina's via de groothandel).

2 - Wat te doen na een beet ?

In geval van een beet op reis door een mogelijk besmet dier moet men meteen de wonde uitwassen met water en zeep (omdat het virus zeer gevoelig is voor detergenten) gedurende 15 minuten en vervolgens grondig ontsmetten met Iodium/Isobetadine of met ethanol 60-80 %. Men dient zo snel mogelijk een arts ter plaatse te raadplegen voor verdere verzorging (vaccinatie tegen tetanus, antibiotica en/of antivirale medicatie) en om vaccinatie te overwegen.

Vervolgens zal men beslissen of vaccineren tegen rabies (PEP) nodig is, al dan niet in combinatie met specifieke antirabiës-immunoglobulinen (RIG).

Gelet op de hoge mortaliteitsgraad die met rabiës gepaard gaat, is het aangeraden om bij elk vermoeden met betrekking tot de indicatiestelling en de behandeling en de verdere follow-up **het advies in te winnen bij experts van het ITG** (www.itg.be/E/contact [<http://www.itg.be/E/contact>]).

- Dit advies kan best telefonisch gebeuren (tijdens de werkuren) op het nummer: 03/247.66.66 of 03/247.64.05 of via mail: medsec@itg.be.
- Na de werkuren en tijdens het weekend dient men de spoedgevallendienst van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) te contacteren (waar artsen van ITG en UZA de wachtdienst Infectieziekten verzekeren) op 03/821 30 00.

Het probleem in ontwikkelingslanden ligt grotendeels in het feit dat men er soms enkel over minderwaardige vaccins (bereid op dierlijke hersenen) beschikt, en dat de juiste immunoglobulinen er niet voorradig zijn.

In geval van een verdachte beet kan men ook beslissen om onmiddellijk huiswaarts te keren, of kan men via de reisverzekering het juiste vaccin en immunoglobulinen proberen te bekomen.

De beslissing om wel of niet te vaccineren hangt af van:

- het land waarin men zich bevindt wanneer men werd gebeten (of het land waar het dier vandaan komt als het over importdieren gaat);
- welk dier (een vleermuis wordt altijd als hoog risico beschouwd);
- het type wonde;
- de voorgeschiedenis van de patiënt.

Nadien dient de patiënt aan de juiste risicocategorie worden toegewezen, zodat de noodzaak voor rabiës PEP met of zonder immunoglobulines kan worden bepaald. Deze procedure staat uitgebreid beschreven in een handleiding die men kan terugvinden op de [website van het ITG](http://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/ziekten-en-vaccinaties) [<http://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/ziekten-en-vaccinaties>].

A - Post exposure profylaxie (PEP) bij een voorheen ongevaccineerd persoon (geen PrEP):

Afhankelijk van de risicocategorie worden verschillende schema's toegepast.

- Schema met 4 vaccins op dag 0 (2x), dag 7 en dag 21, met een controle van de antistoffentiter 10 dagen na het beëindigen van het schema (dus vanaf dag 31).
- Schema met 5 vaccins op dag 0,3,7,14 en 28, met een controle van de antistoffentiter 10 dagen na het beëindigen van het schema (dus vanaf dag 38). Het schema met vijf vaccinaties wordt gecombineerd met specifieke antirabiës-immunoglobulinen (MARIG) 20 UI/kg, 'antiserum', in en rondom de wonde. Er bestaan dosissen van 2 ml (300 UI) en van 5 ml (750 UI). Het toedienen van deze specifieke immunoglobulinen heeft geen zin meer vanaf de achtste dag na het starten van de vaccinatie.

Indien er voldoende stijging is, is een bijkomende vaccinatie niet nodig.

B - Post exposure profylaxie (PEP) bij een vooraf gevaccineerd persoon (PrEP)

- 2 vaccins op dag 0 en dag 3, telkens 1 dosis, geen MARIG Niettegenstaande met klem aangeraden wordt om zo snel mogelijk en liefst binnen de 24 uur met PEP te starten na een verdachte blootstelling, kan men zelfs na een reis nog starten met inenten (vaccinatie én/of immunoglobulinen) omdat de incubatietijd meestal vrij lang is.

De aanvraag voor de volledige terugbetaling van de immunoglobulinen en het toedienen ervan kunnen enkel gebeuren door een arts verbonden aan het ITG. De toediening van PEP rabiësvaccin zonder immunoglobulinen kan uitgevoerd worden door elke reiskliniek of door de behandelende arts. De terugbetaling van het rabiësvaccin blijft ongewijzigd.

De werking van het Nationaal Referentiecentrum van het WIV voor de analyse van stalen van mens (vnl. bloed en of cerebrospinaal vocht) of dier (bloed en hersenen) met betrekking tot rabiës verandert niet.

(zie website www.wiv-isp.be/odobz-domti/nl/index7a57.html?page=test_rabiës [http://www.wiv-isp.be/odobz-domti/nl/index7a57.html?page=test_rabiës]).

Bron:

- ▶ www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf [<http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf>]
- ▶ [Post-expositie-profylaxe tegen rabiës](http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL.pdf) [http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL.pdf]

Vax Info 80 - einde van het artikel "Rabiës - ITG enige centrum voor post-expositie-profylaxe (PEP)s"

3 - HEPATITIS B

Screening van zwangere vrouwen

Op zijn Country Meeting in België in november 2017 pleitte de *Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB)* voor monitoring, evaluatie en versterking van de aanbevelingen in verband met de screening van zwangere vrouwen op hepatitis B met een HBsAg-test. Bij gebrek aan registratie is het momenteel niet duidelijk in welke mate die screening effectief gebeurt. De VHPB stelt onder meer voor om de screening als een kwaliteitscriterium voor ziekenhuizen op te nemen.

Transmissie van moeder op kind blijft een belangrijke oorzaak van chronische HBV-infecties. Uit gegevens van de ECDC blijkt dat 65 procent van de gevallen van chronische hepatitis B in 2015 in Europa een gevolg waren van perinatale transmissie. De seroprevalentie voor HBsAg bij zwangeren in België schommelt rond 0,7 procent. Uit cijfers van de ECDC blijkt dat de seroprevalentie in risicogroepen (bijv. migranten afkomstig uit hoog-endemische gebieden, intraveneus druggebruik, seksueel risicogedrag...) zes tot negen keer hoger ligt dan bij de doorsnee bevolking.

In het Europese actieplan over virale hepatitis vraagt de WHO dat tegen 2020 ofwel minstens 90 procent van de kinderen binnen 24 uur na de geboorte gevaccineerd worden tegen hepatitis B, ofwel dat minstens 90 procent van de zwangere vrouwen prenataal gescreend wordt op HBsAg én dat 95 procent van de kinderen van geïnfecteerde moeders bij de geboorte (binnen 24 uur) behandeld wordt met hepatitis B immunoglobulinen (HBIG) en gevaccineerd worden.

In ons land wordt de veralgemeende vaccinatie van pageborenen bij de geboorte niet aanbevolen. In de plaats daarvan adviseert de Hoge Gezondheidsraad (HGR) een prenatale screening naar HBsAg bij alle zwangere vrouwen. In andere richtlijnen van onder meer Domus Medica en het KCE wordt de HbsAg-test aangeraden indien de immuunstatus niet gekend of negatief is. Gelet op de veralgemeende vaccinatie tegen hepatitis B van zuigelingen en kinderen in ons land sinds 1999 zullen immers meer en meer zwangere vrouwen gevaccineerd

zijn.

