

Folia Pharmacotherapeutica juni 2023

Vaccinatie tegen dengue bij reizigers: advies van de Hoge Gezondheidsraad (bijgewerkt op 08/8/2024)

Deze tekst werd bijgewerkt op 08/08/2024 naar aanleiding van de revisie van het advies de Hoge Gezondheidsraad. De wijzigingen zijn :

- (1) leeftijdsgrens voor vaccinatie: 6 jaar of ouder ;
 - (2) minimale interval van 6 maanden tussen dengue-infectie en het begin van de vaccinatie ;
 - (3) geen noodzaak meer om de twee vaccindoses toe te dienen vóór vertrek.
- Dengue is een virale (sub)tropische ziekte overgedragen door muggen. Dengue komt af en toe voor bij reizigers, levensbedreigende complicaties zijn zeer zeldzaam. Alle gevallen in België zijn importgevallen.

De commercialisering van een **vaccin tegen dengue in België (Qdenga®)** heeft geleid tot een **advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR, 9739, april 2023 met revisie juni 2024)**.

De HGR beveelt vaccinatie tegen dengue aan **bij personen $\geq$ 6 jaar die langer dan 4 weken of frequent reizen naar hoogrisicogebieden, maar enkel voor degenen die in het verleden al dengue hebben doorgemaakt (minstens 6 maanden vóór de start van de vaccinatie)**. Deze doelgroep is gekozen omdat het risico van ernstig verloopende dengue groter is bij een secundaire infectie. Daarenboven is de werkzaamheid van het vaccin minder goed bij personen die nog niet in contact kwamen met dengue en ook de veiligheid is minder duidelijk.

Er blijven een aantal onzekerheden, onder andere over de real-life bescherming bij reizigers uit niet-endemische gebieden en over de exacte beschermingsduur tegen de verschillende dengueserotypes. Anamnese en en risico van eerdere blootstelling bieden enig houvast in de beslissing om de reiziger te vaccineren, maar het gebrek aan een betrouwbare serologische test is een nadeel.

De muggenwerende maatregelen blijven ook voor gevaccineerden belangrijk.

De **Hoge Gezondheidsraad (HGR)** publiceerde in april 2023 een advies over **vaccinatie tegen dengue (knokkelkoorts) in het kader van reizen**. Dit advies werd bijgewerkt in juni 2024 naar aanleiding van het herziene Position paper van de WHO in mei 2024 : Advies 9739 (april 2023, revisie juni 2024).¹ Het **Instituut voor Tropische Geneeskunde** nam de aanbevelingen al op in haar reisadviezen: Wanda voor artsen > Dengue (Engels) en Wanda voor reizigers > Denguevaccinatie²

Het advies van de HGR volgt op de **commercialisering in maart 2023 van Qdenga®**, het eerste denguevaccin in België, met als **indicatie** de preventie van dengue vanaf de leeftijd van 4 jaar. Qdenga® is een levend verzwakt vaccin met de 4 stammen (serotypes) van het denguevirus (DENV1,2,3 en 4) [zie Repertorium 12.1.1.16].

Dengue: verloop en epidemiologie

Het virus verantwoordelijk voor dengue wordt **overgedragen door Aedes-muggen, die vooral overdag steken**. Dengue komt voor in **(sub)tropische gebieden** (vooral Azië, gevolgd door Latijns-Amerika en Afrika³). De 4 serotypen kunnen co-circuleren, en vele landen zijn hyper-endemisch voor meerdere subtypen. De incidentie nam in de laatste decennia sterk toe (400% toename van 2000 tot 2013³). In 2019 werden 5,2 miljoen gevallen gerapporteerd aan de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). Dit is volgens de WGO een forse onderrapportering aangezien de meeste gevallen asymptomatisch zijn. Geschat wordt dat ongeveer 25% van de infecties gepaard gaan met klinische symptomen, in de meeste gevallen milde tot matig ernstige griepachtige verschijnselen. **Een ernstig verloop (gaande tot ernstige bloedingen en orgaanfalen) is zeldzaam** (2 à 5% van de dengue-gevallen, afhankelijk van de bronnen^{4,5}),

en treedt vooral op bij een **secundaire infectie**, dit wil zeggen een infectie met een ánder denguevirus-serotype dan bij de eerste infectie, en bij kinderen in een endemische setting. Dengue komt af en toe voor bij **reizigers**, het risico op levensbedreigende complicaties is zeer klein. De *travel-related infection rate* bij Europese reizigers in de periode 2015-2019 werd geschat op 2,8 gevallen per 100 000 reizigers globaal en 6,1 gevallen per 100 000 reizigers uit Azië⁶. Alle gevallen in België zijn importgevallen (202 gerapporteerde gevallen in België in 2019, vooral door serotypes DENV1 en DENV2, en vooral na besmetting in Azië, zie Sciensano). Er bestaat geen specifieke antivirale behandeling tegen dengue.

