

Denguefeber

Utbredelse, klima og forebyggelse

Foredrag på Dagens Medisins vaksinemøte 16 februar 2023

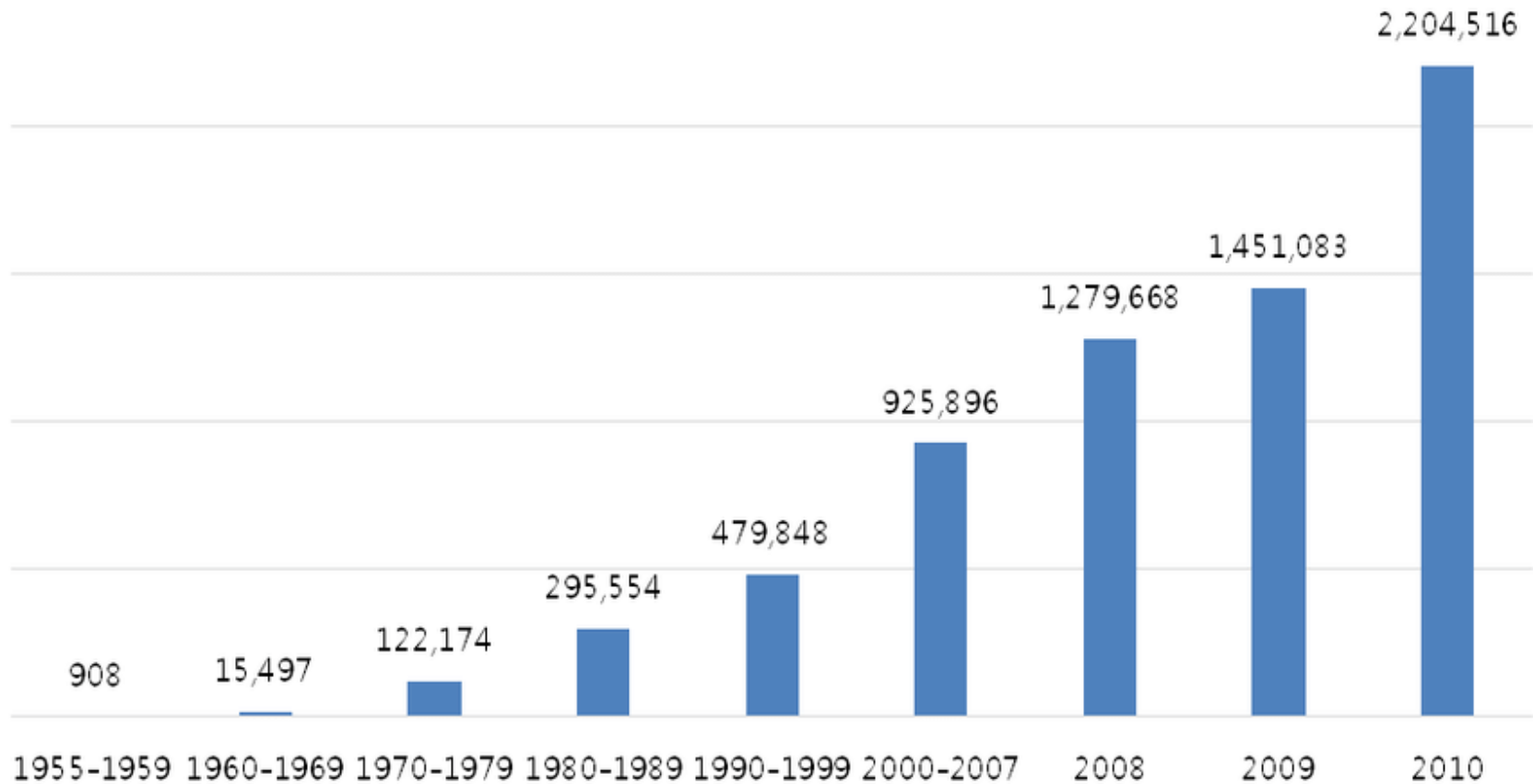
Gunnar Hasle, overlege ved

kry Reiseklinikken



Interessekonflikter: Ingen

Årlige tilfeller av denguefeber i verden



Average number of dengue and severe dengue cases reported to WHO annually in 1955-2007 and number of cases reported in recent years, 2008-2010 (adopted from Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020, WHO, 2012).

