Hoge
Gezondheidsraad

VACCINATIE TEGEN DENGUE

APRIL 2023
HGR NR. 9739

.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad
Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97
E-mail: info.hgr-css@health.fgov.be

Auteursrechten voorbehouden.
U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:
Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen Dengue. Brussel: HGR; 2023. Advies nr. 9739.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: **www.hgr-css.be**

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

Hoge Gezondheidsraad

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9739

Vaccinatie tegen dengue

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations of vaccination against dengue for long-term or frequent travellers to endemic regions.

Versie gevalideerd op het College van
5 april 2023[1]

Dit advies werd door een extern vertaalbureau vertaald vanuit het Engels.

I INLEIDING

Dengue is een door muggen overgebrachte virale ziekte die zich de voorbije jaren snel heeft verspreid. Het dengue-virus wordt overgedragen door vrouwelijke muggen, voornamelijk van de soort *Aedes aegypti* en, in mindere mate, de *Ae. albopictus*. Deze muggen zijn ook vectoren van het chikungunya-, gele koorts- en Zika-virus. Dengue is wijdverspreid in de tropen, met lokale variaties in het risiconiveau die worden beïnvloed door klimaatparameters, sociale factoren en omgevingsvoorwaarden (WHO, 2022).

Dengue wordt veroorzaakt door een virus van de *Flaviviridae*-familie en er zijn vier verschillende, maar nauw verwante serotypes van het virus die dengue veroorzaken (DENV-1, DENV-2, DENV-3 en DENV-4). Aangenomen wordt dat herstel van de infectie levenslange immuniteit tegen dat serotype oplevert. De kruisimmuniteit tegenover de andere serotypes is na herstel daarentegen slechts gedeeltelijk en tijdelijk. Latere infecties (secundaire infecties) door andere serotypes verhogen het risico op het ontwikkelen van ernstige dengue (WHO, 2022).

Het virus veroorzaakt een breed ziektespectrum. Dit kan bij besmette personen variëren van een subklinische ziekte (mensen weten misschien niet eens dat ze besmet zijn) tot ernstige griepachtige symptomen. Hoewel dit minder vaak voorkomt, ontwikkelen sommige mensen ernstige dengue met ernstige bloedingen, aantasting van organen en/of plasmaverlies. Bij ernstige dengue is het risico op overlijden hoger als deze niet op de juiste manier wordt behandeld. Ernstige dengue werd voor het eerst herkend in de jaren 1950 tijdens dengue-epidemieën op de Filipijnen en in Thailand. Tegenwoordig komt ernstige dengue vooral voor in endemische landen, maar slechts zelden bij reizigers (WHO, 2022).

Dengue heeft verschillende epidemiologische patronen, die verbonden zijn met de vier serotypes van het virus. Deze kunnen binnen een regio co-circuleren, en veel landen zijn inderdaad hyper-endemisch voor meerdere serotypes. Dengue heeft een grote impact op

[1] De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

zowel de menselijke gezondheid als de mondiale en nationale economieën. DENV kan door besmette reizigers van de ene plaats naar een andere worden geïmporteerd; wanneer in deze nieuwe gebieden vatbare vectoren aanwezig zijn, kan er een potentieel voor lokale overdracht ontstaan.

Doelstellingen van de vaccinatie

In endemische gebieden is een veilig en doeltreffend vaccin van groot belang voor de volksgezondheid omdat:

- Het aantal gevallen van dengue in de afgelopen decennia is toegenomen. Vandaag is dengue de meest voorkomende en zich snelst verspreidende door muggen overgedragen virusziekte ter wereld.
- De WHO heeft dengue in 2019 opgenomen als een van de tien bedreigingen voor de wereldgezondheid en dengue is op de WHO-lijst van prioritaire vaccins voor de periode 2018-2020 als 'vaccin met hoge prioriteit' opgenomen.
- Agressieve muggenbestrijding in endemische gebieden is grotendeels ondoeltreffend gebleken om dengue-uitbraken of de verdere geografische verspreiding van de ziekte te voorkomen.
- Er is nergens ter wereld een specifieke behandeling voor dengue goedgekeurd.

Voor reizigers uit niet-endemische landen, zoals België, heeft vaccinatie tegen dengue andere doeleinden:

- Bescherming van de individuele reiziger tegen:
  - Overlijden
  - Een ernstige dengue-infectie, waaronder dengue hemorragische koorts (DHF) en het dengue-shocksyndroom (DSS), waardoor ziekenhuisopname in het buitenland kan worden voorkomen.
  - Een symptomatische dengue-infectie.
- De introductie en lokale overdracht van dengue voorkomen.

Dengue-vaccins

Het enige denguevaccin dat momenteel beschikbaar is (Dengvaxia®), is door het Europees Geneesmiddelenbureau alleen toegelaten voor mensen tussen 6 en 45 jaar met een door tests bevestigde eerdere dengue-infectie. Dengvaxia® wordt echter niet verkocht voor gebruik in België.

Op 8 december 2022 heeft de Europese Commissie (EC) een handelsvergunning verleend voor het denguevaccin Qdenga® (Dengue Tetravalent Vaccin [Levend, Verzwakt]) (TAK-003) voor de preventie van dengueziekten in de Europese Unie (EU) bij personen vanaf vier jaar. Qdenga® is sinds maart 2023 op de Belgische markt.

II CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Dengue komt vaak voor bij Belgische reizigers, maar ernstige dengue, ziekenhuisopname of overlijden door dengue is zeldzaam. Alle gevallen van dengue in ons land zijn importgevallen. Tot nu toe is er geen lokale overdracht geweest. De meeste gevallen van dengue komen voor bij reizigers die terugkomen van een langer (> 4 weken) verblijf in Zuidoost-Azië of Latijns-Amerika. In Azië komt DENV-3 veel voor.

Op basis van het geringe bewijsmateriaal en de weinige gegevens die momenteel over Qdenga® beschikbaar zijn, moet op een aantal punten worden gewezen:

