



RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEN VLAANDEREN - DENGUE

*Basistekst LCI/Gr 07.1996
Vlaamse versie/ 12.2016*



1 Algemeen

Voor het eerst beschreven in 1780 is knokkelkoorts meer dan tweehonderd jaar later weer een toenemend probleem voor de volksgezondheid in alle gebieden waar de vector *Aedes aegypti* of *Aedes albopictus* voorkomt. In 1906 werd de overdracht door muggen aangetoond en in 1944 is het virus geïsoleerd. Tien jaar later werd voor het eerst het ernstig verloopende syndroom dengue hemorrhagische koorts (DHF) beschreven. Nu onderscheidt men daarvan ook nog het dengue shock syndroom (DSS).

2 Ziekte

2.1 PATHOGENESE

Virusrepletie vindt vooral plaats in de mononucleaire fagocyten. Virus is, bij proefdieren, aangetoond in reticulo-endotheliale cellen van lever, milt en lymfeklieren. In de huidlaesies bij de mens ziet men infiltratie van mononucleaire cellen, perivasculair oedeem en zwelling van de endotheelcellen van de kleine vaten. DHF en DSS zijn immunopathologische processen die zich in 90% van de gevallen voordoen bij mensen die al antistoffen hebben tegen een type van het denguevirus (eerder zelf doorgemaakt of maternale antistoffen) en die nu opnieuw, maar met een ander type zijn geïnfecteerd.

2.2 INCUBATIEPERIODE

Twee tot vijftien dagen (meestal vijf tot zeven).

2.3 ZIEKTEVERSCHEIJNSELEN

Dengue is een peracut optredende koortsende ziekte (tot 41°C) met koude rillingen, hoofdpijn (met name retro-orbitaal), spier-, bot- en gewrichtspijn (met name lumbosacraal), algemene malaise, vaak gepaard gaande met een maculair exantheem op de eerste en tweede dag. De term 'knokkelkoorts' is afkomstig van de vaak karakteristieke gewrichtspijnen. Na de eerste ziektedagen treden gastro-intestinale en respiratoire klachten op (misselijkheid, braken, hoesten, keelpijn, smaakveranderingen). Met het dalen van de temperatuur verschijnt een maculopapulair (morbilliform) niet jeukend exantheem op romp en later op ledematen en gezicht. Handpalm en voetzool blijven veelal vrij. Herstel soms met schilfering. Tijdens de tweede exantheemfase treedt vaak ook weer een verhoging van de temperatuur op waardoor de typische bifasische curve ontstaat (zogenaamde zadelkoorts). Leucopenie met een relatieve lymfomonocytose, trombocytopenie en leverenzymstoornissen. Langdurige herstelfase. DHF en DSS beginnen als een ongecompliceerde dengue maar na twee tot vijf dagen verslechtert de patiënt snel met het verschijnen van een verhoogde bloedingsneiging (petechiën), neusbloedingen en/of shock. De letaliteit is indien onbehandeld 10%, met goede behandeling 1%. Herstel snel en volledig.



2.4 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Mensen met heterologe antistoffen (zie paragraaf 2.1).

2.5 IMMUNITEIT

Homotypische immuniteit (tegen 1 type) levenslang, kruisbescherming onvolledig en voorbijgaand waardoor meerdere heterotypische infecties bij eenzelfde persoon mogelijk zijn met name nu de vier typen overal voorkomen. Heterotypische infectie geeft verhoogde kans op DHF of DSS. Maternale antistoffen bieden homotypische bescherming.

3 Diagnostiek

3.1 VERWEKKER

De verwekker is een van de vier types denguevirus (type 1-4), de meest voorkomende van alle flavivirussen. *Flaviviridae* zijn veroorzakers van door teken en muggen overdraagbare aandoeningen (voorheen groep B-arbovirussen) waaronder gele koorts, West Nilevirus en Japanse encefalitis. Alle vier de typen kunnen dengue, DHF en DSS veroorzaken. Virulentiefactoren van het virus lijken ook een rol te spelen in het beloop van de infectie. Was de verspreiding van de vier typen voorheen regionaal, thans komen zij overal voor, waardoor de kans op het doorgemaakt hebben van heterologe dengue toeneemt.

3.2 DIAGNOSTIEK

Diagnostiek naar dengue wordt primair verricht door middel van serologie. Hierbij worden IgG- en IgM-antistoffen gemeten met behulp van ELISA. Antistoffen tegen dengue zijn detecteerbaar vanaf de 5e tot 7e ziektedag. Omdat er kruisreactiviteit tussen IgM-antistoffen tegen andere flavivirussen kan voorkomen, is er voor een betrouwbare diagnose meestal een tweede serummonster nodig (14 dagen na het eerste monster). Naast antistoffen wordt tegenwoordig ook vaak dengue NS1-antigeen in het eerste serummonster meebepaald. Dit virusantigeen is met name tijdens de eerste 7 ziektedagen (windowfase) in het bloed aantoonbaar en vertoont bovendien geen kruisreactiviteit met andere flavivirussen. Hierdoor is de positief voorspellende waarde hoog (> 95%). De sensitiviteit is echter lager en neemt snel af naarmate de infectie langer duurt. Detectie van dengue-RNA in serum of plasma door middel van PCR is alleen mogelijk tijdens de eerste ziektedagen en is daarom beperkt bruikbaar. Typering van de dengue typen 1-4 met behulp van PCR of neutralisatie wordt alleen gebruikt voor epidemiologisch en wetenschappelijk onderzoek.