WHO rapporterer en åttedobling av incidensen av denguefeber de siste 20 årene

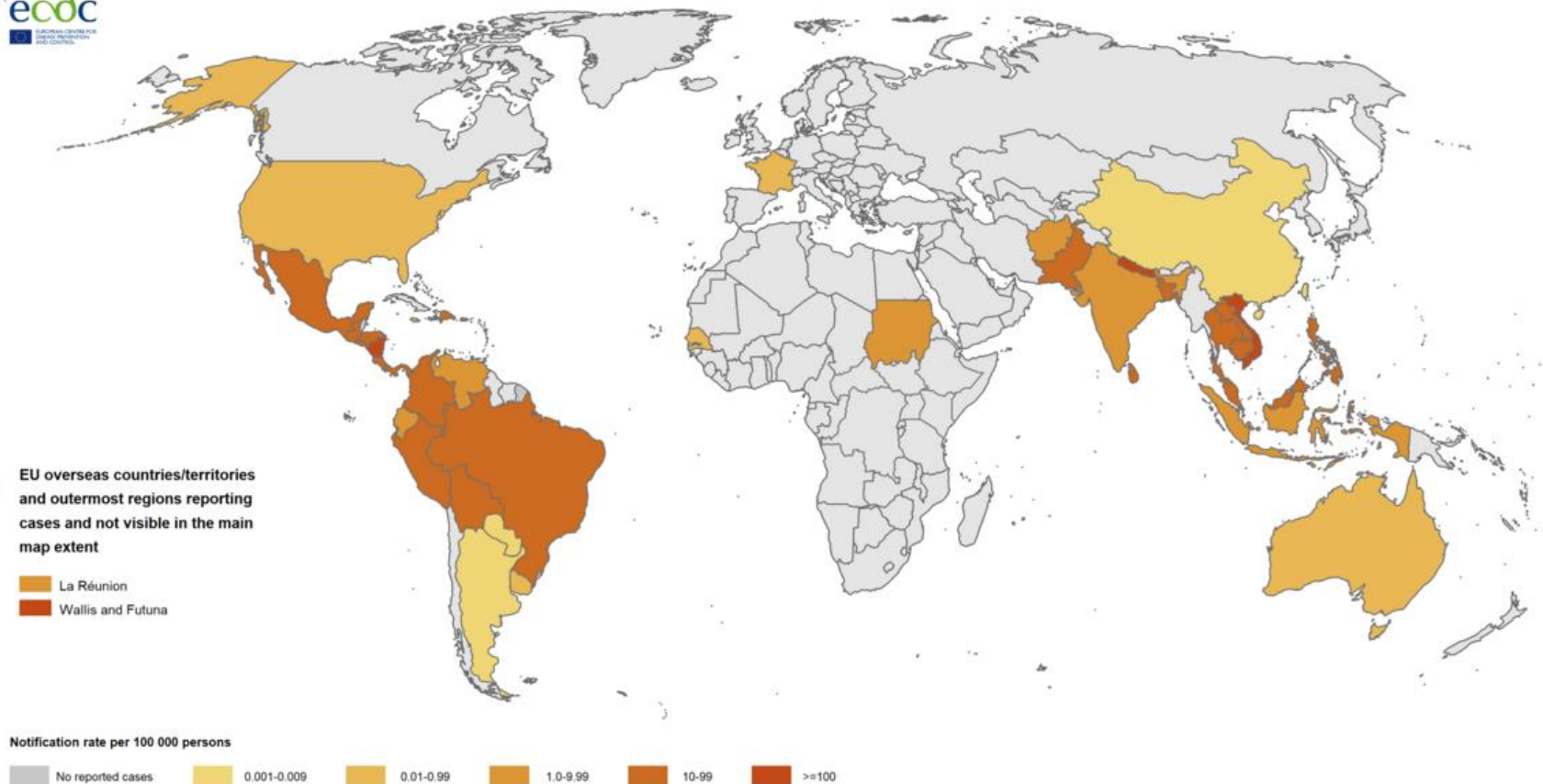
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

- Ca 400 millioner infeksjoner per år
- Ca 100 millioner symptomgivende infeksjoner per år
- CDC estimerer ca 21000 døde per år, de fleste er barn (<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page51440.html>)

Denguefeber er altså et mye mindre problem enn malaria, som tok 619000 liv i 2021

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>

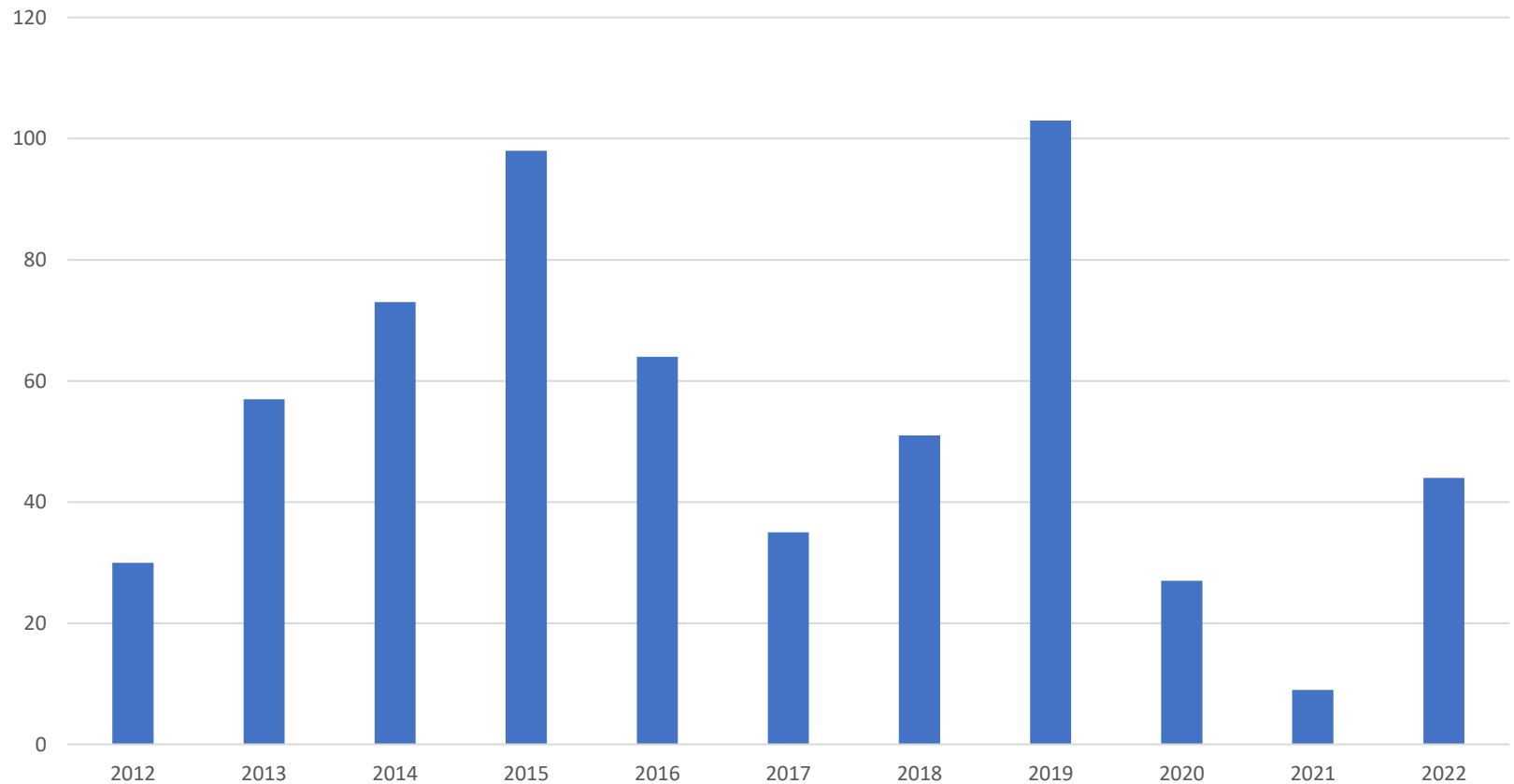
Tilsynelatende mye mindre i Afrika, men der blir man stort sett ikke testet for denguefeber



Note: Data refer to cases reported in the last 3 months. Administrative boundaries: © Eurographics
The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. ECDC. Map produced on 19 January 2023

<https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>

Antall meldte tilfeller av denguefeber i Norge. Kilde: MSIS



294 kvinner og 297 menn, de fleste var mellom 20 og 40 år gamle

Denguefeber er ingen sjeldenhet blant europeiske reisende:

I en europeisk studie fra 2019 hadde 92 av 765 hjemkomne reisende med feber denguefeber.