Postnatale interventie

Wanneer de moeder HBsAg seropositief test, moet volgens de aanbevelingen van de HGR binnen de 12 uur na de geboorte een monovalent hepatitis B vaccin aan het kind worden toegediend. Tegelijk moet een dosis van 300 IU specifieke hepatitis B immunoglobulinen (HBIG) op een andere injectieplaats worden toegediend. Na deze eerste dosis verloopt de verdere vaccinatie volgens het basisvaccinatieschema met vier injecties van het hexavalent vaccin op week 8, 12 en 16 en op maand 15. Na hun geboortedosis doorlopen die kinderen dus het normale vaccinatieschema voor HBV van de zuigeling.

De eerste maand na de laatste dosis (op zes maanden), dient er een serologische controle plaats te vinden om te controleren of de kinderen voldoende antilichamen (Anti-HBs) hebben ontwikkeld voor immunisatie tegen HBV en of een doorbraakinfectie plaatsgreep (HBsAg en anti-HBc).

Het is aangetoond dat deze strategie kosteneffectief is, zowel op de korte als de lange termijn. Kinderen geboren bij HBsAg seropositieve vrouwen die binnen de 24 uren na de geboorte werden gevaccineerd, hebben 3,5 keer minder kans op het oplopen van de infectie dan hun niet-gevaccineerde lotgenoten. Zonder profylaxe bedraagt het risico van chronische infectie bij het kind op de leeftijd van zes maanden 90 procent als de moeder bij de geboorte een actieve chronische infectie (HBsAg+ en HBeAg+) heeft en minder dan 15 procent indien de moeder drager is van HBsAg, maar negatief is voor HBeAg. Bovendien loopt een moeder die zich niet bewust is van haar HBsAg seropositiviteit, meer kans anderen te besmetten, zowel in haar privé omgeving als in de gezondheidszorg.

Geen registratie

Of deze aanbevelingen in ons land ook effectief worden opgevolgd, is bij gebrek aan monitoring en registratie niet bekend. Uit de beperkte gegevens waarover we beschikken blijkt alleszins dat de screening voor HBsAg in ons land suboptimaal is.

- Volgens gegevens van het Intermutualistisch Data-Agentschap zou in 2002 76 procent van alle zwangeren in de eerste lijn getest zijn voor HBsAg.
- Uit officiële gegevens die de Belgische overheid rapporteerde aan de ECDC zou in 2013 80 tot 85 procent van de zwangere vrouwen in België tijdens het eerste prenatale onderzoek getest worden. Sommige groepen lopen een grotere kans om niet getest te worden: migranten uit hoog-endemische gebieden buiten de EU, vrouwen die zich pas laat in de zwangerschap aanbieden voor onderzoek en vrouwen zonder vaste verblijfplaats. Dit zijn net de groepen met een hogere HBsAg prevalentie.

Uit recent onderzoek in twee Antwerpse ziekenhuizen blijkt bovendien dat de screeningsresultaten voor HBsAg bij de bevalling in het ziekenhuis vaak niet beschikbaar zijn in het elektronisch patiëntendossier. In ziekenhuis 1 waren de resultaten van slechts 693 op 2964 moeders beschikbaar (23,4 %), in ziekenhuis 2 van 795 op 2852 moeders (27,9 %). Dat betekent dus dat de gynaecoloog/pediater bij de geboorte in de meeste gevallen niet over de nodige gegevens beschikt om onmiddellijk de aanbevolen preventieve maatregelen te nemen.

Uit het onderzoek in Antwerpen (weliswaar op een beperkt aantal patiënten) blijkt verder dat de aanbevelingen in verband met profylaxe indien de moeder HBsAg seropositief is, niet altijd worden opgevolgd. Slechts bij 9 van de 12 (75 %) geïdentificeerde HBsAg seropositieve moeders die werden opgevolgd, werden onmiddellijk na de geboorte de aanbevolen maatregelen toegepast. In drie gevallen gebeurde er niets. Alle kinderen werden nadien wel gevaccineerd tegen HBV volgens het normale zuigelingenschema. Slechts bij 1 van de 12 kinderen werd na één maand evenwel een serologische controle uitgevoerd zoals wordt aanbevolen.

Indien slechts 76 procent van de moeders prenataal gescreend worden op HBsAg en indien in slechts 75 procent van de gevallen het aanbevolen beleid bij de geboorte wordt gevolgd, dan zou dit betekenen dat de aanbevelingen slechts bij 57 procent van de moeders die HBsAg seropositief zijn, worden opgevolgd.

Bij een HBsAg seroprevalentie van 0,66 procent liepen 661 nieuwgeborenen in Vlaanderen een risico op perinatale HBV (geboortecohorte 2010). In het optimale scenario waarbij alle moeders prenataal gescreend werden en alle preventieve maatregelen werden genomen, zouden 23 kinderen toch een HBV-infectie krijgen (uitgaand van een vaccinatiefalen van 5 procent). In het slechtste scenario (zonder screening en zonder profylaxe) zouden 185 kinderen besmet worden (40 %). In het reële scenario (met 76 % screening en 75 % profylaxe) zouden 92 kinderen een perinatale HBV-infectie krijgen. Het verschil tussen de huidige situatie en het optimale scenario bedraagt dus minstens 69 vermijdbare gevallen van perinatale HBV-infecties.

Aanbevelingen ECDC: screening van perinatale HBV-infectie

De ECDC heeft in 2017 nieuwe aanbevelingen gepubliceerd in verband met de screening van perinatale HBV-infecties.

1. Een prenataal screeningsprogramma voor perinatale hepatitis B moet onderdeel zijn van de algemene prenatale zorg die toegankelijk is voor alle vrouwen.
2. Alle zwangere vrouwen moeten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gescreend worden op hepatitis B met een HBsAg-test. Zij moeten ook grondig geïnformeerd worden over de risico's in een taal en op een manier die zij kunnen begrijpen.
3. De test moet opnieuw aangeboden worden tijdens het derde trimester aan zwangere vrouwen met een verhoogd risico en aan vrouwen die de test eerder hebben geweigerd.
4. Vrouwen die niet eerder getest werden of waarvan testgegevens ontbreken, worden bij de bevalling getest.
5. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan vrouwen met een verhoogd risico op perinatale transmissie, en met name aan vrouwen die dreigen gemist te worden door het standaardaanbod van prenatale zorg.
6. De testresultaten moeten nationaal of regionaal verzameld, geanalyseerd en opgevolgd worden. Het screeningsprogramma moet regelmatig geëvalueerd worden.
7. Een nationaal of regionaal surveillancesysteem is essentieel om de effectiviteit van het screeningsprogramma te kunnen opvolgen.

