

Denguefeber och vaccination med Qdenga®

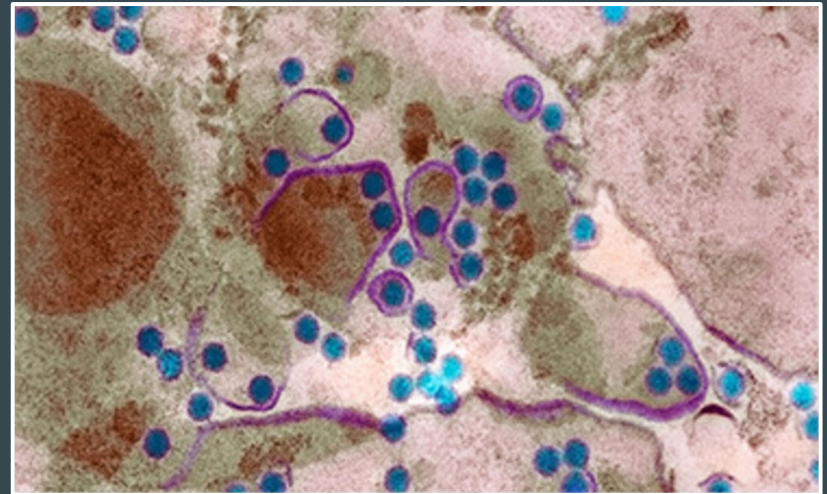


En eftermiddag om myggburna infektioner
2023-09-26

Charlotta Zacharias och Martin Angelin

Virologi - Denguevirus

- RNA-virus
 - 4 distinkta serotyper: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4.
 - Ingen korsimmunitet
-
- Familjen flavivirus
 - Gula febern
 - Japansk encefalit
 - Zika
 - West Nile
 - TBE

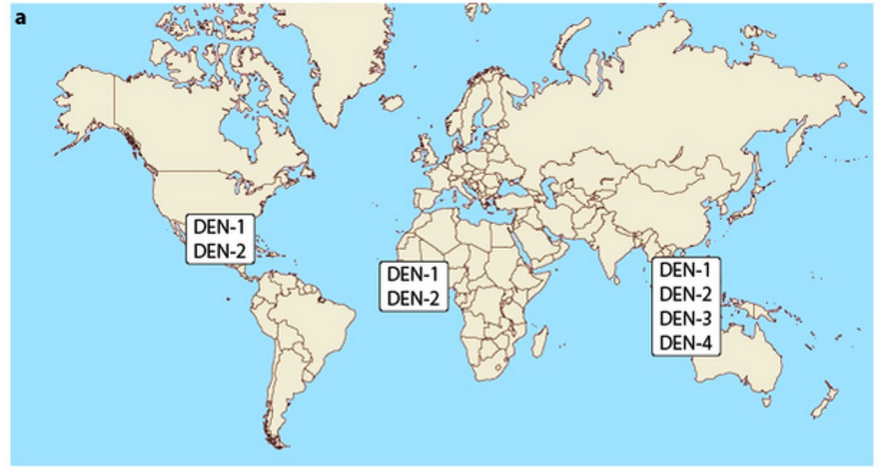


URSPRUNG OCH HISTORIA

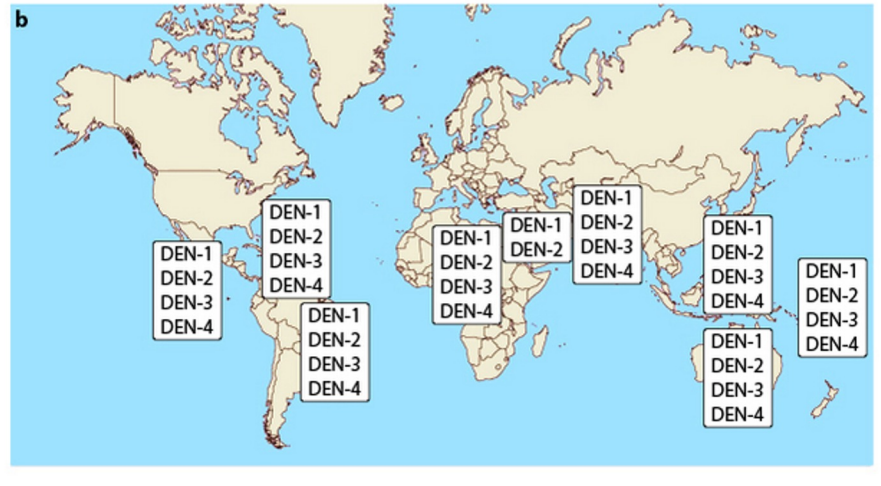
Teori:

- utvecklades i icke-mänskliga primater
- gemensam förfader - uppstod mellan 280 f.Kr - 850 e.Kr.
- viruset hoppade till människan i Afrika eller Sydostasien för 500 till 1000 år sedan.