Camprubí-Ferrer, D., Cobuccio, L., Van Den Broucke, S., Genton, B., Bottieau, E., d'Acremont, V., ... & Muñoz, J. (2022). Causes of fever in returning travelers: a European multicenter prospective cohort study. *Journal of travel medicine*, 29(2).

Dengue og postviral asteni

En prospektiv kohortstudie:

32% av pasienter med akutt denguefeber hadde asteni etter 2 mnd

Sigera, P. C., Rajapakse, S., Weeratunga, P., De Silva, N. L., Gomes, L., Malavige, G. N., ... & Fernando, S. D. (2021). Dengue and post-infection fatigue: findings from a prospective cohort—the Colombo Dengue Study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 115(6), 669-676.

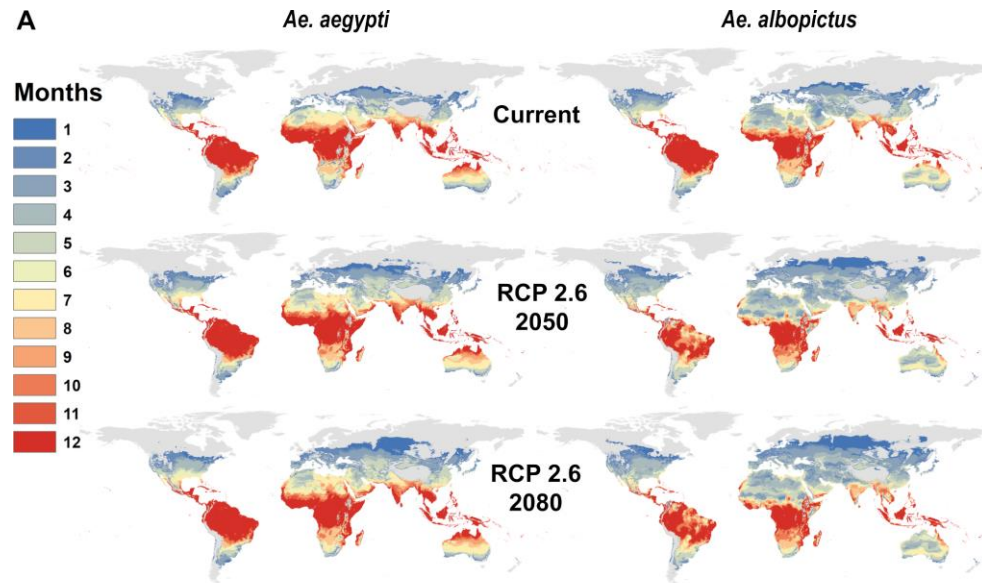
Hvorfor øker det så voldsomt?

Vi snakker om 30x økning på 50 år!

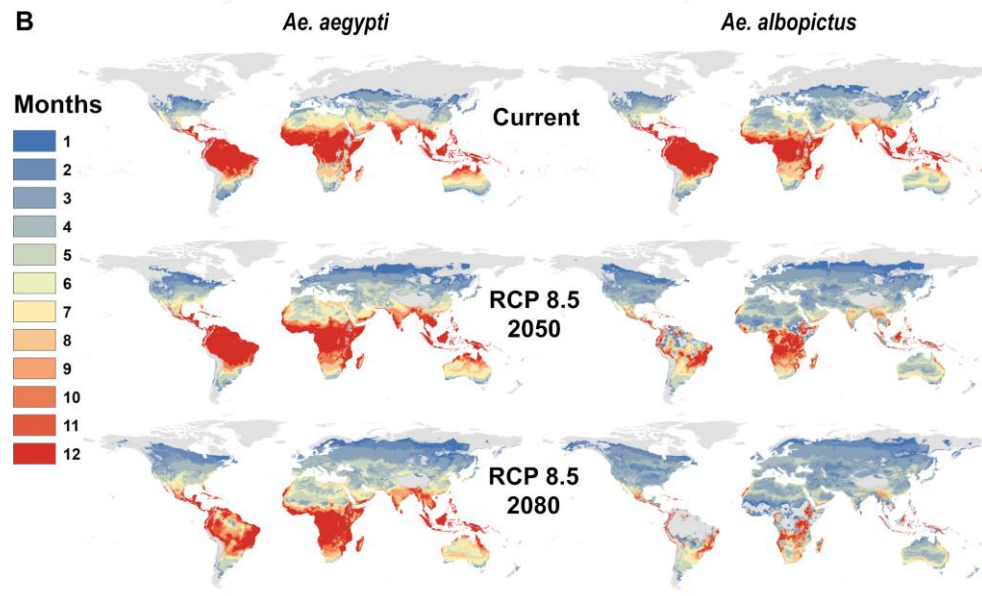
- Varmere klima gjør at
 - Vektorene kan gå lenger nord og sør
 - Smittesesongen blir lengre
 - Mer regn gir mer formering av mygg
- Smitten når «jomfruelig mark»
- Urbanisering
- Spredning av *Aedes albopictus*
 - Internasjonal handel med bildekk
 - Den kan gå lenger nord og sør enn *Ae. Aegypti*
- Økende oppmerksomhet, testing og rapportering?