Richtlijnen voor staalafname en vervoer:

Voor serologie en/of PCR is een bloedstaal van minimum 1 ml nodig. (1) De bloedstalen moeten bij 4°C bewaard worden in afwachting van verzending. Transport naar het NRC kan bij kamertemperatuur gebeuren, behalve indien het tijdsinterval > 24 uur bedraagt (bewaring op -20°C en transport op droog ijs). De transittijd moet sowieso 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 (NRC) voor dengue is het
Instituut voor Tropische Geneeskunde - Klinische Biologie
Kronenburgstraat 43/3
2000 Antwerpen
Dr. M. Van Esbroeck,
T 03 247 64 45

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

Mens-mug (*Aedes*)-cyclus. In Zuidoost-Azië en West-Afrika bestaat ook een aap-mug-cyclus.

4.2 BESMETTINGSWEG

Indirect via de steek van de overdag actieve mug *Ae. aegypti* en in mindere mate *Ae. albopictus* in stedelijke gebieden, ruraal soms lokaal andere Aedessoorten.

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Patiënten zijn besmettelijk voor de mug gedurende de koorts. Na het bloedmaal vindt virusreproductie plaats in de mug gedurende zeven tot veertien dagen. Gedurende deze tijd is de mug nog niet infectieus, daarna levenslang.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Niet besmettelijk van mens op mens. Theoretisch zou bloed - bloedcontact tijdens de viremische fase overdracht kunnen geven. In de praktijk speelt dit geen enkele rol. Van flaviviridae is bekend dat deze zes uur in aerosolen overleven en in bloed vermoedelijk langer. Meer specifieke gegevens over denguevirus ontbreken.



5 Desinfectie

(zie Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-
Standaardmethoden)

- | | |
|--|------------------------|
| > Oppervlakken (bloed en excreta): | standaardmethode 2.1.2 |
| > Instrumenten (niet huid- of slijmvliesdoorborend, bloed en excreta): | standaardmethode 2.2.2 |
| > Instrumenten (wel huid- of slijmvliesdoorborend): | standaardmethode 3.1 |
| > Textiel: | standaardmethode 2.3.2 |
| > Intacte huid: | niet van toepassing |
| > Niet-intacte huid (wond): | standaardmethode 2.4.2 |
| > Handen: | standaardmethode 2.4.3 |

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

Reizigers naar gebieden waar dengue voorkomt.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Volgens gegevens van de WHO is dengue endemisch in meer dan 100 landen, in Zuidoost-Azië, Midden- en Zuid-Amerika, de westelijke Stille Oceaan en Afrika. (2) Wereldwijd zouden er naar schatting 390 miljoen infecties per jaar optreden. (3) De toename in geografische uitbreiding van de ziekte heeft 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.

Ook in Europa is de vector voor dengue (*Aedes aegypti* en/of *Ae. albopictus*) opnieuw in een aantal landen gevestigd, onder meer in Zuid-Frankrijk, Spanje, Italië en Griekenland. (4) Na meer dan 80 jaar zonder inheemse overdracht komen sinds 2010 af en toe autochtone gevallen van dengue voor in Europese landen. In 2012 trad er een belangrijke uitbraak op in Madeira, Portugal, met meer dan 2000 gevallen. (5) In augustus 2015 werden er 2 autochtone gevallen van dengue gemeld in Frankrijk, in de regio van Nîmes. (6)

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

De voorbije jaren werden in België sporadisch muggen en larven van *Ae. albopictus* aangetroffen na import via gebruikte banden en bamboeplanten (7), maar de muggen hebben zich niet gevestigd. Dengue is dan ook een importziekte. In Vlaanderen werden in 2014 11 bevestigde gevallen van dengue 8 gemeld. De ziekte werd daarbij opgelopen in de Dominicaanse Republiek, Indonesië, Thailand, India en Costa Rica. Het werkelijk aantal gevallen van dengue zal in werkelijkheid vele malen hoger zijn, 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.

7 Behandeling

De behandeling van dengue is symptomatisch. Het gebruik van salicylaten is niet aangewezen omwille van een verhoogde bloedingsneiging.

8 Primaire preventie

8.1 IMMUNISATIE

8.1.1 Actieve immunisatie

(Nog) niet. Het moet een vaccin zijn dat tegen vier typen immuniteit opwekt. De eerste trials geven redelijke immunogeniteit.