1970



2004

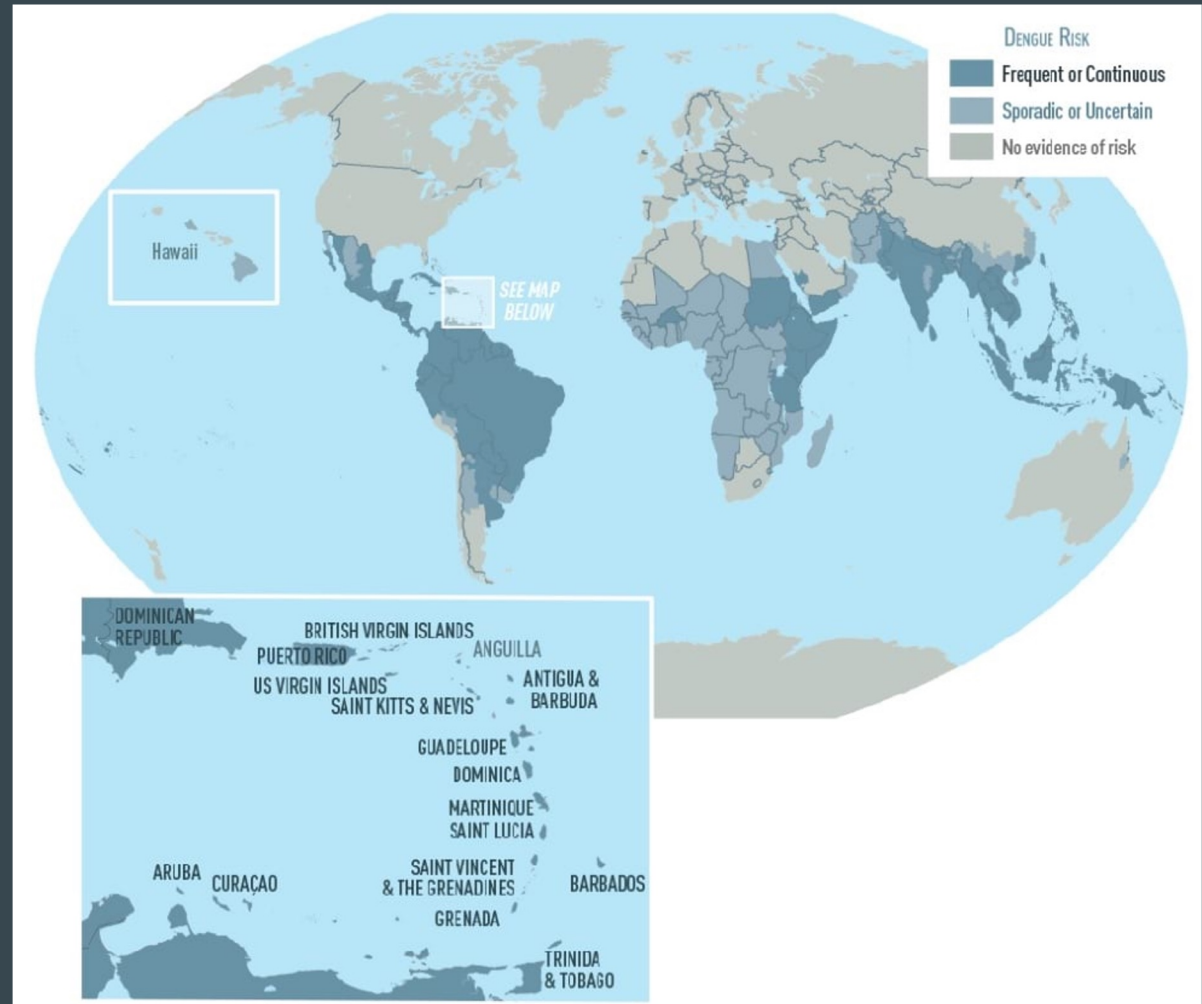


Källa:

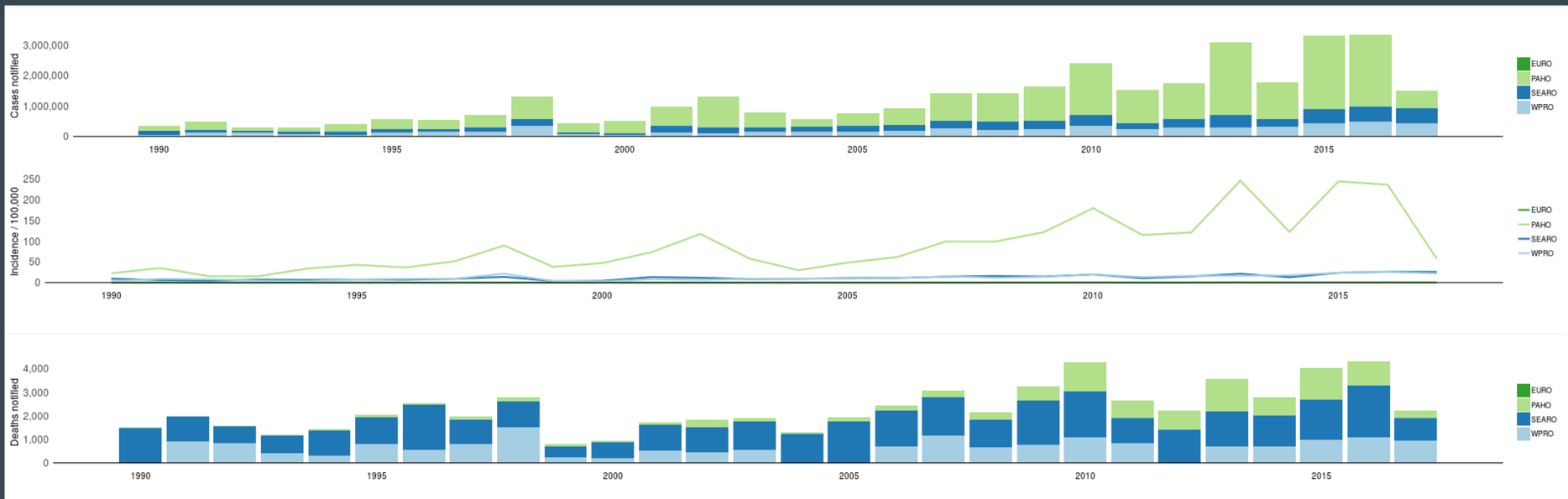
The change in distribution of dengue serotypes.
The distribution of dengue serotypes in 1970 (a) and 2004 (b).
© 2014 Nature Education All rights reserved.