Klimaendringene er ikke i nærheten av å forklare økningen

I beste fall: Vi gjør det vi kan for å hindre klimaendringer



I verste fall: ingen klimatiltak



Virusene sprer seg i «jomfruelig mark»:

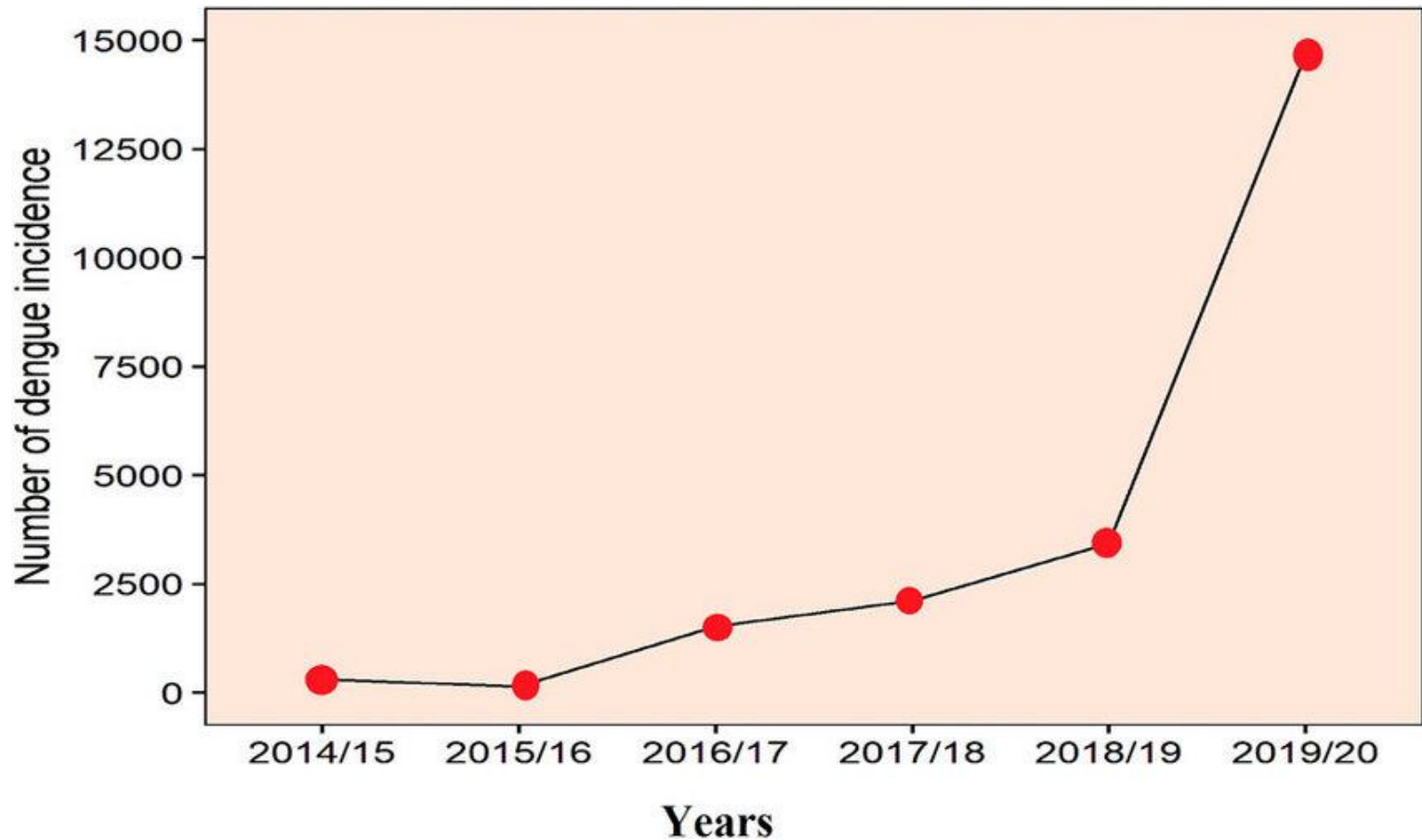
1970



2004

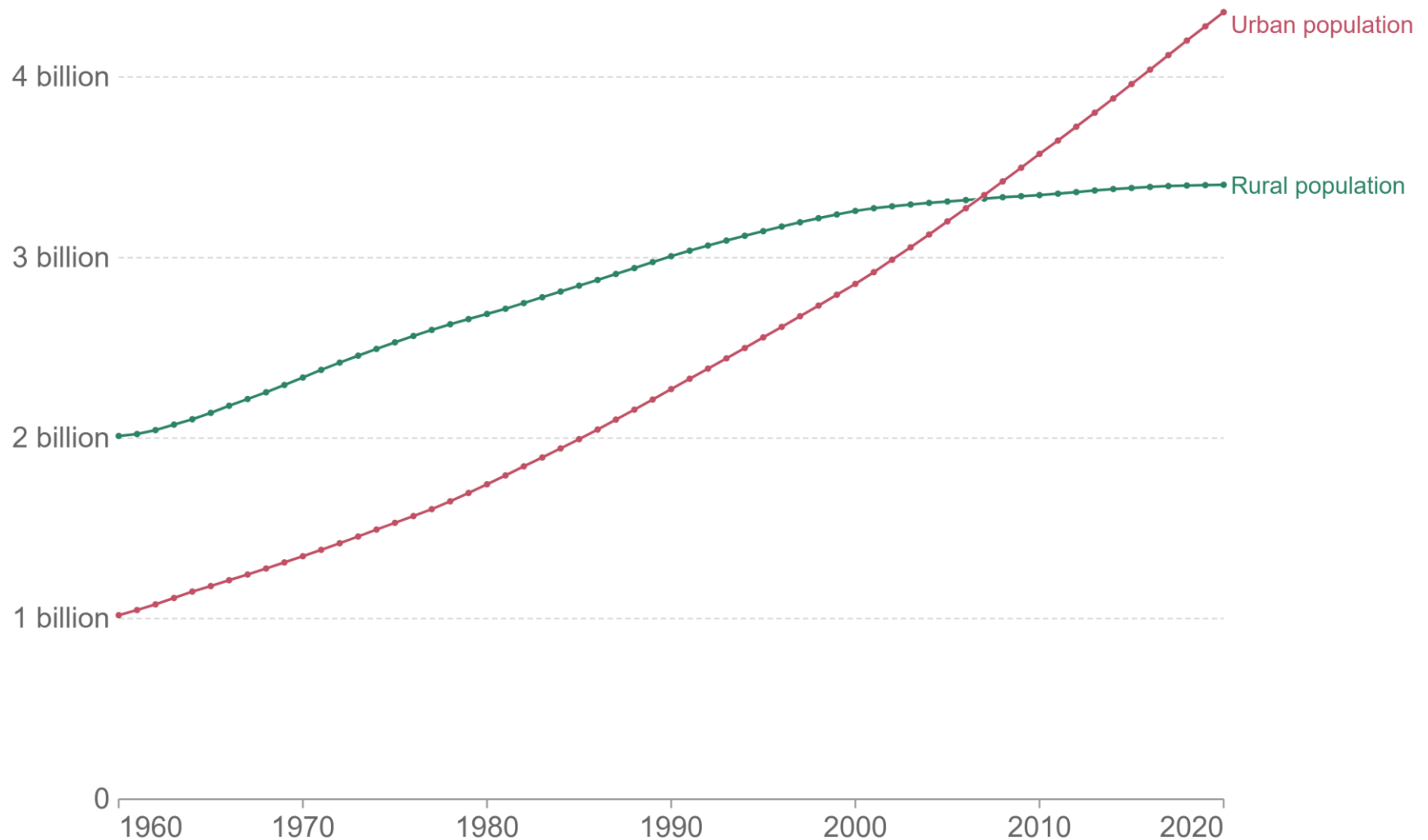


Fra Nepal:



Acharya, K. P., Chaulagain, B., Acharya, N., Shrestha, K., & Subramanya, S. H. (2020). Establishment and recent surge in spatio-temporal spread of dengue in Nepal. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 676-679.

Number of people living in urban and rural areas, World



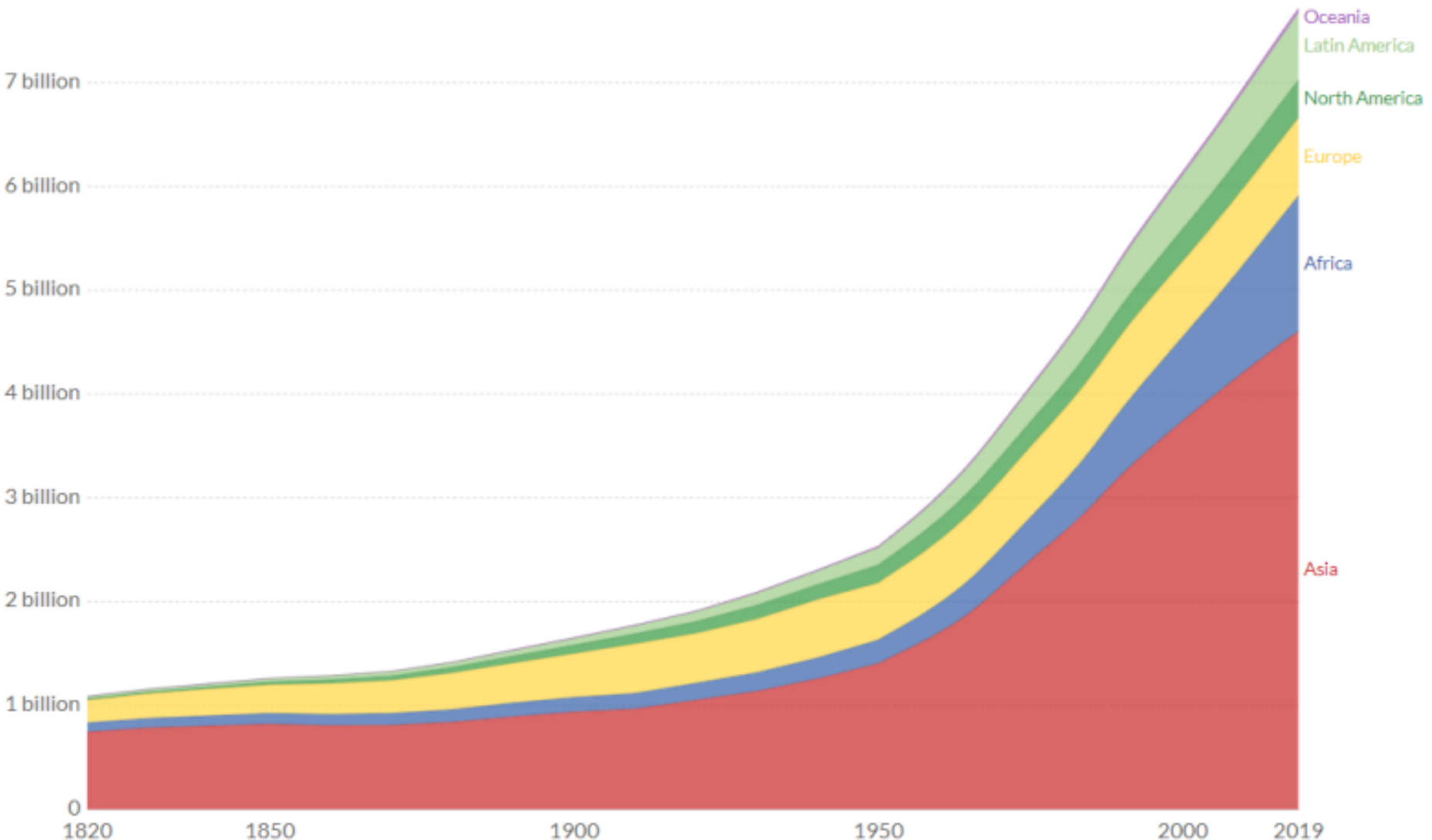
Source: World Bank based on data from the UN Population Division

OurWorldInData.org/urbanization • CC BY

Note: Urban populations are defined based on the definition of urban areas by national statistical offices.