- Er zijn **minder gegevens beschikbaar over voorheen niet-geïnfecteerde personen** (baseline-seronegatieve personen) dan over baseline-seropositieve personen. Daarom blijft een aantal vragen over de werkzaamheid en veiligheid van het vaccin voor reizigers, die vaak nog niet eerder dengue hebben gehad, vooralsnog onbeantwoord (EPAR- en ACIP-vergadering februari 2023).
- De algemene werkzaamheid van het vaccin is **beter bij baseline-seropositieve** dan bij seronegatieve personen en het vaccin beschermt **beter tegen ziekenhuisopnames** dan tegen infecties in het algemeen (EPAR).
- De werkzaamheid van het vaccin (VE) varieert voor de verschillende serotypes: het vaccin biedt de beste bescherming tegen DENV-2, gevolgd door DENV-1, waarbij de immuniteit tegenover DENV-1 sneller afneemt (EPAR).
- Bij baseline-**seropositieve personen** is de VE ook goed voor **DENV-3-infecties** en **ziekenhuisopnames.**
- Bij baseline-**seronegatieve personen** is er **geen VE voor DENV-3-infecties of ziekenhuisopnames**. Er werden meer ziekenhuisopnames en meer ernstige dengue geconstateerd, maar gelet op de zeer kleine aantallen werd dit niet als statistisch significant beschouwd. Dit signaal moet in de toekomst wel verder worden opgevolgd (Rivera e.a., 2022).
- Er zijn **onvoldoende gegevens over DENV-4** en daarom kan er geen conclusie worden getrokken over de werkzaamheid of veiligheid van het vaccin ten aanzien van DENV-4 (Rivera e.a., 2022).
- De veiligheidsgegevens voor Qdenga® **zijn beperkt tot 57 maanden** na de eerste dosis. Er is geen duidelijk patroon van een in de loop der jaren toenemend risico van ziekenhuisopname bij seronegatieve personen waarneembaar. Maar het totale aantal ziekenhuisopnames is laag, dus voorzichtigheid is geboden, aangezien bij seronegatieve kinderen die met een ander dengue-vaccin (Dengvaxia®) zijn gevaccineerd, na drie jaar een ernstigere ziekte is geconstateerd. Men kan zich afvragen of de opvolging lang genoeg is om te concluderen dat op dit vlak geen enkel risico bestaat.
- Er zijn **geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van het vaccin** wanneer **de tweede dosis niet wordt gegeven**.
- Er zijn **geen gegevens beschikbaar over personen ouder dan 60 jaar**.

Aangezien bekend is dat een latere natuurlijke infectie met een ander serotype (secundaire dengue) een door antilichamen versterkte ziekte kan veroorzaken, die kan leiden tot ernstige dengue of de dood, zijn reizigers die eerder zijn blootgesteld en die opnieuw naar een endemisch gebied reizen, de doelgroep voor wie het voordeel van vaccinatie het grootst is.

Op grond van de bovenstaande overwegingen beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) vaccinatie tegen dengue met Qdenga® aan voor mensen vanaf vier jaar die langer dan 4 weken in een risicoland verblijven, langdurige reizen maken (> 4 weken[2]) of frequent reizen en die aan alle 3 onderstaande criteria voldoen:

1. **Mensen die al eerder dengue hebben gehad (op basis van voorgeschiedenis of bevestigd door laboratorium[3]);**
2. **Mensen die naar een voor dengue endemische regio reizen, zie kaart https://www.healthmap.org/dengue/en/;**
3. **Mensen die vóór hun vertrek beide doses van het basisvaccin hebben gekregen.**

Gezien de vele onzekerheden over gunstige en ongunstige effecten van het vaccin, is het belangrijk om de verwachte voordelen en neveneffecten van het vaccin met de reizigers te bespreken.

Qdenga® moet worden toegediend in een dosis van 0,5 ml in **een vaccinatieschema met twee basisdoses (0 en 3 maanden).** De noodzaak van een boosterdosis is nog niet vastgesteld, maar wordt bestudeerd.

Qdenga® wordt momenteel niet aanbevolen voor reizigers die een langere tijd of frequent naar endemische gebieden trekken en:

- Geen eerdere dengue-infectie hebben gehad;
  OF
- Die eerder dengue hebben gehad en voldoen aan een (of meer) van de 3 onderstaande criteria:
  - Ze kunnen vóór hun vertrek geen twee basisdoses (dag 0 - maand 3) meer krijgen;
  - Ze vertrekken voor een korte reis;
  - Ze hebben een medische contra-indicatie voor levende verzwakte vaccins (HGR 9158).

Deze aanbeveling zal worden herzien wanneer meer langetermijngegevens beschikbaar zijn, met name over de veiligheid.

Sleutelwoorden

Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Dengue	Dengue	Dengue	Dengue-Fieber
Vaccines	Vaccin	Vaccins	Impfung
Travellers	Reizigers	Voyageurs	Reisenden
Prevention	Preventie	Prévention	Prävention

[2] 4 weken is een arbitraire scheidslijn die ook wordt gebruikt voor andere vaccinaties in de reisgeneeskunde (om coherent te zijn).
[3] Het is aan de arts om te beoordelen of de reiziger eerder dengue heeft gehad, voornamelijk op basis van de voorgeschiedenis en mogelijke blootstelling (bezoek aan endemisch gebied). Soms kan bevestiging door een laboratorium helpen, maar een algemene serologische screening wordt NIET aanbevolen omwille van de moeilijke interpretatie als gevolg van kruisreacties met andere flavivirussen of vaccins. Neem in geval van twijfel contact op met een specialist op het gebied van infectieziekten.

III INHOUDSTAFEL

I INLEIDING ... 1
II CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN ... 3
III INHOUDSTAFEL ... 5
IV METHODOLOGIE ... 6
V UITWERKING EN ARGUMENTATIE ... 6
1 Dengue ... 7
1.1 Symptomen en pathogenese ... 7
1.1.1 Klinische presentatie ... 7
1.1.2 Pathogenese (WHO, 2018) ... 7
1.1.3 Antilichaam-afhankelijke versterking van een ernstige dengueziekte ... 7
1.2 Epidemiologie ... 7
1.2.1 Wereldwijd ... 7
1.2.2 Europa ... 9
1.2.3 België ... 9
2 Qdenga® ... 11
2.1 Type vaccin ... 11
2.2 Werkzaamheid van het vaccin (VE) ... 11
2.2.1 VE voor virologisch bevestigde dengue (VCD) ... 11
2.2.2 VE voor ziekenhuisopname ... 12
2.2.3 VE voor ernstige dengue (dengue hemmoragische koorts, definitie 1997) ... 12
2.3 Vaccinatieschema en dosering ... 13
2.3.1 Wijze van toediening ... 13
2.3.2 Schema voor personen vanaf 4 jaar ... 13
2.4 Contra-indicaties ... 13
2.5 Gelijktijdige toediening (uit SPC) ... 14
2.6 Bijwerkingen ... 14
3 Therapeutische en preventieve maatregelen ... 15
VI REFERENTIES ... 16
VII SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP ... 18

IV METHODOLOGIE

Het College en de voorzitter van het domein Vaccinatie hebben de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een *ad-hoc*werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: tropische geneeskunde, infectiologie, epidemiologie en reisgeneeskunde. De experten van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (al dan niet *peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experten.

De in het verslag gebruikte informatie en gegevens zijn hoofdzakelijk afkomstig van de EPAR- en ACIP-vergaderingen van februari 2023.

- EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf
- EMA: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/qdenga-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ACIP: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/Dengue-03-Paz-Bailey-508.pdf

Na goedkeuring van het advies door de ad-hocwerkgroep en door de Belgische NITAG werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

V UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van gebruikte afkortingen

ADE	Antibody-Dependent Enhancement (antilichaam-afhankelijke versterking)
DENV	Dengue-virus
DENV-3	Dengue-virus van serotype 3
DENV-4	Dengue-virus van serotype 4
DHF	Dengue Haemorrhangic Fever (dengue hemorragische koorts)
DSS	Dengue Shock Syndroom
EC	Europese Commissie
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (Europees centrum voor ziektepreventie en -bestrijding)
EPAR	European public assessment report (Europees openbaar beoordelingsverslag)
EU	Europese Unie
HGR	Hoge Gezondheidsraad
ITM	Institute of Tropical Medicine (Instituut voor Tropische Geneeskunde)
NITAG	National Immunization Technical Advisory Group (nationale werkgroep vaccinatie)
Qdenga®	Tetravalent Dengue-vaccin Takeda
SPC	Summary of Product Characteristics (Samenvatting van de productkenmerken)
VCD	Virologically Confirmed Dengue (virologisch bevestigde dengue)
VE	Vaccine efficacy (werkzaamheid van het vaccin)
WHO	World Health Organisation (Wereldgezondheidsorganisatie)

1 Dengue

1.1 Symptomen en pathogenese

1.1.1 Klinische presentatie

De meeste gevallen van dengue zijn asymptomatisch (40-80% volgens het ECDC: https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts).
Na een incubatieperiode van 4 tot 10 dagen kunnen symptomen optreden zoals hoge koorts, myalgie, hoofdpijn en retro-orbitale pijn, artralgie en maculopapulaire huiduitslag. De symptomen duren meestal enkele dagen tot een week, maar volledig herstel duurt langer. Een minderheid van de gevallen (<5%) evolueert naar ernstige dengue, met dengue hemorragische koorts of het dengue-shocksyndroom, wat tot de dood kan leiden.

1.1.2 Pathogenese (WHO, 2018)

Denguevirussen behoren tot het *Flavivirusgeslacht*, binnen de *Flaviviridae*-familie. Er zijn vier denguevirus-serotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 en DENV-4), die alle wereldwijd circuleren, waarbij de meeste endemische landen de laatste jaren circulatie van alle vier de serotypes melden.
Flavivirussen zijn lipide-omhulde, positief-sense, enkelstrengs RNA-virussen. De structurele premembraan- en omhulsel-eiwitten zijn ingebed in de lipidemantel en verschijnen op het oppervlak van virionen.
De vier dengue-serotypes zijn serologisch en genetisch verschillend, hoewel ze ook verscheidene van hun structurele antigenen delen.
Na een infectie met een DENV-serotype zijn de geïnduceerde antilichamen type-specifiek maar ook kruisreactief met andere DENV-serotypen. Na inoculatie bij de mens via de beet van een besmette vrouwelijke mug vermenigvuldigt het virus zich in lokale dendritische cellen. Vervolgens komen ze terecht in macrofagen en worden lymfocyten geactiveerd, waarna ze in de bloedbaan terechtkomen. Denguevirussen infecteren voornamelijk cellen van het myeloïde geslacht, waaronder macrofagen, monocyten en dendritische cellen. Hematogene verspreiding is het waarschijnlijke mechanisme voor infectie van perifere organen.

1.1.3 Antilichaam-afhankelijke versterking van een ernstige dengueziekte

Ernstige dengue komt meestal voor bij zuigelingen en patiënten met secundaire denguevirus-infecties (DENV-infecties) (d.w.z. herinfectie met een ander serotype). De meest geciteerde hypothese voor dit optreden is de antilichaam-afhankelijke versterking (ADE) van de ziekte. ADE treedt op wanneer niet-neutraliserende anti-DENV-antilichamen zich binden aan een infecterend DENV, maar dit niet neutraliseren. Dit virus-antilichaamcomplex zorgt voor een verbeterde virale toegang tot gastheercellen, met name dendritische cellen en macrofagen. Eenmaal in de cel vermenigvuldigt het virus zich en genereert het hogere virustiters in het bloed dan wanneer er geen anti-DENV-antilichaam aanwezig is, wat resulteert in een 'cytokinestorm' en uiteindelijk leidt tot een ernstigere ziekte (CDC, 2018).

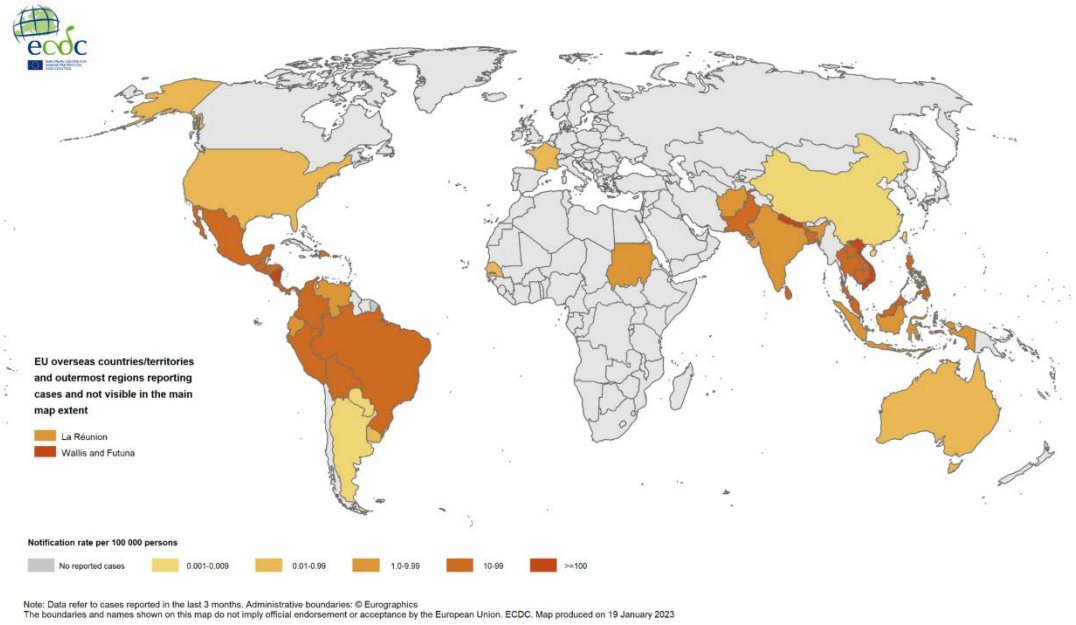
1.2 Epidemiologie

1.2.1 Wereldwijd

Wereldwijd is de incidentie van dengue de afgelopen decennia dramatisch toegenomen. Volgens de WHO werd voor 2010 geschat dat er jaarlijks 390 miljoen denguevirusinfecties plaatsvinden, waarvan een kwart symptomen ontwikkelt (met enige ernst van de ziekte) (Bhatt e.a., 2013). De ziekte is endemisch in meer dan 100 landen, in Zuidoost-Azië, Midden- en Zuid-Amerika, het westelijke deel van de Stille Oceaan en Afrika. De belangrijkste dengue-uitbraken van de afgelopen jaren hebben zich voorgedaan in Zuidoost-Azië, Noord- en Zuid-