Bronnen

- Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J et al. Zwangerschapsbegeleiding [<http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/zwangerschap.html>]. Domus Medica 2015.
- De Paep D & De Vrieze J. Beleid bij zuigelingen van moeders die drager zijn van HBsAg: evaluatie van een aanbeveling. Universiteit Antwerpen. 2014.
- De Vrieze J, De Paep DL, De Roeck Y et al. Immunization policy in children born to HBsAg seropositive mothers. Tijdschrift van de Belgische Kinderarts. 2014. 16 (3): 174-177
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B surveillance in Europe – 2013 [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/hepatitis-b-surveillance-in-europe-2013.pdf>]. Stockholm: ECDC. 2015
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antenatal-screening-HIV-hepatitis-B-syphilis-rubella-EU.pdf>]. Stockholm: ECDC. 2016
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2015 – Hepatitis B [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-hepatitis-B.pdf]. Surveillance Report Stockholm: ECDC. 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness and cost-effectiveness of antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility. [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antenatal-screening-for-HIV-hepB-syph-rubella-tech-report-lit-review-2017.pdf>] Stockholm: ECDC. 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA – addressing the vulnerable populations. [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antenatal-screening-sci-advice-2017.pdf>] Stockholm: ECDC. 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C testing activities, needs, and priorities in the EU/EEA [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HepatitisBC-testing-in-EU-May2017.pdf>]. Stockholm: ECDC. 2017
- Gyselaers W, Jonckheer P, Ahmadzai N et al. Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_248As_aanbevolen_onderzoeken_zwangerschap_Synthese.pdf] KCE-rapport 248. 2015.
- Stevens CE, Toy P, Kamili S et al. Eradicating hepatitis B virus: The critical role of preventing perinatal transmission [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105617301033?via%3Dihub>]. *Biolocals* 2017. 50: 3e19.

- *Viral Hepatitis Prevention Board. Prevention and control of Viral Hepatitis in Belgium and Luxembourg: lessons learnt and the way forward [http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Presentations/BRUS101.pdf
www.vhpb.org/node/221]. Brussel. 2017*
- *World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 [<http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>]. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016.*
- *World Health Organization (WHO). Global hepatitis report. 2017 [<http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>].*

Vax Info 80 - einde van het artikel "Hepatitis B - Screening van zwangere vrouwen"

4 - ZONA

Verhoogt vaccinatie van kinderen tegen varicella de kans op zona bij volwassenen?

De Hoge Gezondheidsraad heeft in 2017 een advies uitgebracht over vaccinatie tegen varicella. De HGR zegt overtuigd te zijn van het nut van varicellavaccinatie met een schema van twee dosissen. Toch beveelt de HGR veralgemeende vaccinatie met dit vaccin momenteel niet aan. Een van de redenen daarvoor is de mogelijke invloed van veralgemeende varicellavaccinatie op de globale incidentie van herpes zoster.

De HGR verwijst daarbij naar de zogenaamde exogene boosting hypothese die stelt dat herhaalde blootstelling aan het wilde type VZV de cellulaire immuniteit van volwassenen, die vroeger windpokken doormaakten, activeert en zo het risico op het optreden van zona vermindert. Indien de 'exogene boosting' hypothese juist is, zal een vaccinatieprogramma bij kinderen tegen windpokken aanleiding geven tot een significante stijging van de incidentie van zona bij volwassenen.

Mathematische modellen die uitgaan van de hypothese dat een blootstelling aan het wilde type VZV gemiddeld 20 jaar bescherming biedt tegen zona bij mensen die eerder windpokken doormaakten, schatten dat veralgemeende vaccinatie tegen VZV zou leiden tot een tijdelijke verhoogde incidentie van zona op middellange termijn (30-75 jaar na introductie van vaccinatie), gepaard gaande met een algemeen verlies aan Quality-Adjusted Life Years (QALYs) (Ogunjimi et al. 2013). Recent werd de duur van bescherming tegen zona na natuurlijke VZV-blootstelling veel korter ingeschat, namelijk 2 jaar, waardoor het momenteel niet duidelijk is of – aangenomen dat de exogene boosting hypothese klopt - VZV vaccinatie van kinderen zou leiden tot een netto verlies aan QALYs in de totale populatie (Ogunjimi et al. 2015).

Nieuwe hypothese

Dit concept van 'exogene boosting' staat echter ter discussie omdat het niet eenduidig bevestigd wordt door surveillance studies. Volgens een recent overzichtsartikel in het Journal of Infection (Gershon 2017)) wordt de voorspelde versnelde toename van de incidentie van zona niet geobserveerd na vijftien jaar veralgemeende varicella-vaccinatie in de Verenigde Staten, en moeten we de mechanismen van langetermijn immuniteit tegen VZV herzien.

Er wordt weliswaar een stijging van de incidentie van zona vastgesteld, maar die stijging begon in het midden van de twintigste eeuw, lang voor de VZV vaccinatie van kinderen. Bovendien wordt deze stijging ook gezien in landen die niet systematisch vaccineren tegen varicella. Mogelijke verklaringen voor die toename zijn de veroudering van de bevolking, het groeiend aantal personen met een verminderde immuniteit en de toegenomen stress waaraan mensen worden blootgesteld.

Er bestaat meer en meer evidentie voor een 'endogene boosting' door interne blootstelling aan asymptomatisch gereactiveerd VZV. In een aantal studies werd dit mechanisme van asymptomatische reactivatie aangetoond met PCR waarbij VZV DNA werd gevonden in bloed en speeksel, en dit zowel bij gezonde als bij immuungecompromiteerde personen. Er zijn ook gevallen beschreven van asymptomatische vrouwen die VZV hebben doorgegeven aan hun kinderen bij de bevalling. Een bijzonder interessante studie in dat verband gebeurde bij kloosterzusters en –paters (Gaillat J et al 2011). De incidentie van herpes zoster bij de kloosterlingen (-15%) over een periode van 30 jaar was vergelijkbaar met die van de algemene bevolking, terwijl zij nooit werden

blootgesteld aan het wild virus. Hieruit kan men afleiden dat de duurzaamheid van de immuniteit niet afhankelijk is van blootstelling aan het wild virus.

Gelet op de toenemende evidentie van asymptomatische reactivatie van VZV en de epidemiologische informatie waarover we nu beschikken na jarenlange VZV vaccinatie, is het volgens Gershon niet te verwachten dat veralgemeende VZV vaccinatie zal leiden tot een stijging van de incidentie van zona in volwassenen die vroeger varicella hebben doorgemaakt.

Bronnen

- ▶ Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen varicella [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_advies_9212_varicella.pdf] (HGR 9212). 2017
- ▶ Ogunjimi B, Van Damme P & Beutels P. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066485>]. *PLoS One*. 2013. 8: e66485.
- ▶ Ogunjimi B, Willem L, Beutels P et al. Integrating between-host transmission and within-host immunity to analyze the impact of varicella vaccination on zoster [<https://elifesciences.org/articles/07116>]. *Elife* 2015. 4: e07116
- ▶ Gershon AA. Is chickenpox so bad, what do we know about immunity tot varicella zoster virus, and what does it tell us about the future? [[http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(17\)30188-3/pdf](http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(17)30188-3/pdf)] *Journal of Infection*. 2017. 74 (Suppl 1): S27-S33
- ▶ Gaillat J, Gajdos V, Launay O et al. Does Monastic Life Predispose to the Risk of Saint Anthony's Fire (Herpes Zoster)? [<https://academic.oup.com/cid/article/53/5/405/296419>] *Clin Infect Dis*. 2011. 53 (5): 405-410.

Vax Info 80 - einde van het artikel "Zona - Verhoogt vaccinatie van kinderen tegen varicella de kans op zona bij volwassenen ?"