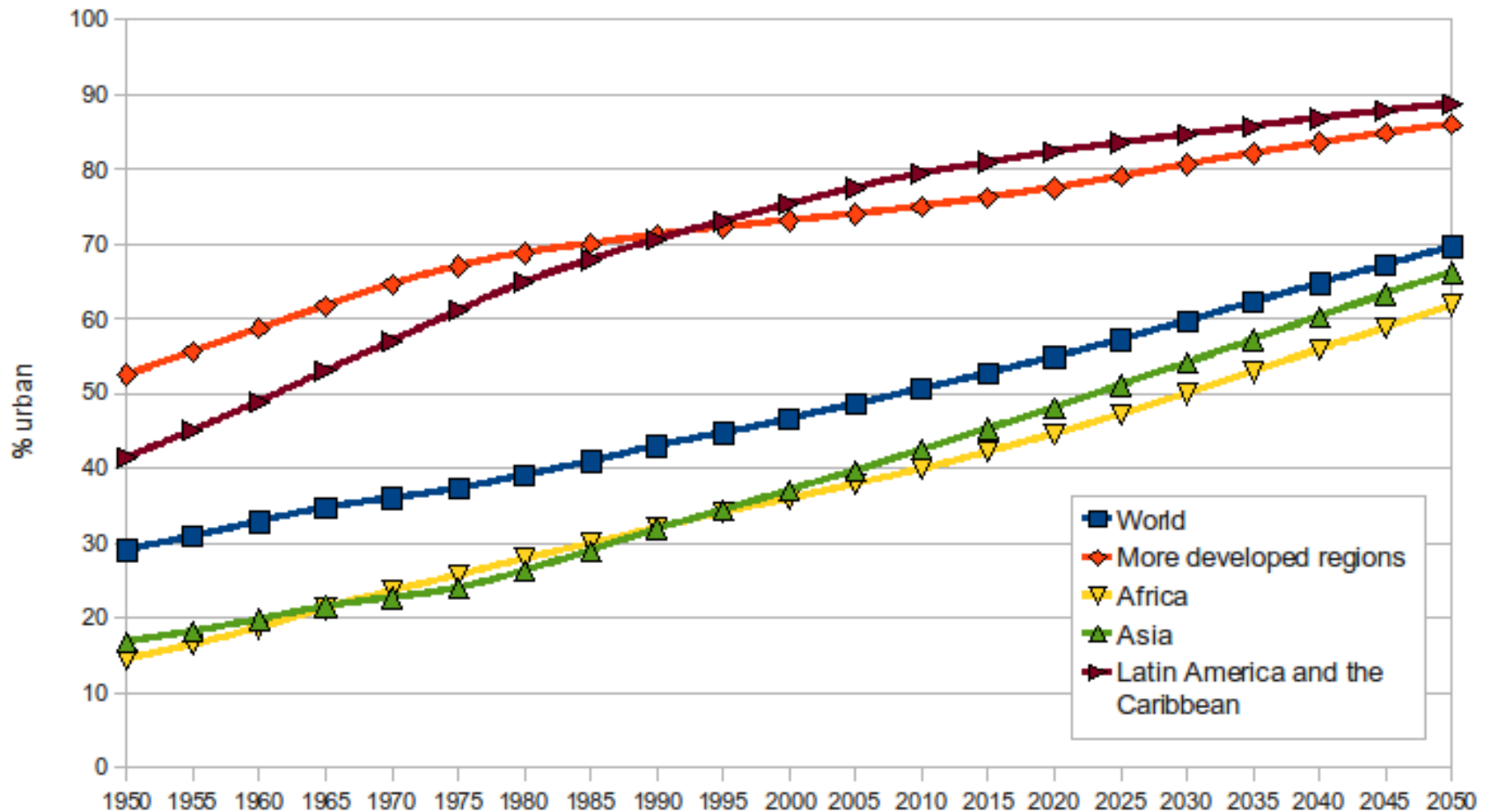
Altså en firedobling av antallet människor som bor i byer, på 50 år

World population by region



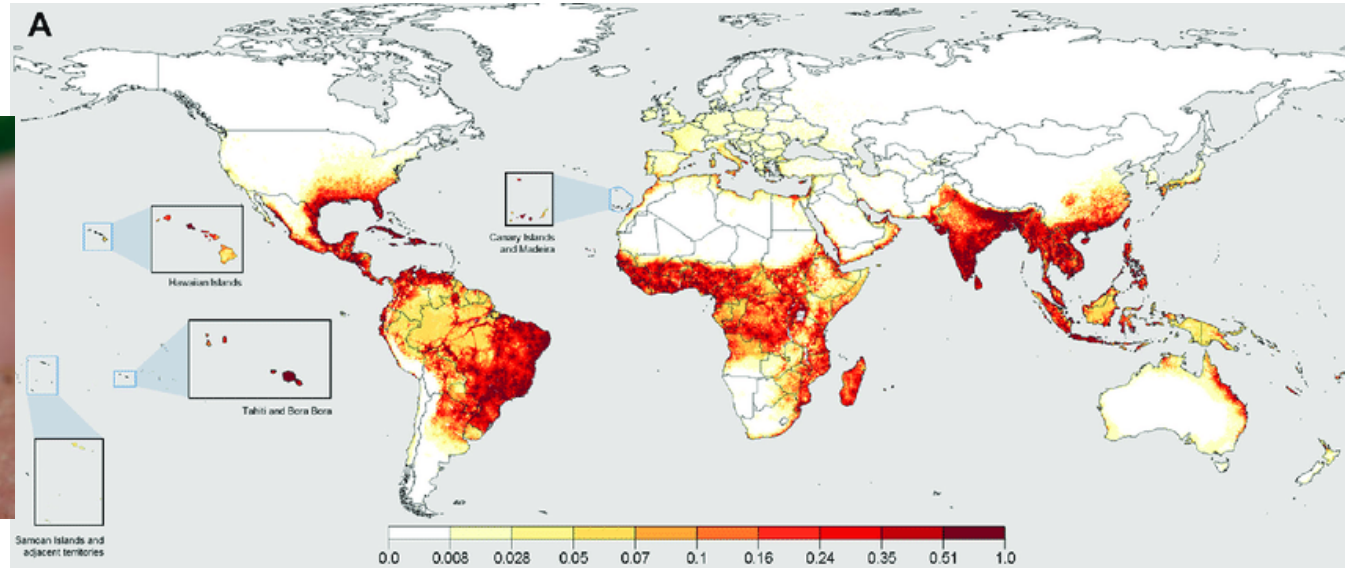
Source: HYDE (2016) & UN (2019)
OurWorldInData.org/world-population-growth/ • CC BY