Riskområden

- Hälften av världens befolkning



Kraftig ökning sedan 2000

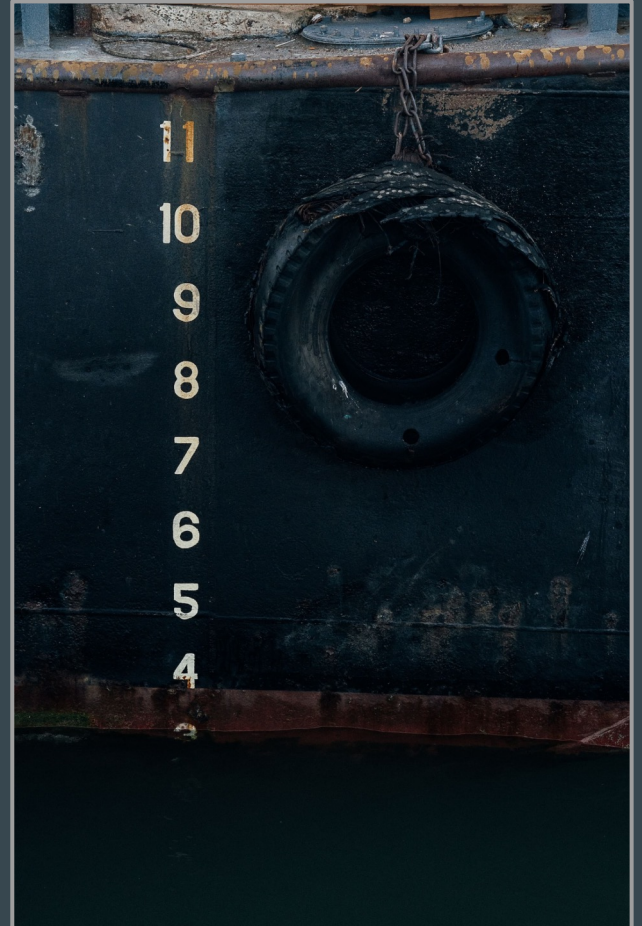


Smittspridning

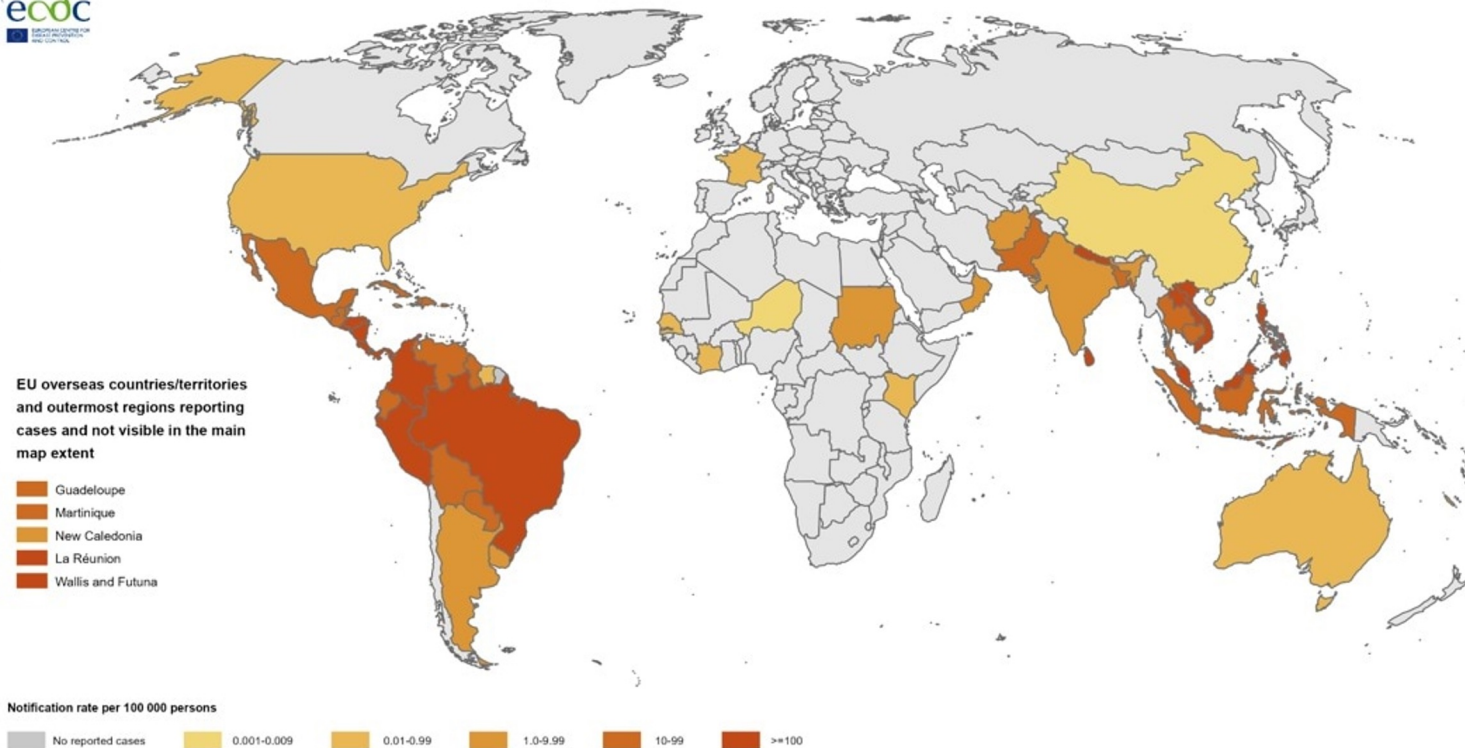
- Vector:
Aedes aegypti
Aedes albopictus
- Invasiv mygga
- Reservoar: människan
- Viremi strax innan feber uppträder till den avtar
- Ej människa till människa



Smittspridning



Notification rate of dengue cases reported worldwide, December 2021 to November 2022



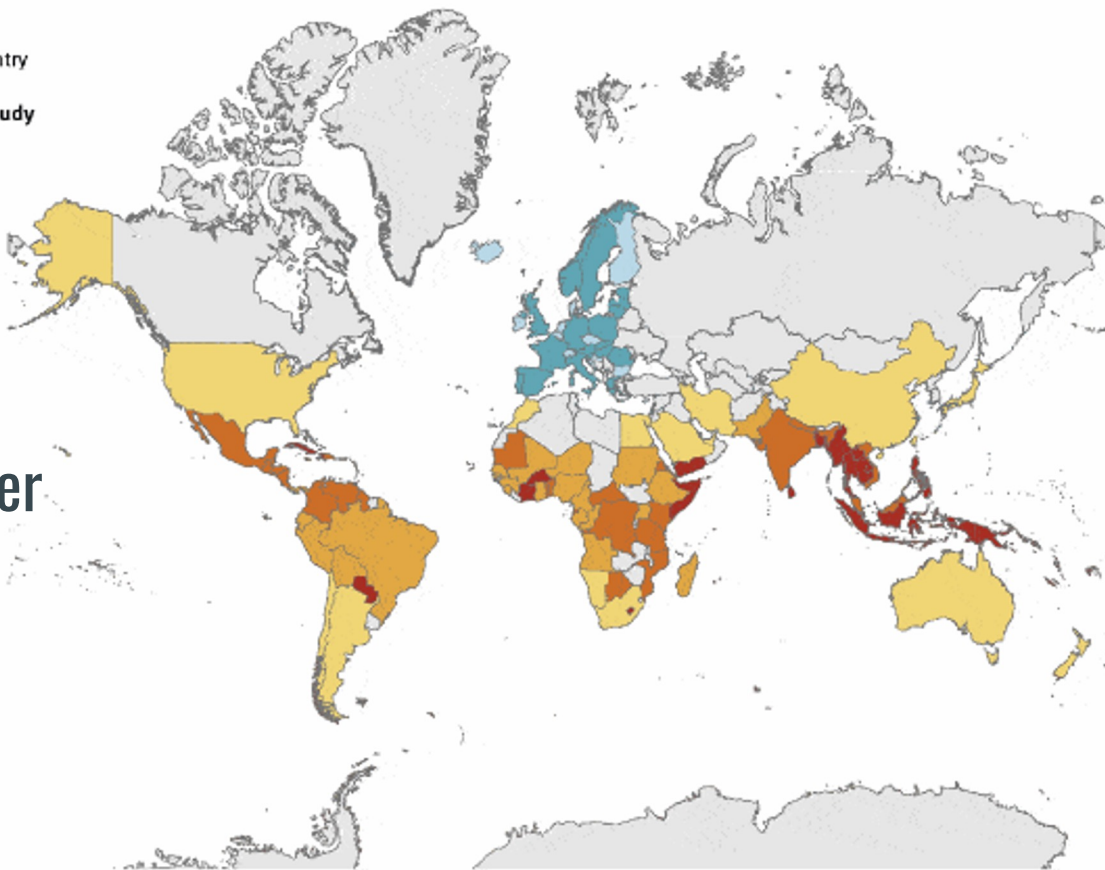
Rates of infection among travellers (number of cases per 100,000 travellers)

