

Controerse omtrent denguevaccinatie

Gijsbert van Nierop, Byron Martina, Barry Rockx, Marion Koopmans

Samenvatting

Dengue, ofwel knokkelkoorts, wordt veroorzaakt door vier serotypes van het door *Aedes*-muggen overgedragen denguevirus. Symptomen variëren van milde griepachtige symptomen tot incidenteel levensgevaarlijke dengue-hemorragische koorts en dengue-shocksyndroom. In 2015 is een tetravalent denguevaccin, genaamd Dengvaxia, in drie landen goedgekeurd en in 2016 bij een vaccinatiecampagne op de Filipijnen toegediend aan ongeveer 1 miljoen kinderen. Het vaccin bleek voldoende effectief en veilig voor kinderen die al eerder waren blootgesteld aan dengue, maar kon zorgen voor een ernstiger ziektebeloop bij kinderen die dengue-naïef waren op het moment van vaccinatie. Mogelijk leidt antilichaam-gemedieerde versterking van infectie in deze groep tot de ernstiger klachten, vergelijkbaar met het fenomeen dat gezien wordt bij denguevirus herinfecties. Hoewel vaccinatie ondanks deze complicatie een duidelijk overall positief effect heeft, heeft deze controerse tot grote maatschappelijke onrust en een sterke anti-vaccinatiebeweging geleid. Hierdoor daalt momenteel de vaccinatiegraad op de Filipijnen ook voor andere vaccins, wat in 2019 al tot een grote mazelenepidemie heeft geleid. Er worden diverse nieuwe vaccins tegen dengue ontwikkeld. Voor de ontwikkeling van deze tweedegeneratievaccins is meer inzicht nodig in de onderliggende immunoversterkende mechanismen en zijn mogelijk alternatieve strategieën vereist om acceptatie van vaccinatie op langere termijn te waarborgen.

Abstract

Dengue, also known as break-bone fever, is caused by four dengue virus serotypes (DENV1-4) which are mainly transmitted by *Aedes* mosquitos. Symptoms vary from mild flu-like symptoms to rare life-threatening dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome with thrombocytopenia, plasma leakage and bleeding. In 2015, Sanofi Pasteur licensed a tetravalent dengue

vaccine (Dengvaxia) in three countries. In 2016 a school vaccination campaign was launched at the Philippines where approximately 1 million children were vaccinated. The vaccine was safe and effective for children that were previously infected with dengue virus but was associated with enhanced disease for a minor group of children that were dengue-naïve. For the latter group, this potentially relates to antibody-mediated enhancement of infection as is observed by secondary dengue virus infection. Even though there was a significant net beneficial effect of vaccination, this vaccine controversy led to a public scare and hesitance to take other vaccines. This resulted in a large measles outbreak in 2019. There are several new dengue vaccines in development. For successful development there is an urgent need for a thorough understanding of the immunopathological mechanisms at play. Potentially, alternative approaches are required to assure long-term safety and acceptance of vaccination.

Transmissie en klinische verschijnselen van dengue

Dengue is een tropische infectieziekte, veroorzaakt door het denguevirus (DENV). Dit virus wordt met name verspreid door de steekmuggen *Aedes aegypti* en *Aedes albopictus*, in de volksmond bekend als de gelekoortsmug en de tijgermug. Daarnaast wordt dengue incidenteel verticaal overgedragen van moeder op foetus of via moedermelk, bloedtransfusie,

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Viroscience,
G.P. van Nierop, viroloog, postdoctoraal
onderzoeker,
B.E.E. Martina, viroloog, wetenschappelijk
medewerker,
B.H.G. Rockx, viroloog, groepsleider exotische
virussen,
M.P.G. Koopmans, viroloog, afdelingshoofd.
Correspondentieadres:
g.p.vannierop@erasmusmc.nl