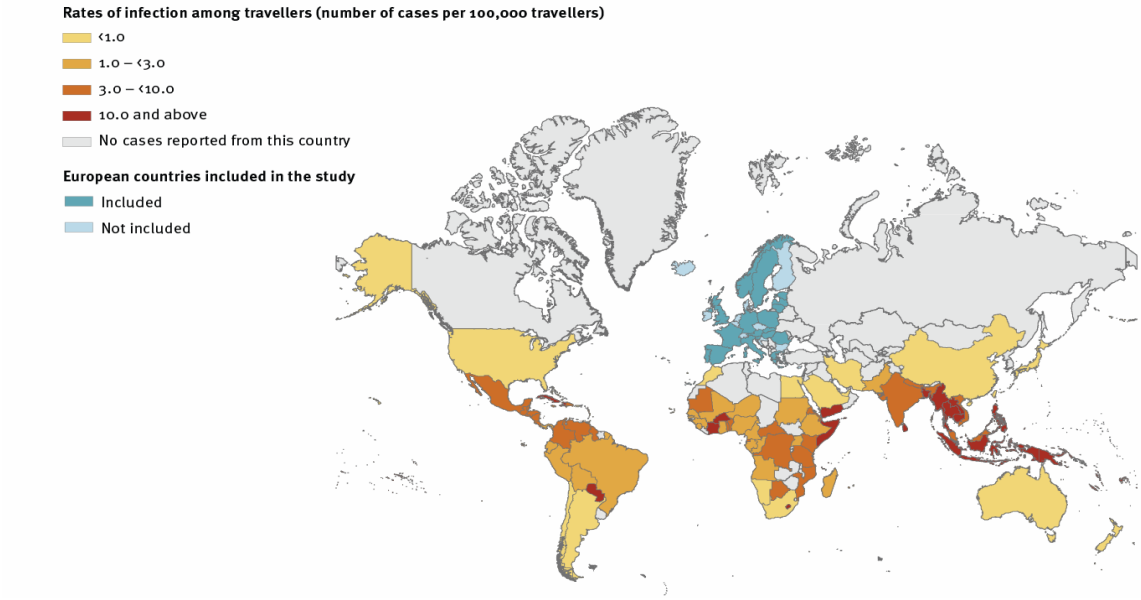
Amerika en het westelijke deel van de Stille Oceaan (ECDC, 2023). In 2022 zijn wereldwijd 4.110.465 gevallen van dengue en 4.099 sterfgevallen gemeld (ECDC, 2023). De meeste gevallen werden gemeld vanuit Brazilië (2.363.490), Vietnam (367.729), de Filippijnen (220.705), Indonesië (125.888) en India (110.473). Figuur 1 toont de landen met de hoogste meldingspercentages in de periode oktober-december 2022.

Figuur 1. Aantal meldingen van een denguevirusziekte per 100.000 inwoners in de periode van oktober tot en met december 2022 (bron: ECDC)



Naast het aantal door de landen gemelde gevallen zijn ook gegevens over door Europese landen gemelde reisgerelateerde gevallen van dengue een nuttige bron van informatie om het besmettingsrisico voor reizigers te beoordelen. Figuur 2 presenteert de infectiecijfers onder reizigers voor de periode 2015 tot en met 2019 (Gossner e.a., 2022).

Figuur 2: Aantal denguevirusinfecties onder Europese reizigers, per land van infectie, en Europese landen opgenomen in de studie, 2015-2019 (n=11.478)



Voor actuele informatie over gebieden waar onlangs dengue is gemeld, verwijzen we naar de Dengue-kaart: https://www.healthmap.org/dengue/en/

1.2.2 Europa

De overdracht van denguevirussen in Europa is afhankelijk van de aanwezigheid van bekwame muggenvectoren. De *Ae. albopictus,* waarvan bekend is dat hij denguevirussen kan overbrengen, is al lange tijd gevestigd in verschillende landen van Zuid-Europa, met Albanië en Italië als eerste gekoloniseerde landen in respectievelijk 1979 en 1990 (Medlock e.a., 2015). De geleidelijke uitbreiding van de mug vanuit het Middellandse-Zeegebied naar meer noordelijke delen van Europa benadrukt de kwetsbaarheid van Europese landen voor autochtone overdracht van denguevirussen (ECDC, 2021).

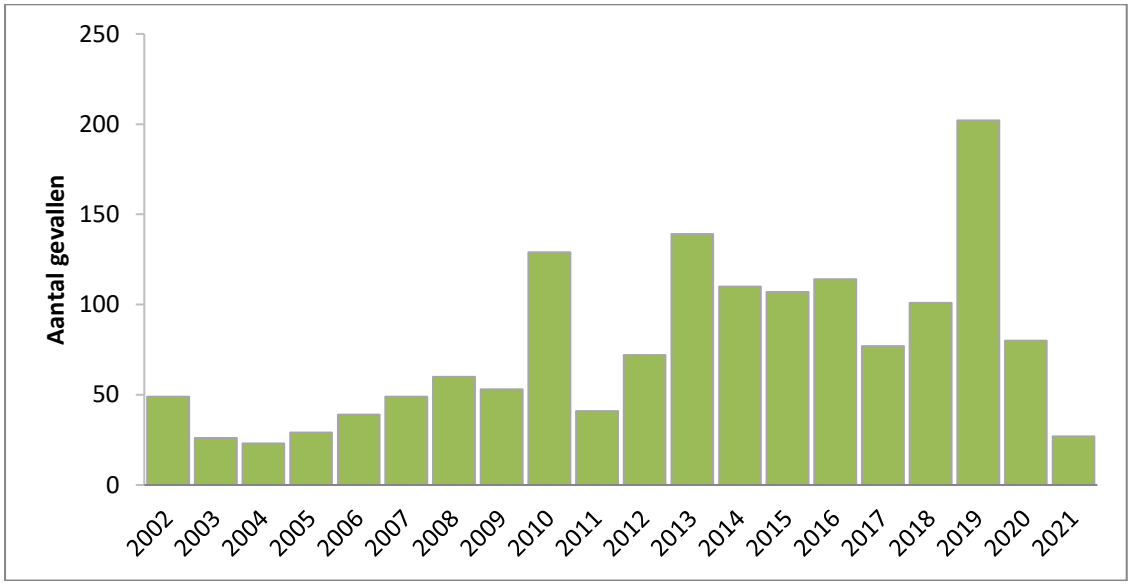
Tussen 2010 en december 2021 zijn autochtone uitbraken van dengue gemeld in vier Europese landen: Kroatië, Frankrijk, Italië en Spanje (ECDC, 2023). In 2022 werd Frankrijk geconfronteerd met een ongewone situatie van dengue-transmissie, met 65 autochtone gevallen verspreid over negen transmissiegebeurtenissen, waarvan zes in departementen die nog nooit autochtone dengue-transmissie hadden meegemaakt (Cochet e.a., 2022). Het totale aantal in 2022 overtrof het aantal gevallen dat gedurende de gehele periode 2010 tot en met 2021 werd waargenomen.