- <1.0
- 1.0 – <3.0
- 3.0 – <10.0
- 10.0 and above

No cases reported from this country

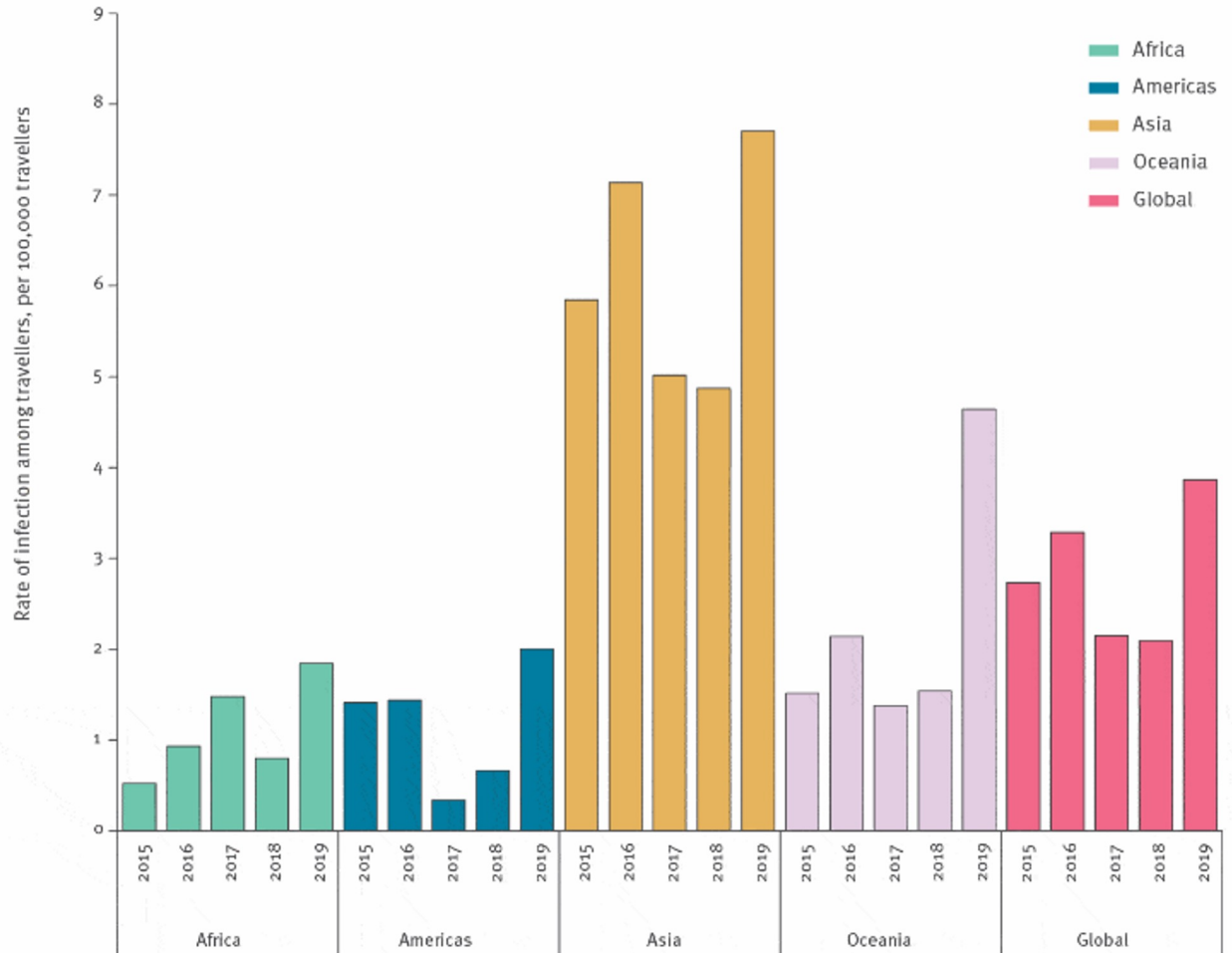
European countries included in the study

- Included
- Not included



Fall av dengue
per 100 000 resenärer
EU 2015-2019

Fall av dengue per 100 000 resenärer över tid EU 2015-2019



Spridning i Europa

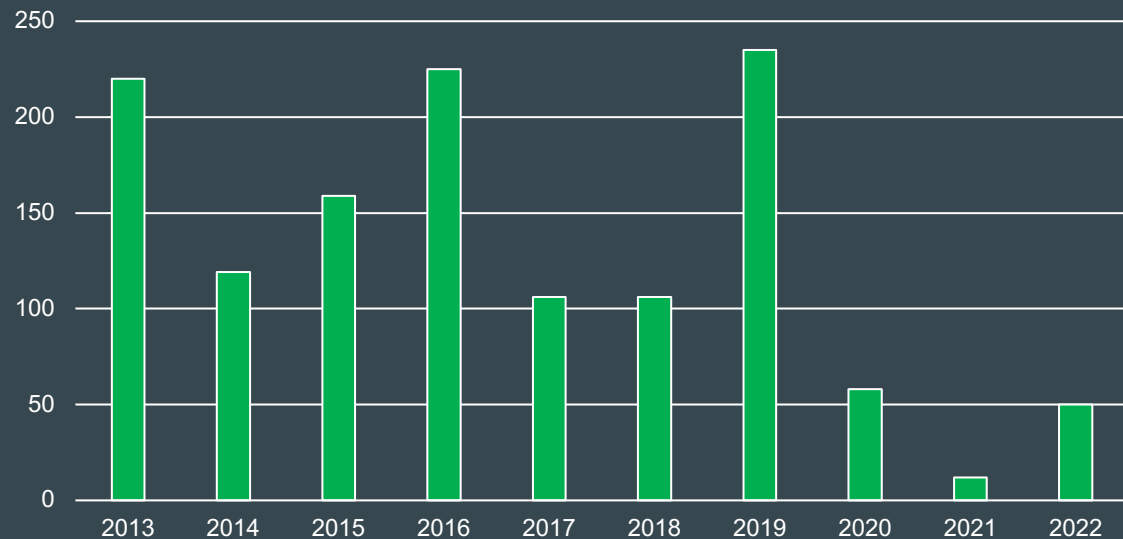
- Madeira 2012-2013
 - >2000 fall

Year	Country	Department or regions affected	Number of autochthonous cases	Probable period of virus circulation
2010	Croatia	Korčula Island and the Pelješac peninsula	10	August–October
2010	France	Alpes-Maritimes department	2	August–September
2013	France	Bouches–du-Rhône department	1	September–October
2014	France	Var and Bouches-du-Rhône departments	4	July–September
2015	France	Gard department	8	July–September
2018	France	Alpes Maritimes, Hérault, and Gard departments	8	September–October
2018	Spain	Catalonia region, Murcia region or province of Cádiz	6	August–October
2019	Spain	Catalonia region	1	September
2019	France	Alpes-Maritimes and Rhône departments	9	July–September
2020	France	Hérault, Var, Alpes-Maritime, and Gard departments	13	July–October
2020	Italy	Veneto region	10	August
2021	France	Var and Hérault departments	2	July and September
2022	France	Pyrénées-Orientales, Hautes-Pyrénées, Haute-Garonne, Tarn et Garonne, Var, Alpes-Maritime, and Corsica departments	65	June–September
2022	Spain	Ibiza	6	August–October
2023	France	Bouches–du-Rhône (4 cases), Pyrénées-Orientales (7 cases), Gard (1 case), Alpes-Maritimes or Var (1 case) departments.	13	July–August
2023	Italy	Lodi (21 cases), Rome (4 cases) and Latina (2 cases) provinces.	27	End of July–August
2023	Spain	Catalonia region (1 case)	1	August