orgaantransplantatie en gedeelde injectienaalden. Een DENV-infectie verloopt meestal subklinisch. Ongeveer een kwart van de geïnfecteerde personen ontwikkelt griepachtige symptomen als koorts, hoofd-, spier- en gewrichtspijn en een typerende huiduitslag. In sommige gevallen ontwikkelt zich echter een potentieel levensbedreigende denguehemorragische koorts (*dengue hemorrhagic fever*, DHF) met trombocytopenie en plasmalekkage, wat kan leiden tot dengue-shocksyndroom met lage bloeddruk, ademhalingsproblemen en orgaanuitval. Er is op dit moment geen specifieke behandeling voor dengue beschikbaar. Bij vroege diagnose en met de juiste medische zorg – hoofdzakelijk door het herstellen van de juiste vloeistofbalans – kan de mortaliteit van DHF worden teruggebracht van 20 naar minder dan 1 procent.[1]

Op jaarbasis zijn er naar schatting 390 miljoen DENV-infecties in 128 landen, waarvan 96 miljoen personen klinische symptomen en 500.000 ernstige dengue ontwikkelen. Bij grote uitbraken kunnen capaciteitstekorten ontstaan in ziekenhuizen, waardoor onvoldoende medische ondersteuning geboden kan worden. Vanwege deze enorme impact is er een grote vraag naar specifieke therapieën en vaccins.[1,2]

Denguevirus

Er zijn vier verschillende serotypes DENV (DENV1-4), die samen met meer dan 70 in negen groepen verdeelde virussen het genus *Flavivirus* vormen, in de familie van *Flaviviridae*. Het genoom van flavivirussen bestaat uit een enkelstrengs RNA-molecuul van tussen de 10 en 11 kilobase en codeert voor drie structurele (envelop-, pre-membraan- en kerneiwit) en zeven niet-structurele eiwitten (NS1, NS2, NS3, NS4A/B en NS5A/B).[3]

Infectie met DENV induceert niet alleen een sterke aangeboren afweer maar ook een adaptieve geheugen-B- en T-celimmunitet, die de gastheer waarschijnlijk levenslang beschermt tegen homologe herinfectie.[4] Door de opbouw van het virus is het envelopeiwit, dat verantwoordelijk is voor fusie met de doelcel, een dominant doelwit voor virusneutralisatie door middel van antilichamen. Envelopspecifieke antilichamen zijn een belangrijke factor voor het beschermen van de gastheer tegen herinfectie. Door evolutionair geconserveerde structuren binnen het envelopeiwit zijn specifieke antilichamen deels kruisreagerend met

andere flavivirussen.[3] Na infectie met DENV is de gastheer hierdoor vaak ook voor een korte periode beschermd tegen infecties met heterologe DENV-serotypes en andere flavivirussen. Door afnemende immuniteit wordt men tussen de zes maanden en twee jaar daarna opnieuw vatbaar voor herinfectie met heterologe flavivirussen.[3,4]

Door de hoge mate van kruisreactie van antilichamen is serologische differentiële diagnostiek van flavivirussen moeilijk. De gouden standaard is momenteel een plaquereductie-neutralisatietest maar deze is zeer bewerkelijk, vereist laboratoriumfaciliteiten op biologisch veiligheidsniveau 3, getraind personeel en het gebruik van een breed scala aan virusstammen voor serotypering van het flavivirus en van antistoffen. Zelfs met deze methode kan het lastig zijn om de exacte infectiegeschiedenis te ontrafelen. Om de differentiële diagnostiek van flavivirussen te verbeteren zijn er diverse serologische testen in ontwikkeling. Om serotypespecifieke responsen uit te lezen wordt onder andere gebruikgemaakt van *i*) envelopeiwit waar geconserveerde epitopen uit verwijderd zijn[5], *ii*) heterologe sera of specifieke monoklonale antilichamen (blocking-of-binding assays)[6] of *iii*) minder geconserveerd NS1-eiwit van een breed panel aan verschillende flavivirussen als antigeen in multiplextesten.[6,7]