1.2.3 België

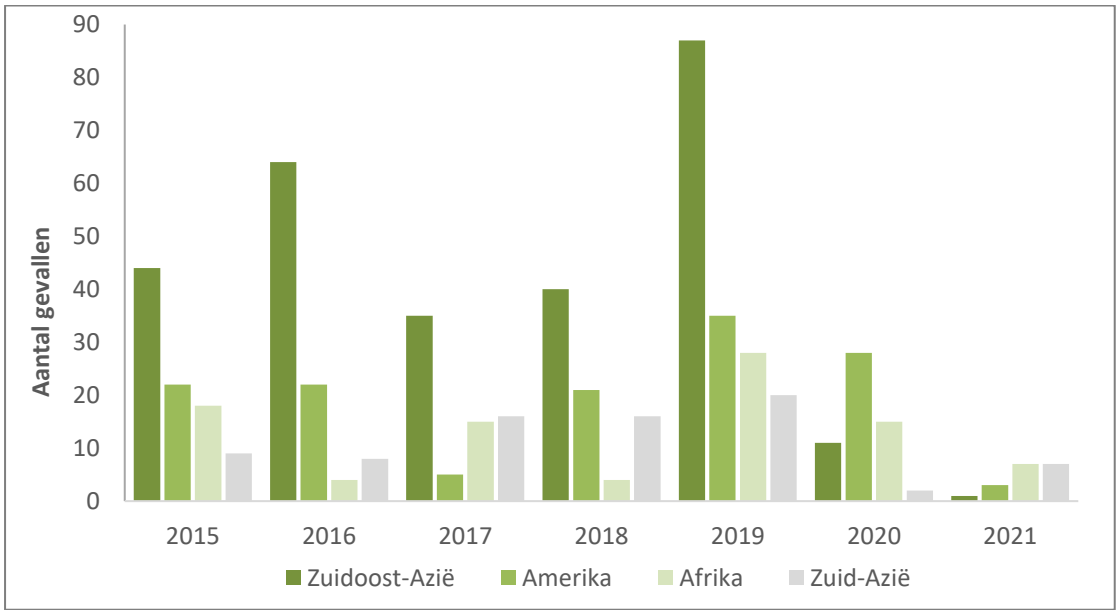
Tussen 2007 en 2021 zijn sporadisch muggen en larven van de *Ae. albopictus* aangetroffen in België, via de invoer van Lucky Bamboo, de handel in gebruikte banden en passief grondtransport (Deblauwe e.a., 2022). Monitoringresultaten van exotische muggen in 2022 in België (via het MEMO+ project) geven aan dat de vestiging *van de Ae. albopictus* in het land zich nu in een vroege fase bevindt, hoogstwaarschijnlijk in een beperkt aantal gebieden (Sciensano, 2022).

In dit verband zijn alle gevallen van dengue in België nog steeds reisgerelateerd. Het aantal in het land vastgestelde denguegevallen schommelt van jaar tot jaar, afhankelijk van de epidemiologische situatie van dengue in de endemische landen en de gekozen reisbestemmingen. Het hoogste aantal gevallen werd geregistreerd in 2019 (n=202), wat in verband kan worden gebracht met uitbraken in Zuidoost-Azië (Thailand, Cambodja en de Filipijnen) (figuur 3). Vanuit globaal perspectief, voor zover er informatie over reizen beschikbaar is, gebeuren de meeste infecties in Zuidoost-Azië, gevolgd door Latijns-Amerika (figuur 4). Het lage aantal besmettingen in 2020 en 2021 houdt waarschijnlijk verband met reisbeperkingen tijdens de SARS-CoV-2-epidemie.

Figuur 3. Aantal gemelde denguegevallen per jaar, België, 2002-2021 (Bron: Nationaal Referentiecentrum voor dengue, ITM)



Figuur 4. Aantal gemelde denguegevallen volgens de oorsprong van de infectie, België, 2015-2021 (Bron: Nationaal Referentiecentrum voor dengue, ITM)



2 Qdenga®

De hieronder opgenomen informatie en gegevens zijn afkomstig van de EPAR- en ACIP-vergaderingen van februari 2023.

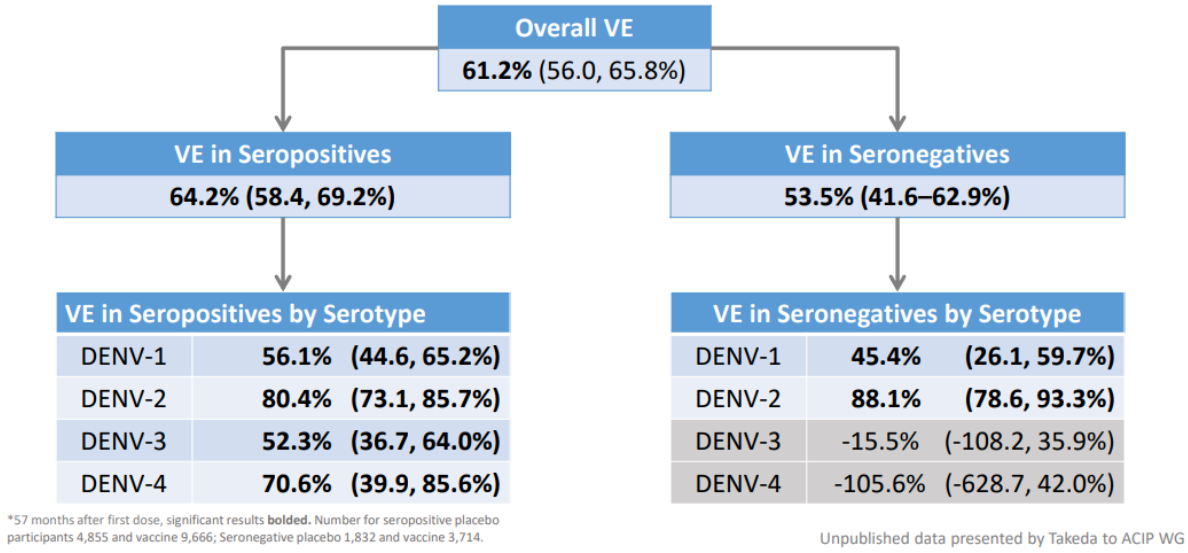
- EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf
- EMA: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/qdenga-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ACIP: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/Dengue-03-Paz-Bailey-508.pdf

2.1 Type vaccin

Qdenga® is een levend, verzwakt virus dat bestaat uit vier (tetravalente) componenten, elk ontworpen om een immuunrespons op te wekken tegen één serotype van het denguevirus. Elk van de vier viruscomponenten in het vaccin bevat een DENV-2-backbone (TDV-2). Drie van de vaccinstammen (TDV-1, TDV-3 en TDV-4) zijn chimaeren die gegenereerd zijn door de E- en prM-sequenties van TDV-2 te vervangen door die van wilde DENV-1-, DENV-3- en DENV-4-stammen.