De **muggenwerende maatregelen** blijven ook voor gevaccineerden belangrijk. (Zie wanda voor reizigers > muggenwerende maatregelen) en wanda voor reizigers > insectenwerende middelen (repellents)).

Doelgroepen voor vaccinatie tegen dengue

De HGR beveelt vaccinatie met Qdenga® aan **bij personen vanaf de leeftijd van 6 jaar die langer dan 4 weken of frequent reizen naar hoogrisicogebieden***, én voldoen aan **de volgende criteria**:

- **De persoon heeft in het verleden een dengue-infectie doorgemaakt (minstens 6 maanden vóór de start van de vaccinatie).** De evaluatie gebeurt volgens de HGR vooral op basis van anamnese en risico van eerdere blootstelling (vroegere reizen naar of verblijf in endemisch gebied). De HGR beveelt veralgemeende serologische screening niet aan (onvoldoende specificiteit door kruisreactiviteit met andere flavivirussen). Bij twijfel beveelt de HGR aan om een infectioloog te raadplegen.
- Het schema bestaat uit 2 subcutane injecties (bij voorkeur in de bovenarm nabij de deltaspier) met een interval van minstens 3 maanden. De eerste dosis kan tot 14 dagen vóór vertrek naar een hoogrisicogebied gegeven worden, met de 2de dosis na minstens 3 maanden.

* Wanda.be > Dengue definieert de gebieden waarvoor vaccinatie te overwegen is, als de **donkerst rood gekleurde landen** op de *dengue global consensus map*.

Het advies benadrukt dat de verwachte voordelen en de potentiële ongewenste effecten van Qdenga® en de onzekerheden moeten worden **besproken met de reiziger** (zie verder).

De **prijs** voor 1 dosis bedraagt € 89,70 (**niet terugbetaald**, situatie op 01/06/23).

Over werkzaamheid en veiligheid en de onzekerheden

De werkzaamheid en de risico's van Qdenga® werden beknopt besproken in "Nieuwigheden" in Folia maart 2023. We geven hier enkele details over werkzaamheid, veiligheid en de onzekerheden.⁷⁻¹¹

- De werkzaamheid van Qdenga® werd onderzocht in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij **kinderen en adolescenten in endemische gebieden** (Latijns-Amerika, Azië/Pacific ; kinderen van 4 tot 16 jaar; n= 19 021; ongeveer 70% was seropositief op moment van vaccinatie). Bij deze populatie geeft het vaccin een **bescherming van 80,2% tegen symptomatische infectie*** (vanaf 1 maand tot 12 maanden na 2^{de} dosis, primair eindpunt) en **van 90,4% tegen hospitalisatie door dengue** (vanaf 1 maand tot 18 maanden na 2^{de} dosis, secundair eindpunt). De bescherming neemt af met de tijd, al bedraagt de bescherming tegen hospitalisatie in het 3^{de} jaar na vaccinatie nog ongeveer 70%. De nood aan een herhalingsinenting wordt momenteel onderzocht.
- *** Symptomatische infectie:** koorts of andere klinische symptomen die volgens de onderzoeker het gevolg waren van dengue, in combinatie met een positieve serotype-specifieke RT-PCR-test.
- **De bescherming is afhankelijk van het serotype, met de hoogste bescherming tegen de DENV-2-stam.** Er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid tegen de **DENV-4-stam** te evalueren.
- **De bescherming is ook afhankelijk van de serostatus op moment van vaccinatie.** Bij de personen die **seropositief** waren op moment van vaccinatie (d.w.z. personen die op moment van vaccinatie al een dengue-infectie hebben doorgemaakt) is de bescherming globaal gezien **hoger** dan bij de personen die **seronegatief** waren op moment van vaccinatie (d.w.z. personen die op moment van vaccinatie nog geen dengue-infectie hebben doorgemaakt). Bij de seronegatieven was er geen bescherming tegen de