Bij secundaire DENV-infectie met een andere serotype kan immuunversterking van infectie optreden, door de geheugenimmuunrespons, met een ernstiger ziektebeloop vergeleken met primaire infectie tot gevolg.[8] Een mechanisme hiervoor is antilichaamgemedeerde versterking van infectie (*antibody-dependent enhancement*, ADE).[9] Ook speelt adaptieve cellulaire immuniteit mogelijk een rol bij ernstige dengue na secundaire infectie.[10] Bij ADE zorgt de vorming van viruscomplexen met antilichamen die de infectie niet of incompleet neutraliseren, voor opname van DENV in een breder scala aan cellen. Dit gebeurt met name in cellen die zorgen voor de niet-specifieke afweer (aangeboren afweercellen) zoals macrofagen, wat leidt tot verhoogde virusreproductie en een verstoorde afweerreactie. Het virusantilichaamcomplex wordt hierbij geïnternaliseerd door interactie van de immuunglobuline G (IgG)-constante antilichaamketen (Fc_g) met de Fc_g-receptor (Fc_gR) op immuuncellen, wat leidt tot productieve infectie en celdood. Naast hun concentratie, antigeenspecificiteit en affiniteit zijn

IgG-subklasse en het glycosyleringsprofiel van de Fc via de FcγR-specificiteit/affiniteit bepalend voor het ADE-potentieel van antilichamen.[3,11]

Gezien het gevaar van ADE is voor volledige bescherming tegen ernstige dengue een gebalanceerde respons tegen alle DENV-serotypes nodig. Binnen flavivirussen zijn epitopen in het envelopeiwit die tot ADE kunnen leiden, sterk geconserveerd. Door de hoge mate van cocirculatie van DENV met onder andere het westnijl-, gelekoorts-, Japanse encefalitis- en zikavirus is het mogelijk dat immuniteit tegen andere flavivirussen ook tot ADE van DENV kan leiden of vice versa. [3,12,13] Er zijn echter epidemiologische studies die een kruisbeschermend effect van flavivirusvaccins tegen heterologe stammen suggereren.[14]

Dengvaxia controverse

In 2015 is het eerste tetravalente DENV-vaccin, genaamd CYD-TDV(Dengvaxia™), geregistreerd door Sanofi Pasteur om een DENV1-4 afweer te induceren. CYD-TDV is gebaseerd op het zeer succesvolle in kippeneieren geproduceerde levend verzwakte gelekoortsvaccin (YF-17D), dat ontwikkeld is door Max Theiler in de dertiger jaren van de 20-ste eeuw en waarvoor hij in 1951 de Nobelprijs heeft ontvangen. Dit vaccin wordt wereldwijd gebruikt voor bescherming tegen gele koorts en heeft een uitstekend veiligheidsprofiel. Voor CYD-TDV zijn in YF-17D de genen die coderen voor het premembraan en envelopeiwit, vervangen door die van DENV, waardoor chimere virussen ontstaan. De vier chimere vaccinvirussen, één voor elk DENV-serotype, worden geproduceerd in een apenier epitheelcellijn (Vero) met behulp van recombinante DNA-technologie. CYD-TDV leidt net als YF-17D tot kortstondige replicatie en vorming van viruspartikels. Hierdoor wordt er een DENV-specifieke virusneutraliserende antilichaamrespons en een type-1-helper en cytotoxische T-celrespons gericht tegen (pre-)membraan en envelop geïnduceerd.[15]