Sverige importerade fall

- 100-250 / år
- Smittad främst i Thailand
- Hittills 2023 104 fall

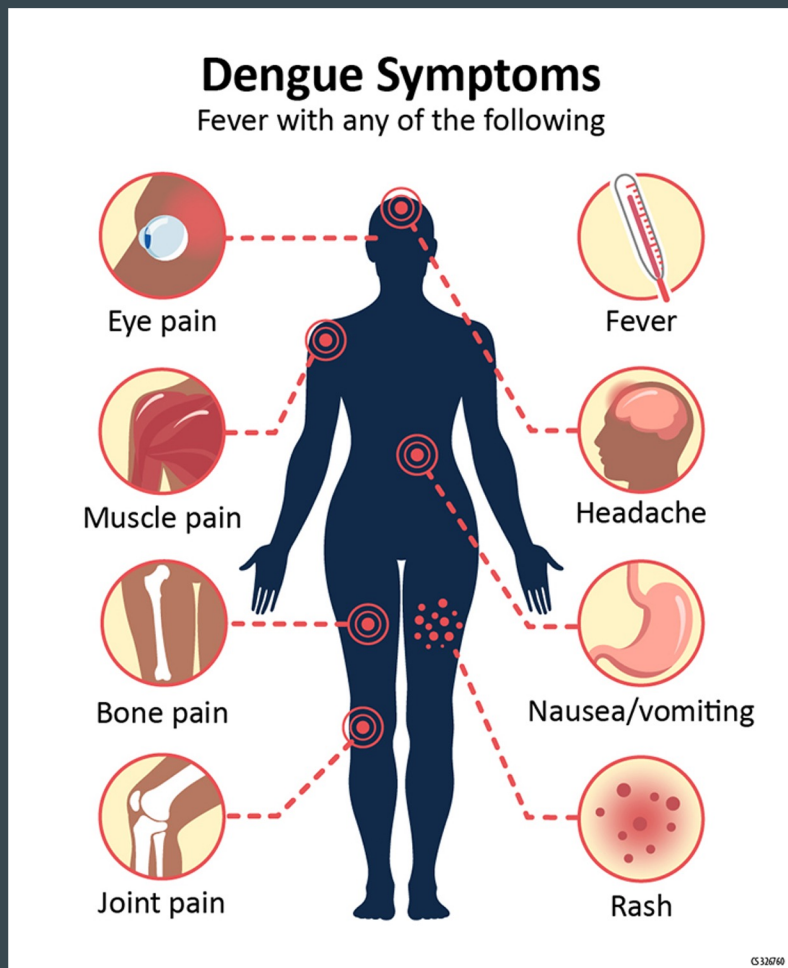
Antal rapporterade fall av Denguefeber i Sverige



Denguefeber

Normalförlopp:

- Inkubationsperiod 4-10 d
- 75% inga symptom
- Symptom
 - akut hög feber
 - huvudvärk, smärta bakom ögonen
 - muskel- och ledvärk
 - illamående, kräkningar
 - hudutslag
- Sjuk 2-7 dagar



Svår denguеfeber/hemorragisk denguefeber

- Ca 5% av de med symptom får svår denguefeber
- 1987 WHO – DHF (Dengue Hemorragisk Feber), DSS (Dengue Shock Syndrome)
- 2009 WHO – Svår denguefeber, varningstecken
- Symptom:
 - Blödningar
 - Kapillärläckage
 - Multiorgansvikt
 - Andningssvårigheter
 - Hypovolemi

Riskfaktorer för svår denguefeber

- Spädbarn och äldre
- Kronisk sjukdom (till exempel diabetes mellitus, hjärtsvikt, hjärt-kärlsjukdom, lever och njursvikt)
- Övervikt
- Ökad blödningsbenägenhet av sjukdom eller läkemedel
- Graviditet
- Reinfektion

ADE: antibody-dependent enhancement

Antikroppar i blodet vid infektion

- infektion: livslång immunitet mot denna serotyp
- endast 2–3 månaders korsimmunitet för övriga serotyper

Re-infektion

- ny infektion med en annan serotyp
- ökad risk för allvarligare sjukdomsförlopp
antibody-dependent enhancement (ADE)
 - befintliga antikroppar faciliterar virusupptag till celler
 - ökar graden av infekterade värdceller
 - kraftigare viremi
 - starkare inflammatoriskt svar
 - allvarligare sjukdomsförlopp

Dengvaxia/Sanofi

- ADE: vaccinerade individer som inte hade exponerats för dengue tidigare
- Vaccinet endast för individer som har haft labverifierad dengue

DIAGNOSTIK

- Kliniska bild
Svårt att skilja från dengue, zika och chikungunya.
- PCR positivt första veckan efter insjuknandet
- Serologi IgM en vecka efter insjuknande

BEHANDLING

- Ingen
- Symptomatisk behandling
- Tidig diagnos hemorragisk dengue + adekvat sjukvård: dödligheten under 1%

Vaccin mot dengue

Qdenga / Takeda



- EMA godkännande 5 dec 2022
- levande försvagat.
- tetravalent - täcker således samtliga fyra serotyper
- baserat på DENV2 (Dengvaxia Gula Feben)
 - Bredare immunsvär (cellmedierat, NS1)

Godkännanden

Godkänt i:

- EU
- UK
- Brasilien
- Argentina
- Indonesien
- Thailand.

UPDATED: Takeda yanks FDA filing for dengue vaccine, citing data disagreement with regulator

By Angus Liu · Jul 11, 2023 11:26am

Takeda

Qdenga

U.S. FDA

Dengue fever



Qdenga

ÅLDER

- från 4 års ålder

DOSERING OCH BEREDNING

- Qdenga behöver blandas innan administrering
- 0.5 ml per dos
- Schema 0 och 3 månader
 - Resa efter 1 dos?
- Boosterstudier pågår

ADMINISTRERING

- Ges subkutan
- Får ej ges IM eller intravasal

Qdenga Effekt – TIDES studien

Studie inkluderande åtta länder i Syd- och Centralamerika samt Sydostasien.