DENV-3-stam. Er waren bij de seronegatieve gevaccineerden zelfs iets meer hospitalisaties en ernstige denguegevallen door DENV-3 dan in de placebogroep, al was het verschil statistisch niet significant (geringe aantallen). Dit signaal moet evenwel opgevolgd worden. Met een ander vaccin tegen dengue (Dengvaxia®, vergund maar niet gecommercialiseerd in de Europese Unie) is immers in het 3^{de} jaar na vaccinatie een verhoogd risico van ernstige dengue vastgesteld wanneer de persoon seronegatief was op moment van vaccinatie.

- **De werkzaamheid van Qdenga® bij personen ouder dan 16 jaar is afgeleid uit een immunogeniciteitsstudie** bij seronegatieve personen van 18 tot 60 jaar in niet-endemisch gebied: de immuunrespons (gemeten 6 maand na de 2^{de} dosis) was niet-inferieur aan de immuunrespons bij de kinderen en adolescenten uit de hoger vermelde gerandomiseerde studie.⁷ **Er zijn geen studies bij personen ouder dan 60 jaar.**
- **Ongewenste effecten** zijn vooral lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats, alsook hoofdpijn, spierpijn, algemeen onwel zijn, zwaktegevoel, koorts.
- **Contra-indicaties** voor vaccinatie met Qdenga® zijn personen met **immunodeficiëntie en immunosuppressie, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven** (SKP). Zie ook Repertorium 12.1. Vaccins > rubriek *Bijzondere voorzorgen > Immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie*. Zoals voor andere levende vaccins worden vrouwen best niet zwanger in de maand na vaccinatie (zie Repertorium 12.1. Vaccins > rubriek *Zwangerschap en borstvoeding*).
- Qdenga® kan gelijktijdig (maar op een andere plaats) toegediend worden als het **vaccin tegen hepatitis A** en het **vaccin tegen gele koorts**. In de studie over gelijktijdige toediening met het gele koorts-vaccin was de immuunrespons tegen het dengue-vaccin verlaagd, maar de klinische significatie hiervan is niet duidelijk.

Conclusie in verband met de onzekerheden

- Er zijn nog geen gegevens over bescherming bij reizigers, noch over bescherming tegen symptomatische infectie, noch over bescherming tegen hospitalisatie door dengue.
- De exacte beschermingsduur tegen de verschillende dengueserotypes en de nood voor een herhalingsinenting moeten nog worden bepaald.
- Anamnese en risico van eerdere blootstelling bieden enig houvast in de beslissing om de reiziger te vaccineren, maar het gebrek aan een betrouwbare serologische test is een nadeel.

Specialiteitsnamen

- Vaccin tegen dengue: Qdenga® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Hoge Gezondheidsraad. Advies 9739 – Vaccinatie tegen Dengue. Publicatiedatum: 06/04/23, revisie: 20/06/2024
- 2 Wanda for doctors > Dengue (laatste update 05/07/2024). Wanda voor reizigers > Dengue (laatste update 05/07/2024). Wanda voor reizigers > Denguevaccinatie (laatste update 24/06/2024).
- 3 Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O en Wills B. Dengue. Seminar. Lancet 2019;393:350-63 (doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1))
- 4 CDC. Dengue. For Healthcare providers > Clinical presentation (last reviewed: 13/04/23)
- 5 Halstead S en Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. Journal of Travel Medicine 2019;26:1-15 (doi: [10.1093/jtm/taz062](https://doi.org/10.1093/jtm/taz062))
- 6 Gossner CM, Fournet N et al. Dengue virus infections among European travellers, 2015 to 2019 Euro Surveill. 2022;27(2):pii=2001937. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.2.2001937>
- 7 Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med 2019;381:2009-19 (doi: [10.1056/NEJMoa1903869](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903869))
- 8 Biswal S, Borja-Tabora C, Vargas LM et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395: 1423–33 (doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1))
- 9 Wilder-Smith A. Comment. Evaluation of a tetravalent dengue vaccine by serostatus and serotype. Lancet 2020;395: 1402-1404

(doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30603-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30603-6))

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

11 European Medicines Agency. EPAR Qdenga®

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.