5 - DENGUE

De ontwikkeling van vaccins

Dengue of knokkelkoorts is momenteel wereldwijd de frequentst door muggen overgebrachte virusinfectie. De incidentie is de voorbije decennia sterk toegenomen. De ziekte is in vele tropische en subtropische gebieden in volle expansie. Ook steeds meer reizigers naar deze gebieden lopen risico om besmet te worden. Er bestaat momenteel één vaccin dat alleen in endemische gebieden kan gebruikt worden en dat niet geschikt is voor reizigers. Maar er zitten veel nieuwe vaccins in de pijplijn.

Dengue (en chikungunya) zijn virale infecties die worden overgebracht door de Aedesmug, de gelekoortsmug (*Aedes aegypti*), en de Aziatische tijgermug (*Aedes albopictus*), die overdag steken.

Dengue wordt zelden direct van mens op mens overgedragen. Er zijn sporadische gevallen beschreven van nosocomiale mucocutane overdracht in een ziekenhuissetting, van perinatale overdracht, overdracht via bloedproducten en/of donororganen/weefsel.

Dengue virussen behoren tot het genus Flavivirus, met vier serotypes die tegelijk voorkomen. Recent is een vijfde serotype ontdekt. Dit vijfde serotype heeft een 'sylvatische' cyclus, wat betekent dat het voornamelijk circuleert tussen niet-humane primaten. Tot op heden is slechts één uitbraak bij de mens met serotype 5 beschreven (1, 2).

Immuniteit

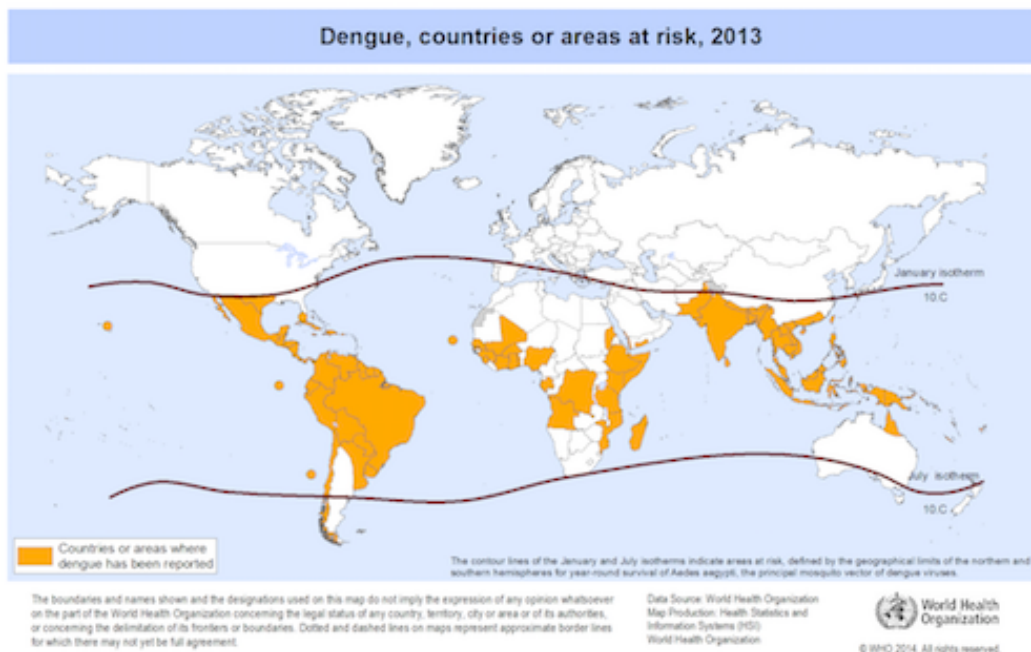
- Bij infectie door een denguevirus treden zowel het adaptief (verworven) als het aspecifieke (aangeboren) immuunsysteem in werking om de infectie te klaren.
- Infectie door een van de vier serotypes van het denguevirus (primaire infectie) geeft een langdurige bescherming tegen symptomatische infectie door datzelfde serotype (homotypische immuniteit).

Immunitet tegen de andere serotypes is echter voorbijgaand (ca 2 jaar). Na een eerste infectie blijft men dus vatbaar voor een nieuwe (secundaire) infectie met een ander serotype (heterotypische herinfectie).

- Antilichamen tegen eiwitten op het oppervlak van het denguevirus kunnen bij een secundaire infectie met een ander serotype een ernstiger infectie veroorzaken. Dit fenomeen, bekend als '*antibody dependent enhancement*', ontstaat door een verhoogde opname van virusdeeltjes in cellen met immunoglobuline-receptoren.
- De ernst van een dengue-infectie is gecorreleerd aan zowel het gehalte als de kwaliteit van de virus-specifieke T lymfocyten reactie.
- Alhoewel hemorragische koorts kan optreden bij een infectie door alle denguevirus serotypes, hebben prospectieve studies aangetoond dat het risico het grootst is bij het virusserotype 2.
- Uit epidemiologische studies blijkt dat het risico op een ernstige infectie groter is bij een secundaire (heterotypische) infectie dan bij een primaire infectie.
- Symptomatische dengue door een derde of vierde heterotypische infectie na een tweede infectie, is zeer zeldzaam. Vermoed wordt dat een tweede (heterotypische) infectie de niet-specifieke immunitet versterkt en bijkomende bescherming biedt tegen de overblijvende serotypes (multitypische immunitet) (3; 6).

Epidemiologie

Dengue is endemisch in meer dan 100 landen in Zuidoost-Azië, Midden- en Zuid-Amerika, de westelijke Stille Oceaan, Afrika en het oosten van de Middellandse Zee (4, 7, 8).



Het aantal dengue-infecties is de afgelopen decennia zeer sterk toegenomen. Dengue is vandaag de snelst verspreidende door muggen overgedragen virusziekte ter wereld. In de laatste 50 jaar is de incidentie met een factor 30 toegenomen, waarbij het virus zich ook verspreid heeft naar landen en regio's waar de ziekte voorheen niet voorkwam.

Wereldwijd leven ongeveer 2,5 miljard mensen in dengue-endemische landen waarbij jaarlijks naar schatting minstens 390 miljoen infecties optreden, waarvan ongeveer 100 miljoen symptomatische gevallen, ruim 3 miljoen ernstige zieken en 9000 tot mogelijk 25.000 overlijdens, vooral jonge kinderen (7, 8, 9).

De geografische uitbreiding van de ziekte heeft onder meer te maken met de toename van urbanisatie, internationaal verkeer van mensen in de incubatieperiode en afname van de effectiviteit van muggenbestrijding.

Het internationale transport van oude autobanden, met regenwater een ideale broedplaats voor de mug, zou een substantiële bijdrage hebben geleverd aan de intercontinentale verspreiding (1, 3).