2.2 Werkzaamheid van het vaccin (VE)

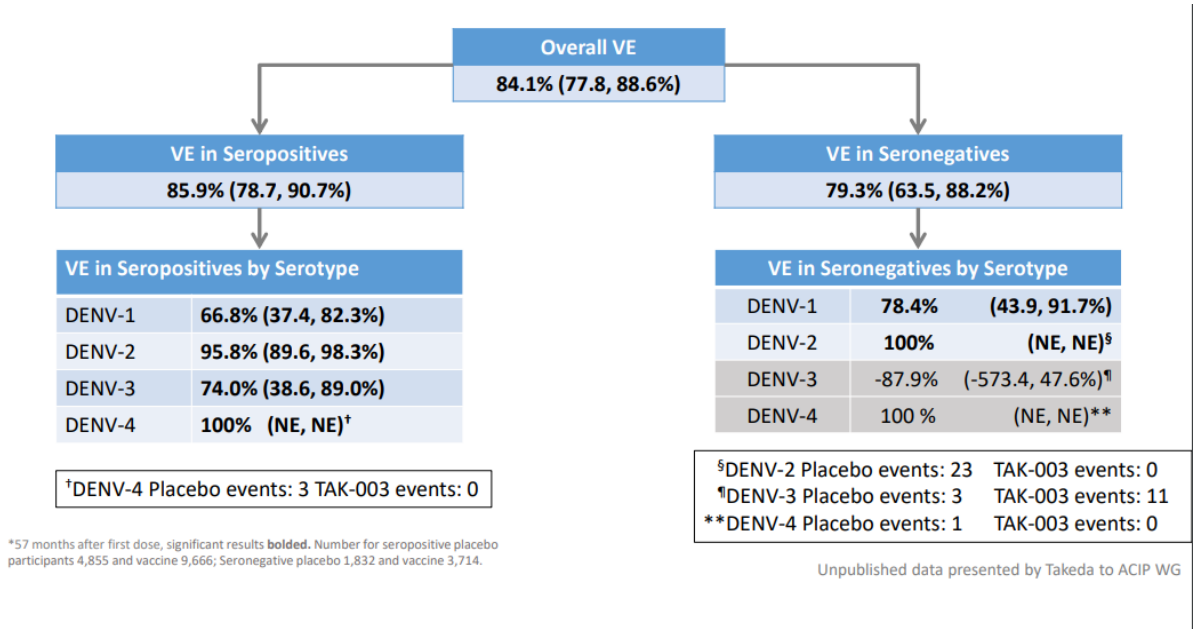
2.2.1 VE voor virologisch bevestigde dengue (VCD)



Tabel 1. VE voor VCD gepresenteerd tijdens de ACIP-vergadering van februari 2023.

De totale VE tegen VCD bedroeg 61,2%, met een algemeen betere VE bij seropositieve dan bij seronegatieve personen. De VE was het best voor DENV-2 en bleef robuust tot 57 maanden na het eerste vaccin. De VE voor DENV-1 was lager en nam sneller af. Bij seronegatieve personen werd geen werkzaamheid tegen DENV-3 waargenomen. Er waren onvoldoende gegevens voor DENV-4.

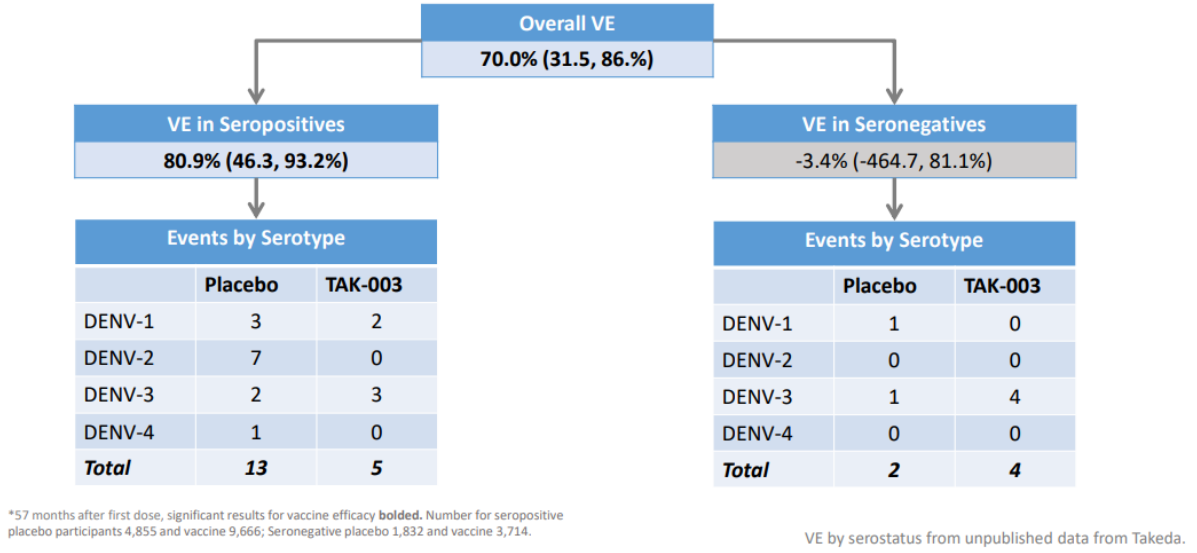
2.2.2 *VE voor ziekenhuisopname*



Tabel 2. VE voor ziekenhuisopname gepresenteerd tijdens de ACIP-vergadering van februari 2023.

In het algemeen bedroeg de VE tegen ziekenhuisopname 84,1%, met een goede VE tegen ziekenhuisopname voor DENV-1 en DENV-2. Voor DENV-3 werden meer ziekenhuisopnames waargenomen bij de seronegatieve personen die werden gevaccineerd. Vanwege het geringe aantal gevallen konden geen conclusies worden getrokken, maar een verhoogd risico op ziekenhuisopname kan niet worden uitgesloten. Er waren onvoldoende gegevens beschikbaar voor DENV-4 om op basis daarvan conclusies te trekken.

2.2.3 *VE voor ernstige dengue (dengue hemmoragische koorts, definitie 1997)*



Tabel 3. VE voor ernstige dengue gepresenteerd tijdens de ACIP-vergadering van februari 2023.