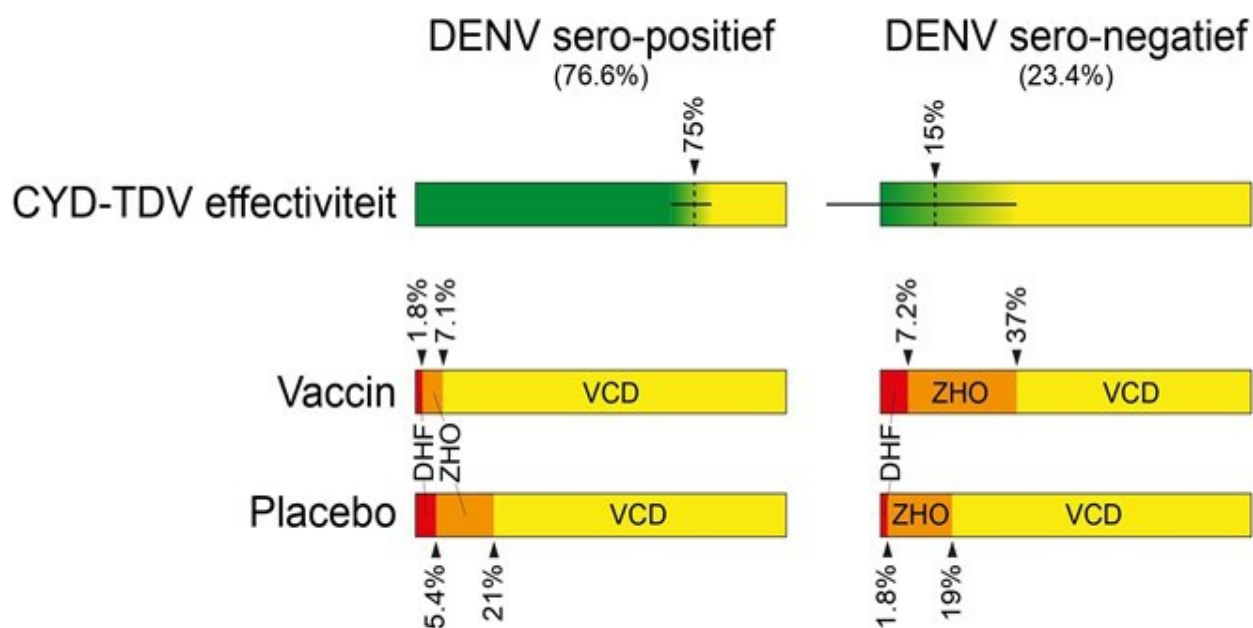
In 2011 is de effectiviteit van drie subcutane CYD-TDV-vaccinaties met zes maanden interval vergeleken met placebo in twee fase III-klinische trials in DENV-endemische gebieden. In Azië zijn kinderen tussen de 2 en 14 jaar geïncubeerd (6851 gevaccineerde versus 3424 placebo) en in Latijns-Amerika zijn kinderen tussen de 9 en 16 jaar geïncubeerd (13920 gevaccineerde versus

6949 placebo) en gevolgd gedurende 25 maanden na eerste toediening. Het vaccin gaf tussen de 57 procent (Azië) en 61 procent (Latijns-Amerika) bescherming tegen virologisch bevestigde dengue (*virologically confirmed dengue*, VCD). Het vaccin bleek het meest effectief voor DENV4 met 83 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval (BI): 76-88 procent) en het minst tegen DENV2 met 45 procent effectiviteit (95 procent BI: 29-57 procent). De kans op ernstige dengue en ziekenhuisopname was 70 procent kleiner en de kans op DHF meer dan 80 procent. Bij initiële analyse van de klinische data van trials bleek de serostatus van de gevaccineerde een belangrijke factor voor vaccineffectiviteit: het vaccin was effectief bij meer dan 74 procent van de personen die seropositief waren op het moment van vaccinatie en bij meer dan 43 procent van de personen die seronegatief waren.[16-18]

Op basis van deze data is in december 2015 het gebruik van CYD-TDV in Mexico, Brazilië en de Filipijnen goedgekeurd voor kinderen vanaf negen jaar. Het vaccin is voor het eerst in april 2016 gebruikt, door het Filipijnse ministerie van volksgezondheid, in opdracht van de president, bij een grote vaccinatiecampagne op scholen. Ten minste 700.000 kinderen hebben hier ten minste één vaccinatie gekregen.