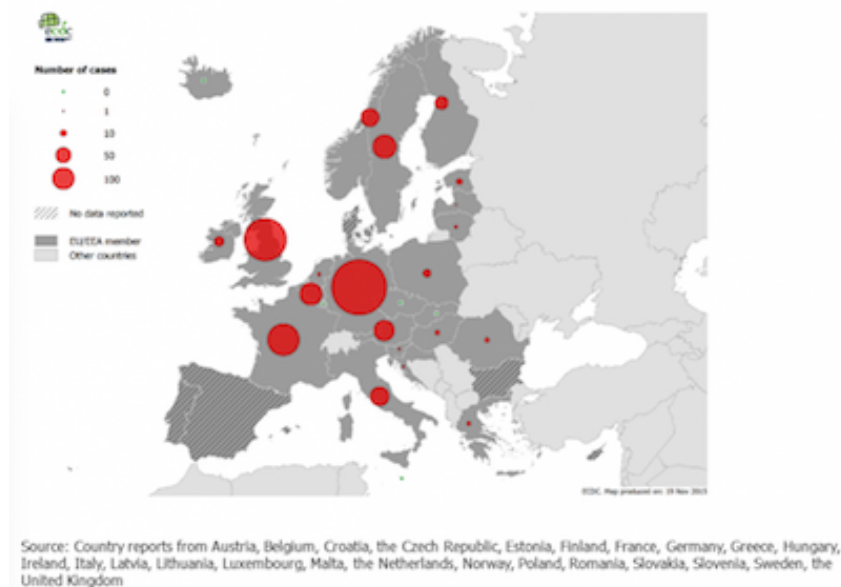
Ook in Europa zijn de vectoren voor dengue, *Aedes aegypti* en *A. albopictus*, (opnieuw) aanwezig. Uit gegevens van de ECDC (4, 7) blijkt dat *A. aegypti* na jaren afwezigheid opnieuw aanwezig is in Madeira en zich over meerdere landen zal kunnen verspreiden. *A. albopictus* is aanwezig in meerdere Zuid-Europese landen, onder meer Zuid-Frankrijk, Spanje, Italië, Griekenland en Kroatië.

De voorbije jaren werden in **België** sporadisch muggen en larven van *A. albopictus* aangetroffen na import via gebruikte banden en bamboeplanten, maar de muggen hebben zich niet gevestigd. Dengue is bij ons dan ook een importziekte.

- In 2010 was er een uitbraak van autochtone gevallen in Frankrijk en Kroatië, te wijten aan *A. albopictus*.
- In 2012 trad er een belangrijke uitbraak op in Madeira, Portugal, met meer dan 2100 gevallen, waaronder 87 toeristen.
- In 2013 meldde Frankrijk één autochtoon geval van dengue, in 2014 vier gevallen en in 2015 zeven gevallen, in de Provence-Alpes-Côte-d'Azur regio (10).
- In 2014 werden er in heel Europa 1796 gevallen van Dengue gemeld, waarvan er 1510 werden bevestigd. De overgrote meerderheid van de gevallen (1403) betrof importgevallen, vier gevallen waren autochtoon; van 76 gevallen was de plaats van infectie onbekend. Het grootste aantal gevallen werd gemeld in Duitsland (626), gevolgd door het Verenigd Koninkrijk (376) en Frankrijk (212). De meeste gevallen worden gemeld in de zomermaanden en in januari en februari, wat waarschijnlijk te maken heeft met buitenlandse reizen (7).

Aantal bevestigde gevallen van Dengue, EU/EEA 2014

Bron: ECDC. Annual epidemiological report 2015. Dengue. Stockholm: ECDC 2016.



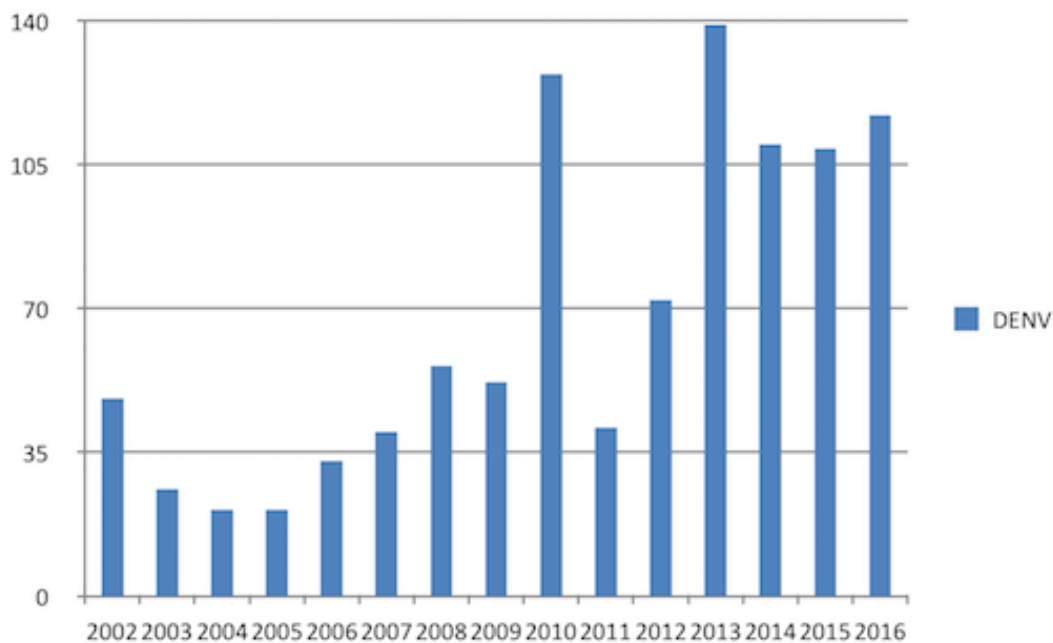
Een Nederlandse prospectieve studie uit 2011 onder 1200 reizigers toonde aan dat 1,2 procent van de reizigers een dengue-infectie doormaakte, waarvan een derde symptomatisch. De geschatte incidentie was 14,6 per 1000 persoonsmaanden (1)

In **België** zijn er in 2016 117 gevallen van dengue gerapporteerd.

Alle gevallen werden opgelopen in het buitenland, voornamelijk in Zuidoost-Azië (vooral Thailand en Indonesië) en Latijns-Amerika (Brazilië, Dominicaanse Republiek, Cuba en Costa Rica) en in mindere mate in Afrika en de westelijke Stille Oceaan.

Grafiek: Jaarlijkse evolutie van dengue in België

Bron: Referentielaboratorium/NRC voor Dengue



Het werkelijk aantal gevallen van dengue ligt waarschijnlijk veel hoger, omdat niet in alle gevallen laboratoriumdiagnostiek wordt verricht en de diagnose niet altijd zal worden overwogen. Daarnaast kunnen reizigers gezien de korte incubatietijd de ziekte op reis doormaken (3).

In Vlaanderen en Brussel moet elk geval van dengue worden gerapporteerd via de verplichte melding, terwijl in Wallonië alleen autochtone gevallen moeten worden gemeld.

Klinische presentatie

De incubatieperiode voor dengue ligt tussen 3-14 dagen, maar meestal tussen de 4-7 dagen, na een steek van een geïnfecteerde mug.

Niet symptomatisch

Ongeveer 40-80 procent van de geïnfecteerde personen vertoont geen symptomen.

Niet ernstige of ongecompliceerde dengue

Het overgrote deel van de geïnfecteerde personen met symptomen heeft milde verschijnselen.

Klassiek verloopt de ziekte volgens een bifasisch patroon. Maar in de praktijk ziet men dat niet zo vaak.

In zijn typisch verloop wordt dengue gekenmerkt door een brutaal begin met een grippaal syndroom:

- koorts (tot 41 °C),
- hoofdpijn (met name retro-orbitaal),
- bot- en gewrichtspijn ('knokkelkoorts'), met name lumbosacraal,
- belangrijke spierpijn (o.a. lendenpijn),
- pijn rondom de oogbollen,
- soms een droge hoest,
- vertraagde hartslag (relatieve bradycardie),
- een musculair exantheem.