Qdenga® bood bij seropositieve personen bescherming tegen ernstige dengue. Wegens het geringe aantal gevallen was het moeilijk om de VE volgens serotype op te delen en konden er evenmin conclusies worden getrokken voor seronegatieve personen.

2.3 Vaccinatieschema en dosering

2.3.1 Wijze van toediening

Na de volledige reconstitutie van het gelyofiliseerde vaccin met het oplosmiddel moet Qdenga® worden toegediend door subcutane injectie, bij voorkeur in de bovenarm ter hoogte van de deltaspier. Qdenga® mag niet intravasculair, intradermaal of intramusculair worden geïnjecteerd.

2.3.2 Schema voor personen vanaf 4 jaar

Qdenga® moet worden toegediend in een dosis van 0,5 ml in **een vaccinatieschema met twee basisdoses (0 en 3 maanden).**

De noodzaak van een boosterdosis is nog niet vastgesteld, maar wordt bestudeerd.

2.4 Contra-indicaties

- **Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hieronder vermelde hulpstoffen** of **overgevoeligheid voor een eerdere dosis van Qdenga®**:
    - α,α-Trehalose-dihydraat
    - Poloxamer 407
    - Menselijk serumalbumine
    - Kaliumdiwaterstoffosfaat
    - Dinatriumwaterstoffosfaat
    - Kaliumchloride
    - Natriumchloride
    - Water voor injecties

- **Personen met aangeboren of verworven immuundeficiëntie,** met inbegrip van immunosuppressieve therapieën zoals chemotherapie of hoge doses systemische corticosteroïden (bv. 20 mg/dag of 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag prednison gedurende twee weken of meer) binnen vier weken voorafgaand aan de vaccinatie, zoals bij andere levende verzwakte vaccins (HGR 9158).

- Personen met een symptomatische **HIV-infectie** of met een asymptomatische HIV-infectie wanneer deze gepaard gaat met aanwijzingen voor een verminderde immuunfunctie.

- **Zwangere vrouwen:** Er is slechts een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Qdenga® bij zwangere vrouwen beschikbaar. Deze gegevens volstaan niet om conclusies te trekken over de afwezigheid van mogelijke effecten van Qdenga® op de zwangerschap, de embryofoetale ontwikkeling, de baring en de postnatale ontwikkeling. Qdenga® is een levend, afgezwakt vaccin en is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

- **Vrouwen die borstvoeding geven:** Het is niet bekend of Qdenga® wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Qdenga® is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

- **Vrouwen in de vruchtbare leeftijd:** Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zwangerschap vermijden gedurende ten minste één maand na vaccinatie. Vrouwen die zwanger willen worden, moet worden aangeraden de vaccinatie uit te stellen.

- Er zijn nog geen vaststellingen over de veiligheid en werkzaamheid van Qdenga® bij **kinderen jonger dan 4 jaar**.

2.5 Gelijktijdige toediening (uit SPC)

Qdenga® mag niet worden toegediend aan personen die binnen vier weken voorafgaand aan de vaccinatie immunosuppressieve therapieën hebben ondergaan, zoals chemotherapie of hoge doses systemische corticosteroïden.

Indien Qdenga® tegelijk met een ander injecteerbaar vaccin moet worden toegediend, moeten de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Qdenga® kan gelijktijdig met een hepatitis A-vaccin worden toegediend. Gelijktijdige toediening is onderzocht bij volwassenen.

Qdenga® kan gelijktijdig met een vaccin tegen gele koorts worden toegediend. In een klinische studie met ongeveer 300 volwassen proefpersonen die Qdenga® gelijktijdig met het 17D-vaccin tegen gele koorts kregen, was er geen effect op het seroprotectiepercentage voor gele koorts. De Dengue-antilichaamrespons nam wel af na gelijktijdige toediening van Qdenga en het 17D-vaccin tegen gele koorts. Het is nog niet geweten of deze bevinding klinisch significant is.

2.6 Bijwerkingen

De meest gemelde reacties bij proefpersonen van 4 tot 60 jaar waren pijn op de injectieplaats (50%), hoofdpijn (35%), myalgie (31%), erytheem aan de injectieplaats (27%), malaise (24%), asthenie (20%) en koorts (11%). Zeer vaak voorkomende reacties (≥1/10 van de proefpersonen) waren: infectie van de bovenste luchtwegen, verminderde eetlust, prikkelbaarheid, hoofdpijn, slaperigheid, myalgie, pijn op de injectieplaats, erytheem aan de injectieplaats, malaise, asthenie, koorts. Veel voorkomende reacties (≥1/100 tot <1/10) waren: nasofaryngitis, faryngotonsillitis, artralgie, zwelling aan de injectieplaats, blauwe plekken aan de injectieplaats, pruritus aan de injectieplaats, griepachtige ziekte.

3 Therapeutische en preventieve maatregelen

De behandeling van dengue is ondersteunend en uitsluitend gebaseerd op de klinische tekenen en symptomen, waarbij vloeistofvervanging nodig is in geval van bloedingen of shocks. Een specifieke antivirale therapie voor een infectie met het denguevirus is niet beschikbaar. De patiënt moet worden geadviseerd goed gehydrateerd te blijven en aspirine en niet-steroïde ontstekingsremmers te vermijden. Bij ernstige dengue is nauwkeurige observatie in het ziekenhuis vereist.

De meeste van de huidige preventieve maatregelen die gebaseerd zijn op muggencontrole en individuele bescherming zijn slechts beperkt doeltreffend, moeilijk uit te voeren en twijfelachtig op het vlak van kosteneffectiviteit. Terwijl de *Anopheles*-muggen die malaria overbrengen zich voornamelijk 's nachts voeden, voeden de *Aedes*-muggen die dengue overbrengen zich voornamelijk bij valavond en zijn bednetten dus niet doeltreffend. Dengue blijft zich verspreiden ondanks het gebruik van vectorbestrijdingsmaatregelen.

<u>Dengvaxia®</u>

In sommige endemische landen wordt Dengvaxia® gebruikt bij kinderen tussen 9 en 16 jaar bij wie eerder een dengue-infectie werd vastgesteld. Dit vaccin wordt subcutaan toegediend, 3 doses met een interval van 6 maanden. Dengvaxia® is in verband gebracht met ernstiger dengue bij kinderen die vóór de vaccinatie geen dengue hadden gehad (GACVS, 2017).

VI REFERENTIES

- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013 Apr 25;496(7446):504-7. doi: 10.1038/nature12060

- 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 Nov;27(44):2200818. doi: 10.2807/1560-7917.