Andel av befolkningen som bor i byer

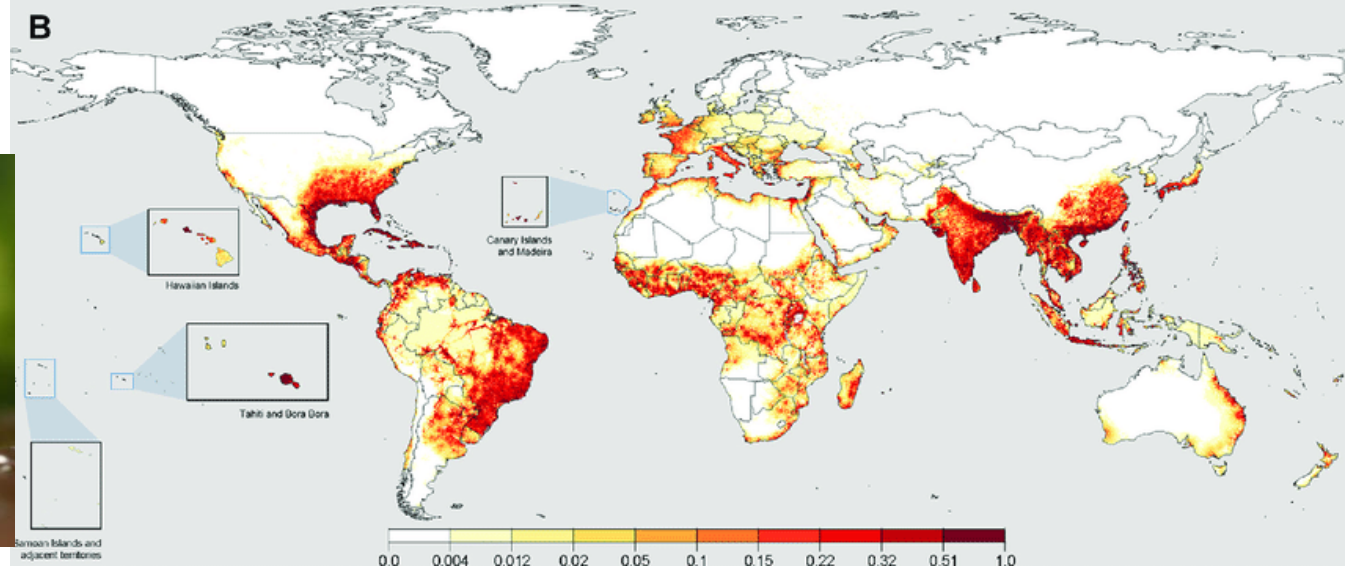


Egnede forhold for de to viktigste vektorene som sprer denguefeber

Aedes aegypti:



Aedes albopictus:



Dickens, B. L., Sun, H., Jit, M., Cook, A. R., & Carrasco, L. R. (2018). Determining environmental and anthropogenic factors which explain the global distribution of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *BMJ global health*, 3(4), e000801.

Forebygging

Disse myggene er vanskelige å bekjempe

Aedes aegypti og *Ae. albopictus* er **by-mygg**:

En blomstevase, en henslengt blikkboks eller et bildekk er perfekte klekningssteder

Det er andre *Aedes*-arter som overfører denguevirus utenfor byene

Fogging har neppe særlig effekt.



Personlig myggstikkprofylakse

- Repellenter: Kan redusere antall stikk. Has på en time før solnedgang



Personlig myggstikkprofylakse

- Repellenter: Kan redusere antall stikk. Has på en time før solnedgang

Eller kan de det?

En Cochrane analyse kunne ikke påvise effekt mot malaria av myggrepellent på huden, men en mulig effekt av insekticid-behandlede klær

Maia, M. F., Kliner, M., Richardson, M., Lengeler, C., & Moore, S. J. (2018). Mosquito repellents for malaria prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Men malaria overføres mest når vi sover, mens dengue-feber overføres når vi er våkne og ute, særlig rundt solnedgang

Personlig myggstikkprofylakse

- Repellenter: Kan **kanskje** redusere antall stikk
 - Det gir mening å bruke det for turister
- Dekkende klær: Myggene finner lett et bart område, men jo, kanskje
- Myggnett: «dengue-myggene» stikker mens man er våken
- Airconditioning: Holder det myggfritt innendørs, men man er ikke inne hele tiden