In november 2017 stelt Sanofi Pasteur in een persbericht voor om de aanbeveling voor toediening van het vaccin aan te passen. Uit een retrospectieve serologische studie in een subcohort van deelnemers uit de eerdere fase III-trials bleek dat vaccinatie van seronegatieve individuen het risico op ernstige ziekte verhoogt.[19] In deze studie is 13 maanden na vaccinatie de DENV-serostatus voor vaccinatie bepaald, door de DENV NS1-specifieke antilichamen te bepalen die niet door CYD-TDV worden geïnduceerd. Hieruit bleek dat de cumulatieve incidentie van ziekenhuisopname na DENV-infectie over een periode van vijf jaar verhoogd was bij DENV-seronegatieve gevaccineerde kinderen van 2 tot 16 jaar (187/512; 37 procent) vergeleken met controles (53/272; 19 procent) (OR 1,89 95 procent BI: 1,35-2,65). Dit risico was het hoogst voor DENV-kinderen tussen de twee en vijf jaar die seronegatief waren bij vaccinatie (OR 7,45 95 procent BI: 1,15-313). Bij kinderen tussen de 2 en 16 jaar was de cumulatieve incidentie van DHF eveneens significant verhoogd voor seronegatieve gevaccineerden (37/512; 7,2 procent) ten

Figuur 1. Klinische invloed van denguevirusserostatus op effectiviteit en veiligheid van CYD-TDV-vaccinatie



Heranalyse van twee klinische fase III-trials toont de invloed van de prevaccinatie-denguevirus (DENV)-serostatus op veiligheid en effectiviteit van CYD-TDV. In een subcohort van de trials was de prevaccinatie-DENV-serostatus retrospectief bepaald op basis van antilichaamreactiviteit tegen niet-structureel antigeen 1, 13 maanden na vaccinatie. Een meerderheid van de deelnemers aan de trials was DENV-seropositief voor vaccinatie (linkerkolom). In deze groep beschermde CYD-TDV-vaccinatie tegen virologisch geverifieerde dengue (VCD) (beschermd tegen VCD in groen, VCD in geel) ziekenhuisopname (ZHO, oranje) en dengue hemorragische koorts (DHF, rood). Bij DENV-seronegatieve individuen (rechterkolom) was CYD-TDV-vaccinatie niet significant beschermend tegen VCD en was er een verhoogde kans op ZHO en DHF vergeleken met placebocontroles. De verticale stippellijn toont de schatting van de vaccineffectiviteit, de horizontale dikke lijn toont 95 procent betrouwbaarheidsinterval (BI). Data afkomstig uit Sridhar et al., NEJM 2018.

opzichte van seronegatieve controles (5/272; 1,8 procent) (OR 3,93 95 procent BI: 1,53-10,10) (zie figuur 1).[19] Sanofi Pasteur stelt in dit persbericht voor om Dengvaxia alleen te gebruiken in gebieden waar het netto voordelig is om te vaccineren (alleen in gebieden met hoge seroprevalentie op jonge leeftijd en hoge klinische impact van dengue).

Gezien dit verhoogde risico bij seronegatieve kinderen is begin december 2017 de vaccinatiecampagne op de Filipijnen gestopt. De Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) heeft het advies van Sanofi Pasteur aangescherpt met het advies om voorafgaand aan vaccinatie de DENV-immunoserostatus te bepalen. Welke serologische test hiervoor het best geschikt is, is echter niet duidelijk. Gezien de hoge mate van serologische kruisreactiviteit

en afnemende antilichaamtiteren over tijd, bestaat er bij vooraf screenen een groot risico op het vaccineren van fout-DENV-seropositieve of het niet vaccineren van fout-negatieve individuen.[20] Deze restricties voor CYD-TDV maken het vaccin niet alleen ongeschikt voor kinderen onder de negen jaar, maar ook bij uitbraken en voor reizigers, die over het algemeen een lage DENV-seroprevalentie hebben.

Denguevaccins in ontwikkeling

Mede door deze ontwikkeling is er een grote behoefte aan meer effectieve, veiligere en voor een bredere doelgroep geschikt DENV-vaccin. Momenteel worden twee tetravalente levendverzwakte vaccins getest in klinische fase III-trials.