Vervolgens treedt er klinische verbetering op, maar kan er terug een verergering optreden met een maculopapulair (morbilliform) niet-jeukend exantheem (vergelijkbaar met mazelen) op romp en later op ledematen en gezicht; handpalmen en voetzolen blijven veelal vrij. Herstel hiervan gaat soms met schilfering gepaard. Herstel is in ongecompliceerde gevallen snel en volledig. Tijdens de tweede exantheemfase kan er ook weer een verhoging van de lichaamstemperatuur optreden, zogenaamde zadelkoorts. Het bloedbeeld laat leukopenie met een relatieve lymfomonocytose, trombocytopenie en parenchymateuze leverenzymstoornissen zien.

De herstelfase duurt meestal lang. Er kan een wekenlange periode van moeizaam herstel volgen, gekenmerkt door vermoeidheid, spierpijnen en neuralgiën. Ook soms na enkele maanden haarverlies, wat spontaan herstelt.

Ernstige dengue

Zeldzaam (minder dan 5 %) kunnen ernstige levensbedreigende vormen optreden. Ernstige dengue begint als een ongecompliceerde dengue, maar na 2-5 dagen verslechtert de patiënt snel met een verhoogde bloedingsneiging (petechiën of neusbloedingen), ernstige plasmalekkage met shock tot gevolg en/of kans op ernstige beschadiging van vitale organen zoals hersenen, lever of hart. Indien onbehandeld is de mortaliteit 10 procent. Bij een goede behandeling (snel toedienen van de juiste hoeveelheid vocht via infuus) neemt dat af tot 1 à 2 procent.

De incidentie van deze levensbedreigende vormen is de voorbije 20 jaar duidelijk toegenomen.

Individuele risicofactoren voor een ernstig beloop zijn:

- aanwezigheid van heterotypische antistoffen (door eerdere infectie of maternale antistoffen);
- leeftijd: vooral jonge kinderen zijn minder goed dan volwassenen in het compenseren van capillaire lekkage en lopen derhalve een groter risico op ernstige dengue;
- (mogelijk) chronische aandoeningen (astma, sikkelcelanemie en diabetes mellitus).

Diagnostiek (3)

Diagnostiek van dengue gebeurt door detectie van het virus zelf en/of serologie.

In de acute fase van de ziekte (eerste week na start koorts) kan de diagnose gesteld worden met PCR en/of antigendetectie. Het dengue NS1-antigen is iets langer detecteerbaar dan het virale RNA. De detectie van het NS1-antigen gebeurt daarenboven met een sneltest wat een snelle diagnostiek mogelijk maakt. PCR heeft een hogere gevoeligheid en specificiteit dan de antigendetectie en biedt het voordeel dat bepaling van het dengue serotype mogelijk is.

Daar patiënten zich meestal pas vaak na de acute fase bij een dokter melden, is men voor de diagnostiek vaak aangewezen op serologie. Dengue IgM-antistoffen zijn detecteerbaar vanaf de vijfde tot zevende ziektedag, dengue IgG-antistoffen een paar dagen later. De detectie van antilichamen gebeurt met ELISA. Sommige laboratoria maken gebruik van een IgM/IgG-sneltest. Als enkel IgM-antistoffen aanwezig zijn, is het omwille van mogelijk vals-positieve resultaten, aangewezen een week later een opvolgstaal te laten testen om seroconversie van de IgG-antilichamen aan te tonen. Serologie heeft het nadeel dat kruisreactie met andere flavivirussen kan optreden. Deze kruisreactie is meer uitgesproken bij IgG- dan IgM-antilichamen.

Richtlijnen voor staalafname en vervoer:

Voor serologie en/of PCR is een bloedstaal van minimum 1 ml nodig. De bloedstalen moeten bij 4 °C bewaard worden in afwachting van verzending. Transport kan bij kamertemperatuur gebeuren, behalve indien het tijdsinterval > 24 uur bedraagt (bewaring op -20 °C en transport op droog ijs). De transittijd moet zo kort mogelijk gehouden worden, waarbij vervoer tijdens het weekend of feestdagen moet vermeden worden.

Omdat de uitgevoerde test afhankelijk is van het interval tussen het begin van de symptomen en de staalafname, is het belangrijk om de datum van eerste ziekte tekens op het aanvraagformulier te vermelden.

↴

Het Nationaal Referentiecentrum (NRI) voor dengue is het
Instituut voor Tropische Geneeskunde - Klinische Biologie

Dr. M. Van Esbroeck

03 247 64 45

Behandeling

Er bestaat geen specifieke antivirale behandeling van dengue. De aandoening geneest meestal vanzelf. De behandeling is symptomatisch, met rehydratie bij koorts. Men mag bij de behandeling van denguekoorts geen aspirine gebruiken omwille van de verhoogde bloedingsneiging, maar enkel paracetamol voor de koorts (11).

Bij ernstige dengue is een opname in een ziekenhuis nodig voor vochttoediening via infuus.

Preventie

De enig mogelijk individuele preventie maatregel bestaat tot nu toe uit antimugmaatregelen in endemische en epidemische gebieden van zonsopkomst tot schemering, met name in de vroege ochtend en namiddag.

Voor muggenwerende maatregelen, zie Instituut voor Tropische Geneeskunde:

<http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NMAATREGELLEN.pdf>

[<http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NMAATREGELLEN.pdf>]

Dengue vaccinatie

Er wordt al jaren gezocht naar een werkzaam vaccin tegen dengue. Vaccinatie vermindert op individueel niveau de kans op infectie en/of vermindert de ernst van de ziekte in geval van infectie. Het vermindert ook de kans dat een geïnfecteerd persoon het virus doorgeeft aan muggen, waardoor de virale druk vermindert, wat ervoor kan zorgen dat niet-gevaccineerde personen onrechtstreeks beschermd worden (6, 12).

Er bestaat momenteel één levend afgezwakt (recombinant) tetravalent vaccin tegen dengue (CYD-TDV / Dengvaxia®, Sanofi).

Daarnaast zijn er meerdere nieuwe vaccins in ontwikkeling.

De ontwikkeling van vaccins tegen dengue blijft evenwel een grote uitdaging (13, 14, 15, 16, 17).

- Het vaccin moet langdurige bescherming bieden tegen de vier bekende serotypes van het denguevirus.
- Het mag het risico op een ernstige infectie bij seronegatieve personen niet verhogen.
- Het is momenteel nog niet duidelijk hoe de ernstige vorm van de ziekte ontstaat en hoe het virus interageert met het immuunsysteem.
- Er bestaat momenteel nog geen immunologische correlatie van bescherming van denguevaccins, zoals de aanwezigheid van antilichamen. Er bestaan ook geen adequate diermodellen die kunnen voorspellen of een vaccin zal beschermen.
- Het vaccin mag niet te duur zijn vermits dengue het meest voorkomt in eerder arme landen.

Dengvaxia®

Dengvaxia is geïndiceerd voor personen van 9 tot 45 of 60 jaar (afhankelijk volgens de registratie) die in endemisch gebied leven. Het wordt subcutaan toegediend in drie dosissen met 6 maanden interval (0-6-12). De beschermingsduur van dit vaccin is nog niet bekend.

Deze vaccinatie is niet geïndiceerd voor reizigers omwille van de beperkte effectiviteit en de afwezigheid van natuurlijke boosters (11).