Det er begrenset hva man kan oppnå med personlig myggstikkprofylakse

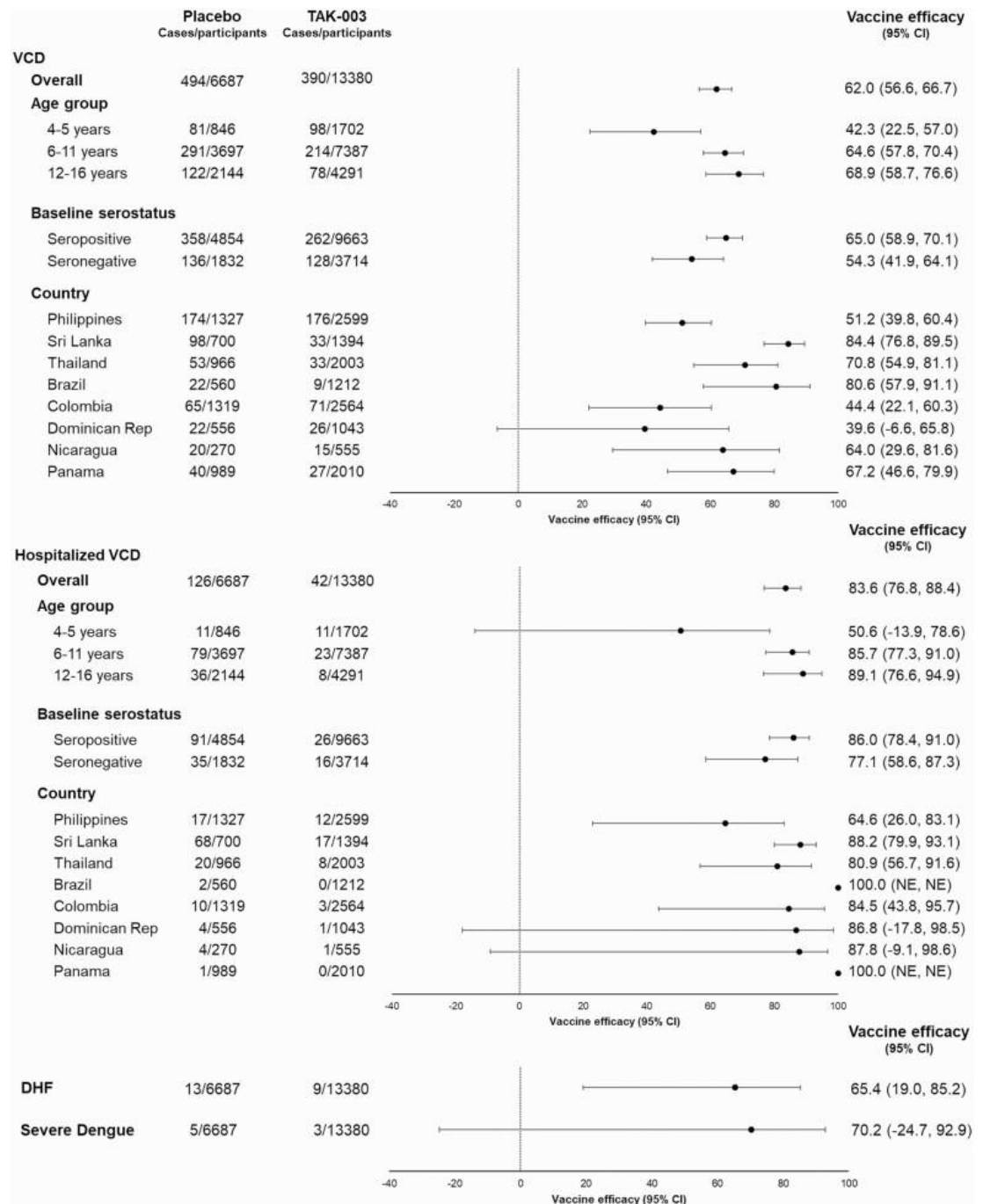
Vaksinering

- Dengvaxia[®] ga høyere mortalitet hos de vaksinerte enn hos de uvaksinerte.
 - Hjelper ikke mot Dengue 2.
 - Muligens forårsaket vaksinen *antibody dependent enhancement*
 - Kan bare gis til dem som har hatt denguefeber før
- Qdenga[®] er basert på Dengue 2, og gir immunitet mot alle de fire serotypene.
 - En repliserende levende vaksine
 - To doser med tre mnd mellomrom, ca 1000 kr per dose
 - Hva skal vi gjøre med dem som bare har tid til én dose før reisen?

Denguevaksiner er etterspurt blant folk som skal ut og reise, særlig blant dem som har hatt denguefeber før.

Effekt av to doser Qdenga versus placebo i løpet av tre år etter første dose er 62% mot virologisk bekreftet denguefer og 84% mot sykehusinnleggelse på grunn av denguefeber.

Rivera, L., Biswal, S., Sáez-Llorens, X., Reynales, H., López-Medina, E., Borja-Tabora, C., ... & Borkowski, A. (2022). Three-year efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases*, 75(1), 107-117.



Hva med dem som ikke har tid til to doser før reisen?

- Rask debut av beskyttelse ble sett med en undersøkende VE på 81,1 % (95 % CI: 64,1 %, 90,0 %) mot VCD-feber forårsaket av alle serotyper kombinert fra første vaksinasjon til andre vaksinasjon. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_no.pdf
- Det er ikke noe maksimumsintervall mellom de to dosene
- Det mest praktiske blir dermed å gi én dose før nærmeste reise, og én dose før neste reise

Indikasjoner for Qdenga som reisevaksine, etter min mening (Pris: ca 1000 kr per dose)

- Arbeids- og feriereiser til
 - Sørøst-Asia, særlig Indokina
 - Latin-Amerika fra Mexico til og med Peru, Ecuador og Brasil
 - Foreløpig ikke til Afrika og Midtøsten
- Vaksinerings for fremtidige reiser, om man skal starte med immunosuppressiv behandling
- Kontraindisert ved immunosuppressiv behandling, graviditet og amming
- Nedre aldersgrense er 4 år, det er ingen øvre aldersgrense
- Effekten faller noe med årene, behovet for revaksinerings er ikke avklart

Konklusjoner

- Godkjenningen av Qdenga gir håp om å kunne redusere sykdomsbyrden av denguefeber
- Vaksinen er effektiv og ufarlig om det ikke foreligger kontraindikasjon
- Den kommer til å bli en viktig reisevaksine, men det er et stykke igjen til alle kan få nytte av denne vaksinen

Denguefeber kan neppe bli utryddet

Antistoff mot denguevirus kan finnes i mange andre dyr

- Aper
- Griser
- Flaggermus
- Storfe
- Hester
- Hunder
- Gnagere
- Insektetere
- Beltedyr
- Dovendyr
- Pungdyr
- Fugler



Ruane Manning <https://www.bitsandpieces.com/product/noahs-ark-500-piece-jigsaw-puzzle>

Gwee, S. X. W., St John, A. L., Gray, G. C., & Pang, J. (2021). Animals as potential reservoirs for dengue transmission: A systematic review. *One Health*, 12, 100216.