- CDC. Pathophysiology of Severe Dengue. https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/Severe%20Disease%20in%20Infants_F.pdf

- CDC. ACIP meeting February 2023. Work Group Summary and Interpretation of TAK-Interpretation of TAK-003 Efficacy, 003 Efficacy, Safety, and Immunogenicity Data. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/Dengue-03-Paz-Bailey-508.pdf

- Deblauwe I, De Wolf K, De Witte J, Schneider A, Verlé I, Vanslembrouck A et al. From a long-distance threat to the invasion front: a review of the invasive Aedes mosquito species in Belgium between 2007 and 2020. Parasit Vectors. 2022 Jun 13;15(1):206. doi: 10.1186/s13071-022-05303-w.

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf

- https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/qdenga-epar-public-assessment-report_en.pdf

- European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Mosquito maps [internet]. 2021. Available from: https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Dengue worldwide overview. Situation overview 27 January 2023. https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Autochthonous transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present. (update 6 february 2023) Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea

- GACVS meeting 6-7 December 2017: https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/dengue-vaccines/safety-update

- Gossner CM, Fournet N, Frank C, Fernández-Martínez B, Del Manso M, Gomes DJ, de Valk H. Dengue virus infections among European travellers, 2015 to 2019. Euro Surveill. 2022;27(2):pii=2001937.

- Huits R, Schwartz E. Fatal outcomes of imported dengue fever in adult travellers from non-endemic areas are associated with primary infections. *J Travel Med*. 2021:1-6. doi:10.1093/jtm/taab020

- Medlock JM, Hansford KM, Versteirt V, Cull B, Kampen H, Fontenille D, et al. An entomological review of invasive mosquitoes in Europe. *Bull Entomol Res*. 2015;105(6):637-63. 10.1017/S0007485315000103

- Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 2022;75(1):107-117. doi:10.1093/cid/ciab864

- HGR 9158: Vaccination of immunocompromised or chronically ill children and/or adults https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20200212_shc_9158_ic_and_vaccination_vweb_2.pdf

- Sciensano. Press release December 2022. An unexpected number of tiger mosquitoes found by citizens in Belgium. Available from: https://www.sciensano.be/en/press-corner/unexpected-number-tiger-mosquitoes-found-citizens-belgium

- WHO. Dengue vaccines: position paper. 2018. WER No 36, 2018, 93, 457–476

- WHO. Dengue and severe dengue (10 january 2022): https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue

VII SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: Wie zijn we?

Al de experten hebben ***op persoonlijke titel*** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR (belangenconflicten).

De volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap van de ad-hocwerkgroep werd waargenomen door **Ula MANIEWSKI-KELNER** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS.

HOYOUX Marie	Kindergeneeskunde, Reiskliniek, Infectiologie	CHU Liège
LERNOUT Tinne	Epidemiologie, Tropische geneeskunde	Sciensano
MANIEWSKI-Kelner Ula	Infectiologie, Reiskliniek, Tropische geneeskunde	ITM
MARTIN Charlotte	Infectiologie, Interne geneeskunde, Tropische geneeskunde	CHU Saint-Pierre
MERTENS Rembert	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Brussel
SOENTJENS Patrick	Infectiologie, Interne geneeskunde, Tropische geneeskunde	ITM

De permanente werkgroep Vaccinatie (Belgische NITAG) heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap werd waargenomen door **David TUERLINCKX en Steven CALLENS** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS. De volgende experten hebben dit advies per e-mail goedgekeurd op 29 maart 2023.

BLUMENTAL Sophie	Pediatrische Infectieziekten	ULB
BOIY Tine	Pediatrie	UZA
CALLENS Steven	Interne geneeskunde, Infectiologie	UZ Gent
CARRILLO SANTISTEVE Paloma	Preventieve geneeskunde en volksgezondheid, vaccinologie	ONE
CHATZIS Olga	Pediatrie, vaccinologie, infectiologie	UCL
CORNELISSEN Laura	Epidemiologie, Verloskunde, Gynaecologie	Sciensano
DAELEMANS Siel	Pediatrie, Pneumologie, Infectiologie	UZ Brussel
DE LOOF Geert	Algemene geneeskunde	BCFI
DE SCHEERDER Marie-Angélique	Interne geneeskunde, Infectiologie, Reiskliniek, HIV	UZ Gent
DE SCHRYVER Antoon	Arbeids- en milieugeneeskunde	UAntwerpen
DESMET Stefanie	Klinische biologie, microbiologie, vaccinologie, pneumologie	KU Leuven
DOGNE Jean- Michel	Farmacovigilantie	UNamur, EMA
FRERE Julie	Pediatrie, Infectiologie	CHR Citadelle
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, Infectiepreventie, Microbiologie	UZ Gent
MAERTENS Kirsten	Vaccinologie, Moederlijke immunisatie	UAntwerpen
MALFROOT Anne	Pediatrie, Infectiologie	UZ Brussel

MANIEWSKI-KELNER Ula	Infectiologie, Reiskliniek, Tropische geneeskunde	ITG
MICHIELS Barbara	Algemene geneeskunde	UAntwerpen
PEETERMANS Willy	Interne geneeskunde, infectiologie en vaccinologie	UZ Leuven
PELEMAN Renaat	Infectiologie, Vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique	Klinische evaluatie, epidemiologie	KCE
ROSSI Camelia	Infectiologie, HIV, Reisgeneeskunde	CHU Ambroise Paré
SCHELSTRAETE Petra	Pediatrie, Pneumologie, Infectiologie	UZ Gent
SCHIRVEL Carole	Ziekenhuishygiëne	CHIREC
SOENTJENS Patrick	Infectiologie, Interne geneeskunde, Tropische geneeskunde	ITM
SPODEN Julie	Algemene geneeskunde	SSMG
SWENNEN Béatrice	Epidemiologie, Vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne	Pediatrie, Infectiologie	CHU TIVOLI
TUERLINCKX David	Pediatrie, Vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie, Vaccinologie	UAntwerpen
VAN DER LINDEN Dimitri	Pediatrie, Infectiologie	UCL
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, Vaccinologie, Reiskliniek	CHU Saint-Pierre
VEKEMAN Veerle	Algemene geneeskunde	Kind & gezin
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, Bacteriologie	UZ Leuven
WAETERLOOS Geneviève	Kwaliteit van vaccins en bloedproducten	Sciensano

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

DAEMS Joël	DG medicamenten	RIZIV-INAMI
THEETEN Heidi	Vaccinologie	VAZG
WUILLAUME Francoise	Vaccinovigilantie	AFMPS-FAGG

Op 17 november 2022 is de onderneming TAKEDA door de ad-hocwerkgroep gehoord.

Op 23 december 2022 werd een gezamenlijke vergadering georganiseerd tussen vertegenwoordigers en deskundigen van de Hoge Gezondheidsraad van België, het Robert Koch-Instituut van Duitsland en het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering van Nederland.

Dit advies werd door een extern vertaalbureau vertaald vanuit het Engels.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 30 leden van de *pool* van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.fgov.be.

www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**