Dengvaxia is tot nu toe in negentien landen geregistreerd. Het is momenteel beschikbaar in Mexico, Indonesië, Thailand, Paraguay, Peru, Costa Rica, El Salvador en Guatemala. In twee landen, Brazilië en de Filippijnen, wordt het gebruikt in vaccinatieprogramma's in endemische gebieden voor kinderen vanaf 9 jaar. Sindsdien werden in de Filippijnen bijna 734.000 kinderen gevaccineerd. In december 2017 besliste de Filippijnse overheid evenwel om dat programma op te schorten na berichten over ernstige bijwerkingen bij personen die voor vaccinatie geen dengue-infectie hadden doorgemaakt (Zie verder 'Veiligheid').

Werkzaamheid

Op basis van meerdere fase 3-studies (18, 19, 20, 21) bij meer dan 35.000 kinderen tussen 2 en 14 jaar of tussen

9 en 16 jaar oud in 10 endemische gebieden in Azië en Latijns-Amerika bedraagt de werkzaamheid van Dengvaxia tegen virologisch bevestigde dengue-infecties in de 25 maanden na de eerste dosis gemiddeld 60,3 procent.

- De reductie in symptomatische dengue bedroeg gemiddeld 57 tot 65,6 procent.
- Het aantal ernstige gevallen van dengue daalde met 79,1 procent in alle leeftijdsgroepen en met 93,2 procent in de leeftijdsgroep van 9 jaar of ouder.
- Het aantal hospitalisaties daalde met 72,7 procent in alle leeftijdsgroepen en met 80,8 procent in de leeftijdsgroep van 9 jaar of ouder.

De werkzaamheid van het vaccin varieert naargelang het land, serotype, ernst van de infectie, eerdere blootstelling aan dengue en leeftijd.

- Land. De werkzaamheid van het vaccin varieert van 79 procent in Maleisië tot 31,3 procent in Mexico.
- Serotype. Het vaccin biedt betere bescherming tegen serotype DENV-3 (71,6 %) en DENV-4 (76,9 %) dan tegen DENV-1 (54,7 %) en DENV-2 (43 %).
- Blootstelling aan dengue. De werkzaamheid is veel hoger bij seropositieve proefpersonen (81,9 %) dan bij seronegatieve personen (52,5 %). Seropositieve patiënten hebben een tot tienmaal hogere antistoffentiter na elke vaccindosis dan seronegatieve patiënten, bij wie de antistoffentiter ook sneller vermindert. Dit doet vermoeden dat het vaccin eerder de bestaande immuniteit versterkt dan wel de *de novo* beschermende immuniteit verhoogt (12).
- Leeftijd. De werkzaamheid van het vaccin daalt met de leeftijd: 66 procent voor kinderen die ouder waren dan 9 jaar, 45 procent voor kinderen jonger dan 9 jaar en 33,7 procent voor kinderen tussen 2 en 5 jaar. Dat kan mogelijk verklaard worden door het feit dat veel jongere kinderen seronegatief waren op het ogenblik van vaccinatie. Andere mogelijke factoren zijn een leeftijdsspecifieke gevoeligheid en afname van de bescherming ('waning').

Veiligheid en beperkingen

• Bijwerkingen van het vaccin zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen van andere levend afgezwakte vaccins. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: hoofdpijn (> 50 %), malaise (> 40 %), myalgia (> 40 %) en koorts (5-16 %). Lokale reacties (vooral pijn) kwamen voor bij 45 tot 49 procent van de deelnemers (9).

• Vaccinatie zou mogelijk werken als een stille natuurlijke infectie waardoor seronegatieve personen bij de eerste blootstelling aan het natuurlijke virus in feite een herinfectie of secundaire infectie doormaken (12, 21).

Bij routinevaccinatie van seronegatieve personen verhoogt bij een nieuwe infectie de kans op een ernstige infectie en hospitalisatie. Uit nieuwe gegevens van producent Sanofi na vijf jaar follow-up wordt dit risico geschat op 2 extra gevallen per 1000 niet-eerder geïnfecteerde personen. Daarom heeft Sanofi besloten om de 'labeling' van het vaccin aan te passen. Toediening van het vaccin wordt afgeraden bij personen die niet eerder een bewezen dengue-infectie hebben gehad.

In een voorlopig advies – in afwachting van een volledige review van de nieuwe veiligheidsdata – raadt de Wereldgezondheidsraad aan om Dengvaxia alleen toe te dienen aan personen in hoog-endemisch gebied waarvan bekend is dat ze eerder besmet zijn geweest met dengue. Een nieuw SAGE-advies en een *update position paper* van de WHO worden in de loop van 2018 verwacht, zodra de veiligheidsgegevens opnieuw geanalyseerd zijn door een extern team.

Volgens de WGO is dit risico reëel bij kinderen jonger dan 9 jaar. Daarom is het vaccin alleen geïndiceerd voor kinderen van 9 jaar en ouder. Op basis van de huidige studies is dit risico zeer klein bij oudere kinderen, zeker in hoog-endemische gebieden. In laag-endemische gebieden kan echter niet uitgesloten worden dat systematische vaccinatie de incidentie van ernstige infecties en hospitalisatie zou kunnen verhogen (12, 22). Volgens een aantal studies is dit ook in hoog-endemische gebieden een niet te verwaarlozen risico (24, 25, 26), maar dit wordt betwist (27).

Serologische tests voor vaccinatie zouden een oplossing kunnen zijn om de voordelen van vaccinatie te maximaliseren en de nadelen te minimaliseren. Op die manier zou men kunnen vermijden om seronegatieve kinderen te vaccineren. Voor seropositieve personen zou mogelijk één vaccindosis kunnen volstaan voor een afdoende bescherming. Bovendien zou men personen die reeds een secundaire infectie hebben doorgemaakt, en bij wie de kans op een nieuwe symptomatische infectie zeer klein is, kunnen uitsluiten (12, 28, 29). Maar in de praktijk zijn de beschikbare tests duur en is het logistiek een zeer moeilijke operatie (27).

WGO standpunt

De WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) bracht in april 2016 een gemotiveerd advies uit over het gebruik van CYD-TDV (9, 30, 31). Volgens de WHO kan de introductie van een vaccinatieprogramma voor 9-jarigen in hoog-endemische gebieden ($SP \geq 70\%$) het aantal gevallen van symptomatische dengue en hospitalisaties over een periode van 30 jaar met 10 tot 30 procent verminderen.

- Gebruik van dit vaccin moet overwogen worden voor personen tussen 9 en 45 jaar in endemische landen of streken waar op basis van epidemiologische gegevens een hoge ziektelast bestaat.
- De seroprevalentie moet 70 procent of meer bedragen in de leeftijdsgroep die gevaccineerd wordt. Vaccinatie van populaties met een seroprevalentie tussen 50 en 70 procent is aanvaardbaar, maar de impact zal veel kleiner zijn. Vaccinatie wordt niet aanbevolen wanneer de seroprevalentie lager is dan 50 procent omwille van het verhoogde risico op een ernstiger ziekteverloop bij seronegatieve personen.
- Dengue vaccinatie moet onderdeel zijn van een globale strategie, met onder meer een adequate vectorcontrole, een sterke dengue surveillance en een goede behandeling van geïnfecteerde patiënten.