Het eerste vaccin, TAK-003 van Takeda Vaccins, is gebaseerd op een verzwakte DENV-2-stam (TDV-2). [21] Hiermee zijn drie chimere virussen

geproduceerd waarbij het envelop en preembraaneiwit van TDV-2 zijn vervangen door die van DENV1, 3 en 4 (TDV1,3 en 4).[21,22] Het vaccinatieregime van twee subcutane injecties op dag 1 en dag 90 is getest op effectiviteit en veiligheid bij 20.071 kinderen tussen de 4 en 16 jaar oud uit DENV-endemische gebieden. De eerste resultaten na 18 maanden klinische opvolging zijn recentelijk gepubliceerd in een intercollegiaal getoetst artikel.[23] TAK-003 was voor 80,9 procent (95 procent BI: 75,2-85,3 procent) beschermend tegen VCD en voor 95,4 procent (95 procent BI: 88,4-98,2 procent) tegen ziekenhuisopname. Bij TAK-003 was effectieve bescherming tegen VCD vergelijkbaar met DENV-seronegatieve (74,9 procent, 95 procent BI: 57,0-85,4) en seropositieve gevaccineerden (82,2 procent, 95 procent BI: 74,5-87,6).[23]

Het tweede vaccin is ontwikkeld door het Nationaal Instituut voor de Gezondheid van de Verenigde Staten (*National Institute of Health*, NIH). Het prototypevirus dat gebruikt wordt voor dit vaccin was een wildtype DENV4 waarin een deletie van 30 baseparen in het 3' niet-coderende einde van het genoom is gemaakt (rDEN4D30) die het virus verzwakt. Vergelijkbare deleties zijn ook in DENV1 (rDEN1D30) en gecombineerd met een extra deletie van 31 baseparen in DENV3 (rDEN3D30/31). Daarnaast zijn genen coderend voor envelop- en preembraaneiwitten van DENV2 uitgewisseld met rDEN4D30 (rDEN2/4D30).[24] Op basis van deze verzwakte stammen zijn tetravalente mixen gemaakt (TV003 en TV005).[25] Momenteel wordt een enkele subcutane injectie met TV003 getest op veiligheid en effectiviteit in een fase III-trial op 17.000 individuen tussen de 2 en 59 jaar in Brazilië door het Butantan Instituut.

Een mogelijk voordeel van TAK-003 en TV003 is dat het gebruik van niet-structurele eiwitten in een of meerdere verzwakte DENV een humorale en T-celimmuunrespons induceert die verder gaat dan de envelop- en preembraaneiwitten, zoals bij CYD-TDV.[22,25] Dit verklaart de mogelijk licht verbeterde effectiviteit en veiligheid van TAK-003 ten opzichte van CYD-TDV, in de preliminaire analyse.[19,23]

Naast deze levend verzwakte (chimere) DENV-vaccins zijn er diverse alternatieven in klinische trials. De meeste van deze vaccins berusten op het induceren van immuniteit tegen structurele eiwitten van DENV om een virusneutraliserende

antilichaamrespons te vormen.[26] Momenteel worden in klinische fase-I-trials vaccins getest op basis van 1) formaline-geïnactiveerd virus, 2) preembraan- en envelop-DNA met een naaldvrije bio-injector, 3) een subunitvaccin met 80 procent van de N-terminus van het envelopeiwit in adjuvans en 4) een combinatieregime met tetravalent levend verzwakt virus, gevolgd door een formaline-geïnactiveerd virus en vice versa.[26]

Ook zijn er diverse DENV-vaccins in de preklinische fase van ontwikkeling. Zo wordt immunisatie met subunits van structurele DENV-eiwitten, het kerneiwit en niet structurele eiwitten getest op bescherming tegen infectie in diermodellen. Daarnaast worden diverse virale vectoren of vaccinstammen zoals vaccinia en influenzavirus gebruikt als vehikel voor de expressie van structurele DENV-eiwitten.[26] Over het algemeen berusten ook deze methoden sterk op het induceren van virusneutraliserende antilichamen. Een sterke inductie van breed- of monospecifieke antilichamen tegen alle vier de serotype met een lange halfwaardetijd is vereist om het risico op ADE te minimaliseren.[27] Aangezien de langetermijneffectiviteit en veiligheid nauwelijks in de preklinische fase getest kunnen worden, zijn grote klinische studies met lange opvolging vereist, om uitspraak te kunnen doen over de veiligheid van dergelijke vaccins.