- Runt 20 000 individer, 4-16 år
- Randomisering 2:1
- 28% seronegativa

Table 5: Vaccine efficacy in preventing VCD fever and hospitalisation overall and by baseline dengue serostatus in yearly intervals 30 days post second dose in study DEN-301 (Per Protocol Set)

		VE (95% CI) in preventing VCD Fever N^a = 19,021	VE (95% CI) in preventing Hospitalisation due to VCD Fever N^a = 19,021
Year 1 ^b	Overall	80.2 (73.3, 85.3)	95.4 (88.4, 98.2)
	By baseline dengue serostatus		
	Seropositive	82.2 (74.5, 87.6)	94.4 (84.4, 98.0)
	Seronegative	74.9 (57.0, 85.4)	97.2 (79.1, 99.6)
Year 2 ^c	Overall	56.2 (42.3, 66.8)	76.2 (50.8, 88.4)
	By baseline dengue serostatus		
	Seropositive	60.3 (44.7, 71.5)	85.2 (59.6, 94.6)
	Seronegative	45.3 (9.9, 66.8)	51.4 (-50.7, 84.3)
Year 3 ^d	Overall	45.0 (32.9, 55.0)	70.8 (49.6, 83.0)
	By baseline dengue serostatus		
	Seropositive	48.7 (34.8, 59.6)	78.4 (57.1, 89.1)
	Seronegative	35.5 (7.4, 55.1)	45.0 (-42.6, 78.8)
Year 4 ^e	Overall	62.8 (41.4, 76.4)	96.4 (72.2, 99.5)
	By baseline dengue serostatus		
	Seropositive	64.1 (37.4, 79.4)	94.0 (52.2, 99.3)
	Seronegative	60.2 (11.1, 82.1)	NP ^f

Kumulativt 4,5 år

VCD 59%

S+ 63%

S- 50%

VCD hospital 84%

S+ 87%

S- 78%

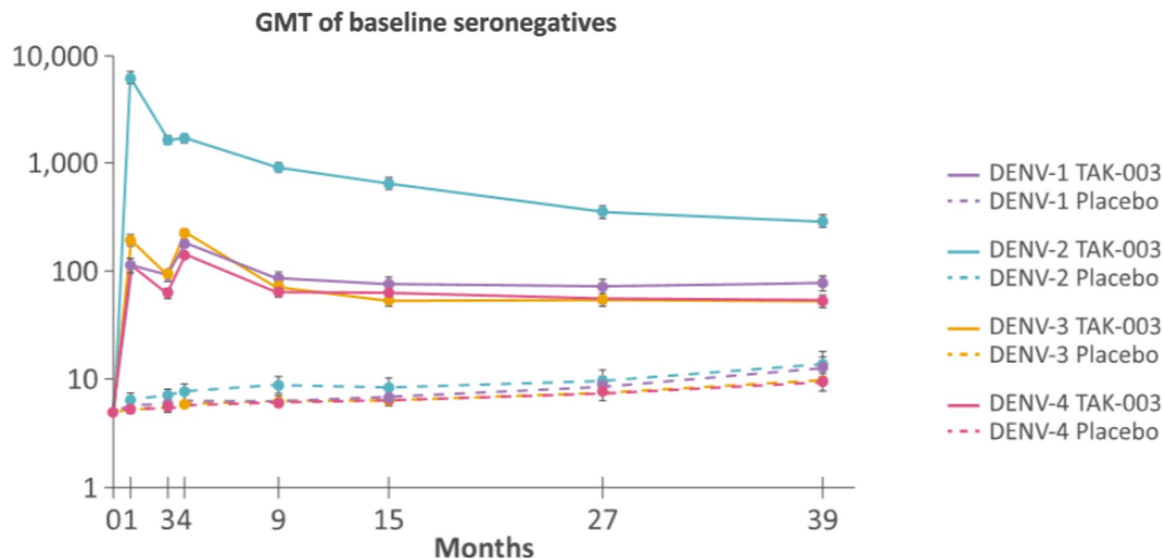
Dengua Effekt

- Skyddseffekten varierar mellan serotyperna; bäst effekt mot DENV2
 - Efter 1 år – 98% DENV2, 63% DENV3, DENV4 ns
 - Efter 4,5år – 43-82%, 49% DENV4
- Sämre skyddseffekt för dengue-naiva
 - Inget skydd mot DENV3 och DENV4
 - Fler sjukhusvårdade år 3 hos seronegativa (7/3465 jft 1/1698)
 - Troligen i behov av booster-dos
- 10 fall av svår denguefeber/DHF i vaccingruppen, 19 i placebogruppen
 - 70% skydd mot DHF
 - Alla fall av DHF hos seronegativa – DENV3 (5 fall)
- ADE har INTE observerats upp till 4,5 år efter vaccination
 - Godkänt att ges oberoende av historik / tidigare infektion

Immunogenicity in baseline seronegatives^{1*}



- Geometric mean titers (GMTs) remained well above baseline
- Tetravalent seropositivity: 80.5% at 36 months post second dose



GMTs for DENV-1, DENV-3 and DENV-4 stabilized from around Month 9 onwards

*Per protocol set of immunogenicity patients who were seronegative at baseline

At 36 months, the number of participants evaluated were n=345 and n=702 in the placebo and TAK-003 groups, respectively

Seronegative at baseline: seronegative to all four dengue serotypes

DENV: dengue virus; GMT: geometric mean titer; TAK-003: Takeda's tetravalent dengue vaccine

1. Rivera L. et al. 2021 Clin Infect Dis 2021; Oct 4: Online ahead of print

Serologiska data

- Endast serologiska data 16-60 år

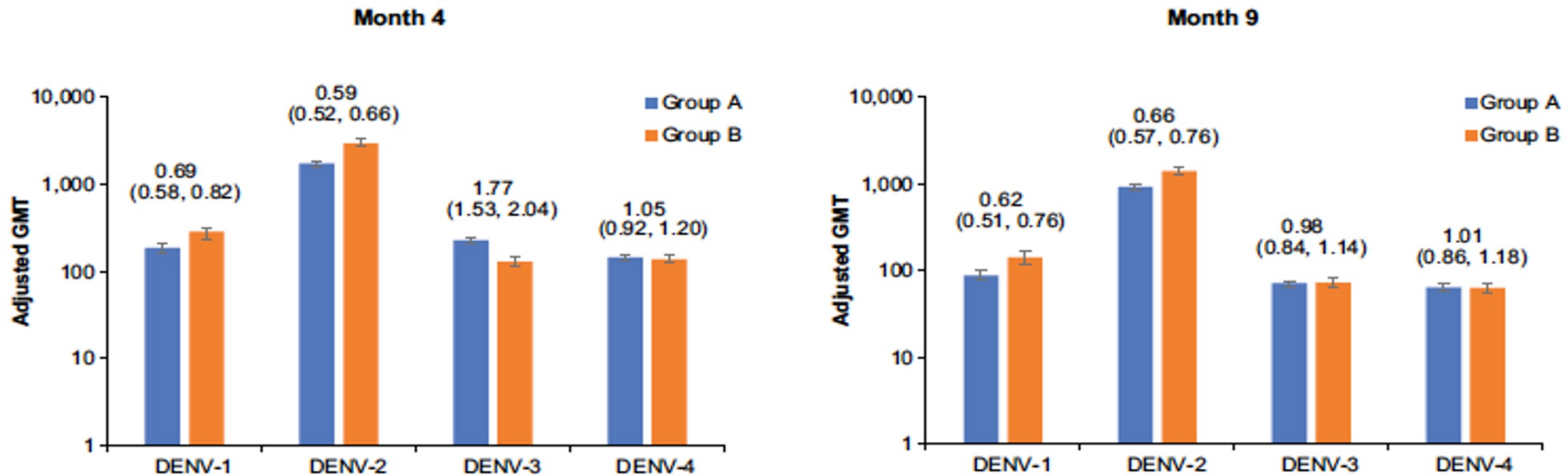


Fig. 1 GMRs of dengue-neutralizing antibodies. Adjusted GMRs (95% CI) of dengue-neutralizing antibodies reported for each serotype in baseline seronegative participants aged 4–16 years (DEN-301; Group A) vs. aged 18–60 years (DEN-304; Group B) (per protocol sets)³³. Abbreviations: CI confidence interval, DENV dengue virus, GMR geometric mean ratio, GMT geometric mean titer.