Nieuwe vaccins in ontwikkeling

Er zijn momenteel meerdere nieuwe dengue-vaccins in ontwikkeling (6, 13, 14, 15, 16, 17, 32).

Drie kandidaat vaccins zitten momenteel in een klinische ontwikkelingsfase (Fase 2 en 3). Twee levend afgezwakte (recombinante) tetravalente vaccins (TV003 van het Butantan Institute in Thailand en TVD van Takeda) worden nu in meerdere landen getest (fase 3) (33, 34). Een derde vaccin (TV003/TV005 van NIAD) zit momenteel in een fase 2-stadium (35).

Een aantal andere vaccins waarbij verschillende technieken worden gebruikt (recombinant subunit, plasmid DNA, klassieke inactivatietechnieken...), verkeren nog in fase 1 of een preklinische fase (nog niet getest op mensen).

Paul Geerts

Bronnen

1. RIVM. *Dengue Richtlijn* [<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/dengue>].
2. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S et al. *Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control* [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297835/>]. *Med J Armed Forces India*. 2015. 71(1): 67-70.
3. Agentschap Zorg & Gezondheid. *Richtlijn Infectieziekten Vlaanderen - Dengue* [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Richtlijn%20Dengue_2016.pdf]. Versie 2016.
4. ECDC. *Factsheet about dengue fever* [<https://ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts/factsheet>].
5. Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM Jr. (2015) *The dengue vaccine pipeline: Implications for the future of dengue control* [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15006313>]. *Vaccine* 33(29): 3293–3298.
doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.010. pmid:25989449
6. S.B. Halstead. *Identifying protective dengue vaccines: guide to mastering an empirical process*. *Vaccine*, 31 (2013), pp. 4501-4507
7. ECDC. *Dengue Fever - Annual Epidemiological Report 2016* [<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/dengue-fever-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>].
8. www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en [<http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en>]

9. WHO. Dengue vaccine: WHO Position Paper [<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>]. *Weekly Epidemiological Record*. 30 (91): 349-364
10. Institut de Veille Sanitaire [<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue>]
11. Itg. www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Ndengue-chik.pdf [<http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Ndengue-chik.pdf>]
12. Ferguson NM, Rodriguez-Barraquer I, Dorigatti I, Mier YT-RL, Laydon DJ, et al. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment [<http://science.sciencemag.org/content/353/6303/1033>]. *Science*. 2016; 353 (6303): 1033–1036. doi: 10.1126/science.aaf9590. pmid:27701113
13. www.who.int/immunization/research/development/dengue_vaccines/en/ [http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_vaccines/en/]
14. Vaccine Special Issue: The development of dengue vaccines [<http://www.sciencedirect.com/science/journal/0264410X/29/42?sdsc=1>]. *Vaccine* 2011. 29 (42): 7219-7284.
15. Vannice KS, Durbin A & Hombach J. Status of vaccine research and development of vaccines for dengue [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16002930>]. *Vaccine*. 2016. 34(26) : 2934-2938. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.073> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.073>]
16. Ramakrishan L, Pillai MR & Nair RR. Dengue vaccine development: strategies and challenges [<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2014.0093>]. *Viral Immunol*. 2015. 28(2):76-84. doi: 10.1089/vim.2014.0093.
17. Betancourt-Cravioto M, Falcón-Lezama JA & Tapia-Conyer R. Roadmap for the Introduction of a New Dengue Vaccine [<https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/54497.pdf>]. In: Sperança MA (ed). *Dengue - Immunopathology and Control Strategies*. Intech 2017. Ch 8.
18. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial [[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61060-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61060-6/fulltext)]. *Lancet* 2014. 384(9951): 1358-1365. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6)
19. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America [<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411037#t=article>]. *N Engl J Med*. 2015. 372 (2): 113-123.
20. Hadinegoro SR, J.L. Arredondo-García JL, M.R. Capeding MR et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease [<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506223#t=article>]. *N Engl j Med*. 2015. 373 (13): 1195-1206
21. Coudeville L, Baurin N, L'Azou M, et al. Potential impact of dengue vaccination: insights from two large-scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16307356>]. *Vaccine*. 2016. 34 (50): 6426–6435. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.08.050
22. Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K, et al. (2016) 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 [<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002181>]. *PLoS Med* 13(11):e1002181. doi: 10.1371/journal.pmed.1002181.
23. Halstead S. B. Protective and Immunological Behavior of Yellow Fever Dengue Chimeric Vaccine. *Vaccine*. 2016. 34(14), 1643–1647.
24. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB. The impact of the newly licensed dengue vaccine in endemic countries [<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005179>]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(12):e0005179. doi:10.1371/journal.pntd.0005179
25. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB (2016) The risks behind Dengvaxia recommendation [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30168-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30168-2/fulltext)]. *Lancet Infect Dis* 16(8): 882–883. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30168-2. pmid:27477967
26. Halstead SB. Critique of World Health Organization Recommendation of a Dengue Vaccine [<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiw340>]. *J Infect Dis*. 2016; 214(12):1793-1795. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.010> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.010>]
27. Wilder-Smith A, Vannice KS, Hombach J, Farrar J, Nolan T. Population Perspectives and World Health Organization Recommendations for CYD-TDV Dengue Vaccine [<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiw341>]. *J Infect Dis*. 2016; 214(12):1796-1799 E-pub ahead of print. doi: 10.1093/infdis/jiw341. pmid:27496977

28. Aguiar M, Halstead SB, Stollenwerk N. Consider stopping dengvaxia administration without immunological screening [<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2017.1276831?src=recsys>]. *Expert Rev Vaccines*. 2017. 16 (4): 301-302. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1276831> [<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1276831>]
29. Deen J. The Dengue Vaccine Dilemma: Balancing the Individual and Population Risks and Benefits [<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002182>]. *PLoS Med*. 2016; 13(11): e1002182. doi:10.1371/journal.pmed.1002182
30. World Health Organization Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Background paper on Dengue Vaccines prepared by the SAGE working group on dengue vaccines and the WHO secretariat [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/presentations_background_docs/en/]. 2016
31. Pang T. SAGE committee advice on dengue vaccine [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30167-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30167-0/fulltext)]. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 880–882. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30167-0. pmid:27477966
32. Dengue Vaccine Initiative [<http://www.denguevaccine.org>]
33. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquillin-Rivera I, Oh HM, Raanan M, 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 [<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiv762>]. *J Infect Dis*. 2016; 213(10): 1562–1572. doi: 10.1093/infdis/jiv762. pmid:26704612
34. Whitehead SS, Durbin AP, Pierce KK et al. In a randomized trial, the live attenuated tetravalent dengue vaccine TV003 is well-tolerated and highly immunogenic in subjects with flavivirus exposure prior to vaccination [<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005584>]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017. 11(5):e0005584. doi: 10.1371/journal.pntd.0005584.
35. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK et al. Robust and Balanced Immune Responses to All 4 Dengue Virus Serotypes Following Administration of a Single Dose of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine to Healthy, Flavivirus-Naive Adults [<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiv082>]. *J Infect Dis* 2015. 212(5): 702–710. doi: 10.1093/infdis/jiv082. pmid:25801652
36. <http://mediaroom.sanofi.com/information-update-on-dengvaxia/> [<http://mediaroom.sanofi.com/information-update-on-dengvaxia/>]
37. http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/ [http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/]