8.1.2 Passieve immunisatie

N.v.t.

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Muggenwerende maatregelen in endemische en epidemische gebieden (zie onder paragraaf 7.2) van zonsopgang tot zonsondergang (met name vroege ochtend en namiddag). De maatregelen zijn:

- > Het dragen van bedekkende kleding (lange broek, lange mouwen en sokken).
- > De onbedekte huid insmeren met 'muggenolie' of een 'muggenstift' welke DEET (diethyltoluamide) bevat.

Adviezen bij gebruik van DEET:

- > Voorzichtigheidshalve wordt geadviseerd om gebruik van concentraties hoger dan 30% te vermijden, vooral bij kinderen jonger dan twee jaar en het gebruik van DEET bevattende producten te minimaliseren tijdens de zwangerschap.
- > Breng het middel aan op de onbedekte intacte huid; niet overdadig insmeren. Afhankelijk van persoonlijke variaties, bijvoorbeeld sterk zweten, heeft DEET een werkingsduur van maximaal vier uur.
- > Voorkom contact met lippen, ogen, open of geïrriteerde huid, bijvoorbeeld ernstige door de zon verbrande huid. Indien toch contact heeft plaatsgevonden dan afspoelen met water.
- > Bij kinderen niet de handen insmeren, opdat DEET niet op de mond of in de ogen wordt gewreven.
- > Bij een geïrriteerde huid die mogelijk het gevolg is van het gebruik van DEET geldt het advies: de behandelde huid af te wassen met water en een arts te raadplegen; neem het gebruikte product mee.



- > Indien men zonnebrandcrème en DEET tegelijkertijd gebruikt dient men eerst de zonnebrandcrème en bij voorkeur pas enige uren later de DEET aan te brengen. Bij een kortere tussenpose kan de zonbeschermende werking van de zonnebrandcrème verminderen.

9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 BRONOPSPORING

Niet nodig, tenzij in Vlaanderen opgelopen.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Niet nodig.

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Geen andere dan de gebruikelijke voorzorgen noodzakelijk. Het verdient aanbeveling de patiënt erop te wijzen dat bij mogelijke heterologe herinfectie de kans op DHF/DSS verhoogd is, waardoor muggenwerende maatregelen voor de patiënt in risicogebieden belangrijk zijn (zie paragraaf 9.2).

9.4 PROFYLAXE

Geen.

9.5 WERING VAN WERK SCHOOL OF DAGVERBLIJF

Dengue is niet van mens op mens overdraagbaar. Wering is niet van toepassing.



10 Overige activiteiten

10.1 MELDINGSPLICHT

Sedert 2009 is dengue een meldingsplichtige infectieziekte.

CRITERIA
Criteria voor laboratoriumconfirmatie
> detectie viraal RNA met PCR
OF
> detectie NS1-antigeen van dengue virus
OF
> aantonen specifieke antistoffen in serum

GEVALSDEFINITIE
Bevestigd
<ul style="list-style-type: none">• patiënt met passend klinisch beeld EN laboratoriumconfirmatie na exclusie besmetting buiten Europa

10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

Niet nodig.

10.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

WIP-richtlijn 'Reiniging en desinfectie van ruimten, meubilair en voorwerpen'.

10.4 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

–

10.5 LITERATUUR

10.5.1 Referenties LCI basistekst Nederland

- > Ligtenberg JJM, Hospers GAP, Sprenger HG, Weits J. Hemorragische koorts door dengue bij twee toeristen. NTvG1991; 135, nr.50.
- > Buitenwerf J. Diagnostiek van denguevirusinfecties in Nederland. Infectieziektenbulletin 1992; jaargang 3, nummer 7.
- > Kager, PA. Virale hemorragische koorts. NTvG 1998; 142, nr. 9.



10.5.2 Referenties bij Vlaamse wijzigingen

1. Nationaal Referentiecentrum (NRC) dengue. E: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/west_nile_virus_arbovirussen/default.aspx
2. World Health Organization (WHO). Dengue and severe dengue. Fact sheet N° 117. E: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
3. Batt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et.al. The global distribution and burden of dengue. Nature;496:504-507
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Mosquito maps. E: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx
5. Franco L, Pagan P, Serre Del Cor N, Schunk M, Neumayr A et al. Molecular epidemiology suggests Venezuela as the origin of the dengue outbreak in Madeira, Portugal in 2012-2013. Clin Microbiol Infect. 2015 Jul;21(7):713.e5-8
6. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Chikungunya et dengue - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2015. E: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Donnees-epidemiologiques/France-metropolitaine/Chikungunya-et-dengue-Donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-France-metropolitaine-en-2015>
7. Instituut Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG). Gevreesde tijgermug in België gesignaleerd. 13 januari 2014. E: <http://www.itg.be/itg/generalsite/Default.aspx?WPID=688&MIID=637&IID=323&L=N>