Discussie

Het ontwikkelen van een veilig en effectief DENV-vaccin is door de klinische wisselwerking tussen de vier verschillende DENV-serotypes zeer complex. Antilichaamgedieerde complicaties bij secundaire DENV-infecties zoals ADE zijn reeds meer dan 46 jaar bekend, maar de onderliggende mechanismen zijn dat nog onvoldoende.[8] Dit heeft ervoor gezorgd dat de ontwikkeling van een universeel DENV-vaccin vele decennia heeft geduurd. Sanofi Pasteur is reeds in 1993 begonnen met de ontwikkeling van het DENV-vaccin, en in 2004 met klinisch testen van kandidaatvaccins.

Sinds de controversie omtrent de vaccinatiecampagne in de Filipijnen zijn de regering van de Filipijnen, Sanofi Pasteur en de familie van slachtoffers verwickeld in een juridische strijd met aanklachten als "roekeloze onvoorzichtigheid resulterend in moord" en "massamoord en plundering".[28] In de publieke opinie in dat land is een sterk antivaccinatiesentiment ontstaan, waardoor de

veiligheid van andere vaccins ook in twijfel wordt getrokken. Dit heeft geleid tot teruglopende algehele vaccinatiegraad op de Filipijnen. Voor mazelen is deze gezakt van 88 procent in 2015 naar 44 procent in 2018 voor kinderen onder de 5 jaar.[29] Dit heeft geresulteerd in een enorme toename van mazeleninfecties, van 2428 in 2017 naar 18.407 bevestigde geïnfecteerde kinderen in 2018. In september 2019 is de 19 jaar durende poliovrije status op de Filipijnen doorbroken met twee bevestigde geïnfecteerde kinderen. Het terugwinnen van het publieke vertrouwen van bewezen veilige en effectieve vaccins is van groot belang voor de volksgezondheid.

Voor de ontwikkeling van virusneutraliserende vaccins zonder immuunversterkend effect bij secundaire infectie is beter inzicht in de onderliggende pathologische mechanismen vereist. Gedetailleerde kennis van de determinanten van het ADE-potentieel van antilichamen kan zowel gebruikt worden voor ontwikkeling van biomarkertesten als voor het ontwerp van specifieke therapieën of vaccins die voorkomen dat deze geïnduceerd worden. Ook is er nog onvoldoende bekend over de serologische wisselwerking tussen DENV1-4 en andere flavivirussen. Huidige vaccins tegen gelekoorts-, Japanse en tekenencefalitis kunnen een negatief effect hebben op DENV-infectie door geïnduceerde kruisreactiviteit, al is hier nog maar weinig onderzoek naar gedaan.[30] Belangrijk om te benadrukken is dat deze vaccins bewezen veilig en effectief zijn tegen homologe infectie en daardoor sterk geadviseerd dienen te worden voor betreffende risicogroepen, aangezien deze risico's niet opwegen tegen het positieve effect van vaccinatie.

Gezien het risico op ADE door antilichamen gericht tegen structurele eiwitten, kan immunisatie met niet-structurele eiwitten een goed alternatief zijn. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat NS1 een belangrijke nevenfactor is voor ernstige dengue. NS1 wordt door geïnfecteerde cellen uitgescheiden en is naast de cytokinerespons van de gastheer een belangrijke factor voor het induceren van vasculaire lekkage.[31] Het induceren van NS1-neutraliserende en NS1-antilichaamgemedieerde cellulaire cytotoxiciteit via een tetravalent NS1-vaccin is mogelijk voldoende om ernstige ziekte te voorkomen, zonder het risico op het induceren van antilichamen met ADE potentieel,[31] al zijn er ook studies die de NS1-specifieke respons linken aan het induceren

van trombocytopenie.[3,32]

Conclusie

Al met al is het ontwikkelen van een tweedegeneratie-DENV-vaccin een enorme uitdaging. Niet alleen de complexe wisselwerking tussen de DENV-serotypes en mogelijk ook tussen DENV en andere flavivirussen maar ook de negatieve publieke opinie door de controverse omtrent Dengvaxia maken het investeren in onderzoek naar langetermijnveiligheid en effectiviteit van een dergelijk vaccin van groot belang. Daarnaast is meer onderzoek nodig naar onderliggende mechanismen van de DENV-immuniversterking van infectie en moeten er mogelijk alternatieve strategieën ontwikkeld worden om deze immuunpathologie te voorkomen. Gezien de structurele gelijkenissen en toenemende cocirculatie is deze verandering ook noodzakelijk voor andere flavivirusvaccins.