Qdenga Biverkningar

- 19 studier, 20 000 deltagare, 39 000 doser av Qdenga.
- Inga allvarliga hälsorisker efter vaccination
- Biverkningsprofilen vid vaccination liknar placebo

Vanliga reaktioner:

- inträffar inom 2 dagar / kort varaktighet (1 till 3 dagar)
- biverkningar mindre vanliga efter dos 2
- Lokala reaktioner (vanligare hos vuxna)
- Feber och influensaliknande symptom (vanligare hos barn)
- Huvudvärk, muskel/ledvärk, sjukdomskänsla
- Förkylningsliknande symptom
- Aptitförlust

Samvaccination

- Studerat för hepatit A vaccin
 - Samma vaccinsvar
- Studerat för gula febern vaccin
 - Något lägre vaccinsvar för DENV1, oklar betydelse
 - Bra att separera om man kan
- Studier med HPV vaccin pågår

Qdenga Kontraindikationen

- Nedsatt immunförsvar till följd av sjukdom eller behandling.
- Graviditet och amning.
- Överkänslighet mot innehåll listat på FASS

Indikation

Svenska
infektionsläkarföreningens(SILF)
programgrupp för vaccination



Risikfaktorer för denguefeber

- resmål
- reslängd (tänk på sammanlagd längd vid upprepade resor)
- restyp (till exempel stadsmiljö/landsbygd)
- boendeform (till exempel myggexponering inomhus)
- aktiviteter på resmålet (till exempel utomhusaktiviteter)
- säsongsvariation i myggförekomst (till exempel regnperiod, utbrott)

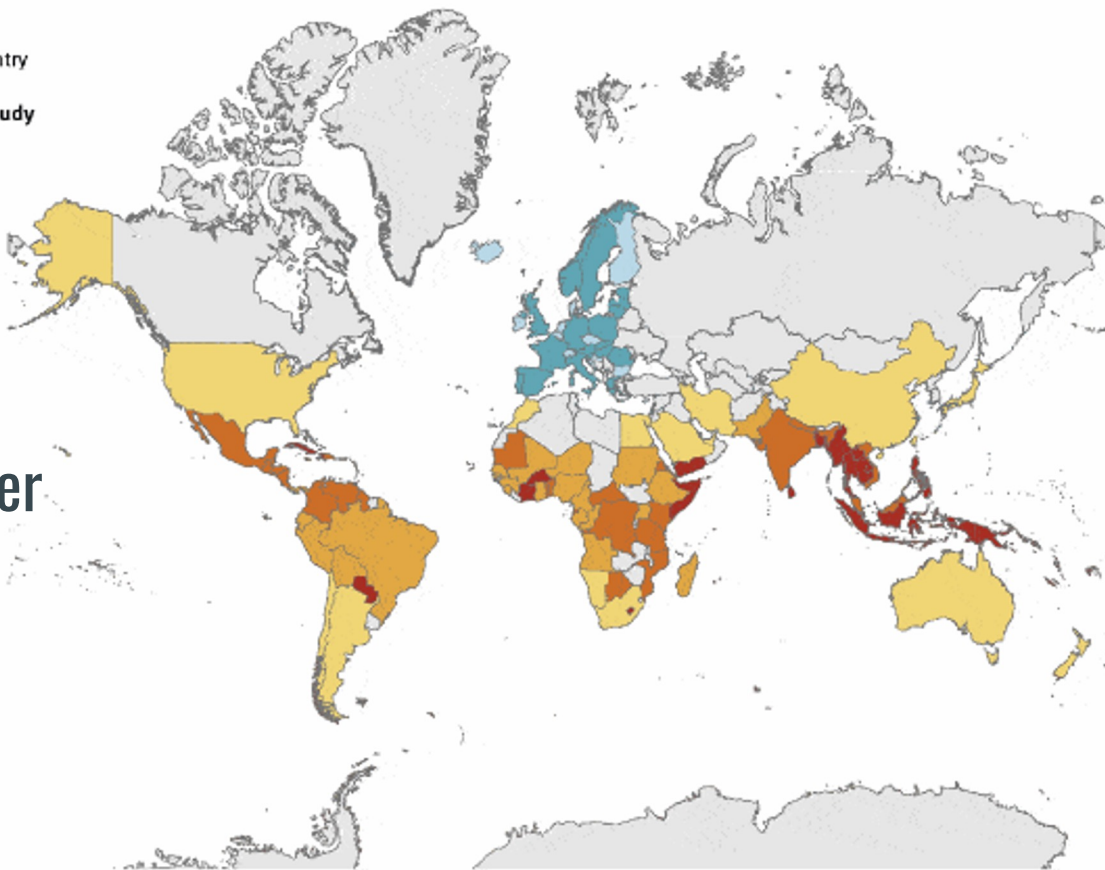
Rates of infection among travellers (number of cases per 100,000 travellers)

- <1.0
- 1.0 – <3.0
- 3.0 – <10.0
- 10.0 and above

No cases reported from this country

European countries included in the study

- Included
- Not included



Fall av dengue per 100 000 resenärer EU 2015-2019

Risk för smitta på rese mål

Högsta risk Asien:

- Sydostasien
- Sydasien

6.1 fall / 100 000 resenärer

15.8 / 100 000 resenärer

8.1 / 100 000 resenärer

Syd- och Centralamerika

1.2 per 100 000 resenärer

Afrika

- Östafrika
- Västafrika

1.2 per 100 000 resenärer

3.7 per 100 000 resenärer

1.7 per 100 000 resenärer

Oceanien

2.3 på 100 000 resenärer

primärt Nya Guinea, öar i Stilla Havet

Att ha i åtanke:

- Sverige: ett av de första länderna som erbjuder Qdenga
- Begränsad erfarenheter och andra rekommendationer
- Vi saknar viss vetenskaplig information
 - Ingen data 60+ år
 - Begränsad data under 4 års ålder
 - Ingen skyddseffekt data över 16 års ålder
 - Ingen data för resenärer som inte utsätter sig för dengue hela tiden: ADE?