Referenties

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393:350-63.
2. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:935-41.
3. Rey FA, Stiasny K, Vaney M-C, Dellarole M, Heinz FX. The bright and the dark side of human antibody responses to flaviviruses: lessons for vaccine design. *EMBO Rep*. 2018;19:206-24.
4. St. John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat. Rev. Immunol*. 2019;19:218-30.
5. Rockstroh A, Moges B, Barzon L, et al. Specific detection of dengue and Zika virus antibodies using envelope proteins with mutations in the conserved fusion loop. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6:e99.
6. Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, et al. Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science (80-)* 2016;353:823-6.
7. Keasey SL, Pugh CL, Jensen SMR, et al. Antibody responses to Zika virus infections in environments of flavivirus endemicity. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24:e00036-17.
8. Halstead SB, Chow JS, Marchette NJ. Immunological enhancement of dengue virus replication. *Nat New Biol*. 1973;243:24-6.
9. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science (80-)* 2017;358:929-32.
10. Cohen J. Controversy over dengue vaccine risk. *Science (80-)* 2019;365:961-2.
11. Lok S-M. Unsweetened IgG is bad for dengue patients. *Cell Host Microbe*. 2017;21:312-4.
12. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol*. 2016;17:1102-8.
13. Bardina S V, Bunduc P, Tripathi S, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity. *Science (80-)* 2017;356:175-80.

14. De Góes Cavalcanti LP, Taul PL, Alencar CH, Oliveira W, Teixeira MM, Heukelbach J. Zika virus infection, associated microcephaly, and low yellow fever vaccination coverage in Brazil: Is there any causal link. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10:563-6.
15. Guy B, Jackson N. Dengue vaccine: Hypotheses to understand CYD-TDV-induced protection. *Nat. Rev. Microbiol*. 2015;14:45-54.
16. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García L, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *NEJM.org N Engl J Med*. 2015;372:113-36.
17. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, 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. *Lancet*. 2014;384:1358-65.
18. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-206.
19. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med*. 2018;379:327-40.
20. Wilder-Smith A, Smith PG, Luo R, et al. Pre-vaccination screening strategies for the use of the CYD-TDV dengue vaccine: A meeting report. *Vaccine*. 2019;37:5137-46.
21. Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine*. 2015;33:7112-20.
22. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:162-70.
23. 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. *NEJMoa1903869*.
24. Swanstrom JA, Henein S, Plante JA, et al. Analyzing the human serum antibody responses to a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. *J Infect Dis*. 2018;217:1932-41.
25. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; What makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD-TM vaccine? *Expert Rev. Vaccines*. 2016;15:509-17.
26. Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ, Ruxrungtham K. Dengue vaccine: Global development update. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2019. DOI:10.12932/AP-100518-0309.
27. Wilder-Smith A. The first licensed dengue vaccine: Can it be used in travelers? *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:394-400.
28. Arkin F. Dengue vaccine fiasco leads to criminal charges for researcher in the Philippines. *Science (80-)* 2019; published online April 24. DOI:10.1126/science.aax8042.
29. WHO. Philippines: WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: 2018 revision. 2019 https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/phl.pdf (accessed Oct 9, 2019).
30. Heinz FX, Stiasny K. Flaviviruses and flavivirus vaccines. *Vaccine*. 2012;30:4301-6.
31. Chen HR, Lai YC, Yeh TM. Dengue virus non-structural protein 1: A pathogenic factor, therapeutic target, and vaccine candidate. *J. Biomed Sci*. 2018;25:58.
32. Sun DS, King CC, Huang HS, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2291-9.