I början: gäller försiktighetsprincip

Med erfarenhet: anpassning rekommendationer för Qdenga

Rekommendation SILF vaccingrupp

- att vaccinet kan rekommenderas till resenärer i åldern 4–60 år som haft denguefeber
- att vaccinet kan övervägas till resenärer i åldern 4–16 år som inte haft denguefeber
- att vaccinet kan övervägas till resenärer i åldern 17–60 år som inte haft denguefeber inför en längre resa (se nedan)
- att ej ge vaccinet till resenärer >60 år i väntan på mer kunskap

Rekommendation SILF vaccingrupp

- Vad som menas med en längre resa beror på resmål:
 - > 6 veckor för resa till Sydostasien
 - > 3 månader för resa till Indiska halvön
 - > 4 månader för resa till Syd- och Mellanamerika (inklusive Karibien, exklusive Argentina och Chile), Afrika (exklusive Nordafrika och Sydafrika) och Oceanien (exklusive Australien och Nya Zeeland)

Faktorer som ökar indikationen för vaccination

- Tidigare dengue-infektion
- Resa till länder med pågående utbrott
- Komorbiditet med ökad risk för svår sjukdom

Ej till personer 60 år eller äldre i väntan på forskningsunderlag

Argumentation:

- personer över 60 år har inte studerats
- risk för ett försämrat antikroppssvar vid vaccination
- risk för disease enhancement kan inte uteslutas

Dock

- äldre personer ökad risk svår dengue

Resa efter en dos?

- Grundregel att ta två doser innan resa
- Skyddseffekt på 80% mellan dos 1 och 2 (begränsad data)
- Många kommer < 3 mån innan resa
- Kan övervägas förutsatt att de tar dos 2 efter hemkomst
- Ffa för de som tidigare haft denguefeber

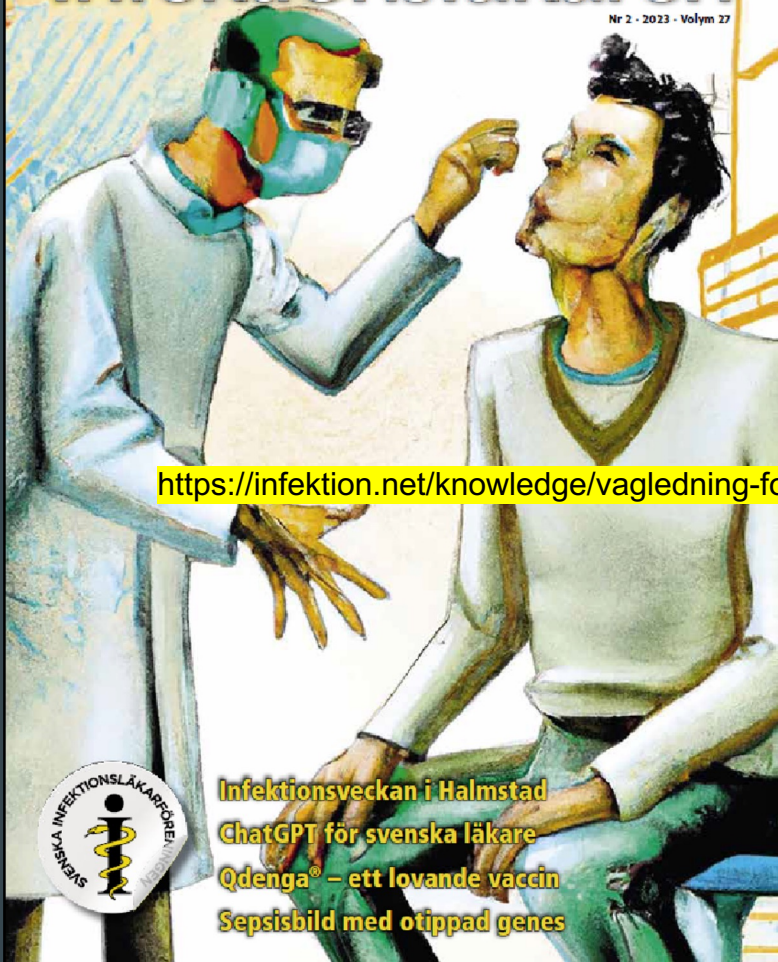
Resemedicinska råd

- Använd myggmedel dagtid
- Använd skyddande kläder
- Sov under impregnerade myggnät



Infektionsläkaren

Nr 2 - 2023 - Volym 27



<https://infektion.net/knowledge/vagledning-for-vaccination-med-qdenga-till-svenska-resenarer/>



Infektionsveckan i Halmstad
ChatGPT för svenska läkare
Qdenga® – ett lovande vaccin
Sepsisbild med otippad genes

Vägledning för vaccination med Qdenga® till svenska resenärer

Från svenska infektionsläkarföreningens programgrupp för vaccination 2023-04-10.

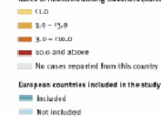
För bakgrund och referenser se artikel i Infektionsläkaren nr 2 2023, volym 28.

Risikfaktorer för denguefeber

- resmål (se nedan)
- reslängd (tänk på sammanlagd längd vid upprepade resor)
- restyp (till exempel stadsmiljö/landsbygd)
- boendeform (till exempel myggexponering inomhus)
- aktiviteter på resmålet (till exempel utomhusaktiviteter)
- säsongsvariation i myggförekomst (till exempel regnperiod, utbrott)

En incidens på 2,8 fall per 100 000 europeiska resenärer sågs i en sammanställning av rapporterade fall av denguefeber under perioden 2015–2019. Figur 1 visar landspecifik reseincidens.

Rates of infection among travellers (number of cases per 100,000 travellers)



Figur 1 Landspecifik dengueincidens för europeiska resenärer 2015–2019.

Från: Gossner CM, Fournet N, Frank C, Fernandez-Martinez B, Del Manso M, Gomes Dias J, et al. Dengue virus infections among European travellers, 2015 to 2019. Euro Surveill. 2022;27(2).

Risikgrupper för svår denguefeber enligt WHO

- Spädbarn och äldre
- Kronisk sjukdom (till exempel diabetes mellitus, hjärtsvikt, hjärt-kärlsjukdom, lever och njursvikt)
- Övervikt
- Ökad blödningsbenägenhet av sjukdom eller läkemedel
- Graviditet

Andra länder

- Tyskland - DTG publicerande en ”åsikt” 2/2-23
 - Vem har störst vinst av vaccination?
 - Kommer en rekommendation av DTG- STIKO (Standing Committee on Vaccination)
- UK – Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) kommer att publicera en rekommendation
- SAGE Working Group on Dengue Vaccines (established November 2022)
 - SAGE möte 25/9-29/9 (25/9)
 - Endemiska områden

Superior Health Council, Belgien April -23

Based on the considerations above, the Superior Health Council (SHC) recommends vaccination against Dengue with Qdenga® for people residing for a period of more than 4 weeks, long-term travelers (> 4 weeks²) or frequent travelers from four years of age meeting all 3 of the following criteria:

- 1. Having had dengue before (based on history or laboratory confirmed³);**
- 2. Travelling to a dengue endemic region, cfr. map
<https://www.healthmap.org/dengue/en/>;**
- 3. Receiving both priming doses before departure.**

Considering the many uncertainties about favourable and unfavourable effects of the vaccine, it is important to discuss the expected benefits and secondary effects of the vaccine with the travellers.

Tack

Martin Anglin
Infektionskliniken,
Norrlands universitetssjukhus
Ordförande SFR
SILFs programgrupp för vaccinationer

Charlotta Zacharias
VaccinDirekt
Revisor SFR
Malariaprofyalxgrupp/SILF
Styrelse NECTM