

Japanskt encefalitvirus

-en historia om människor, mygg och grisar

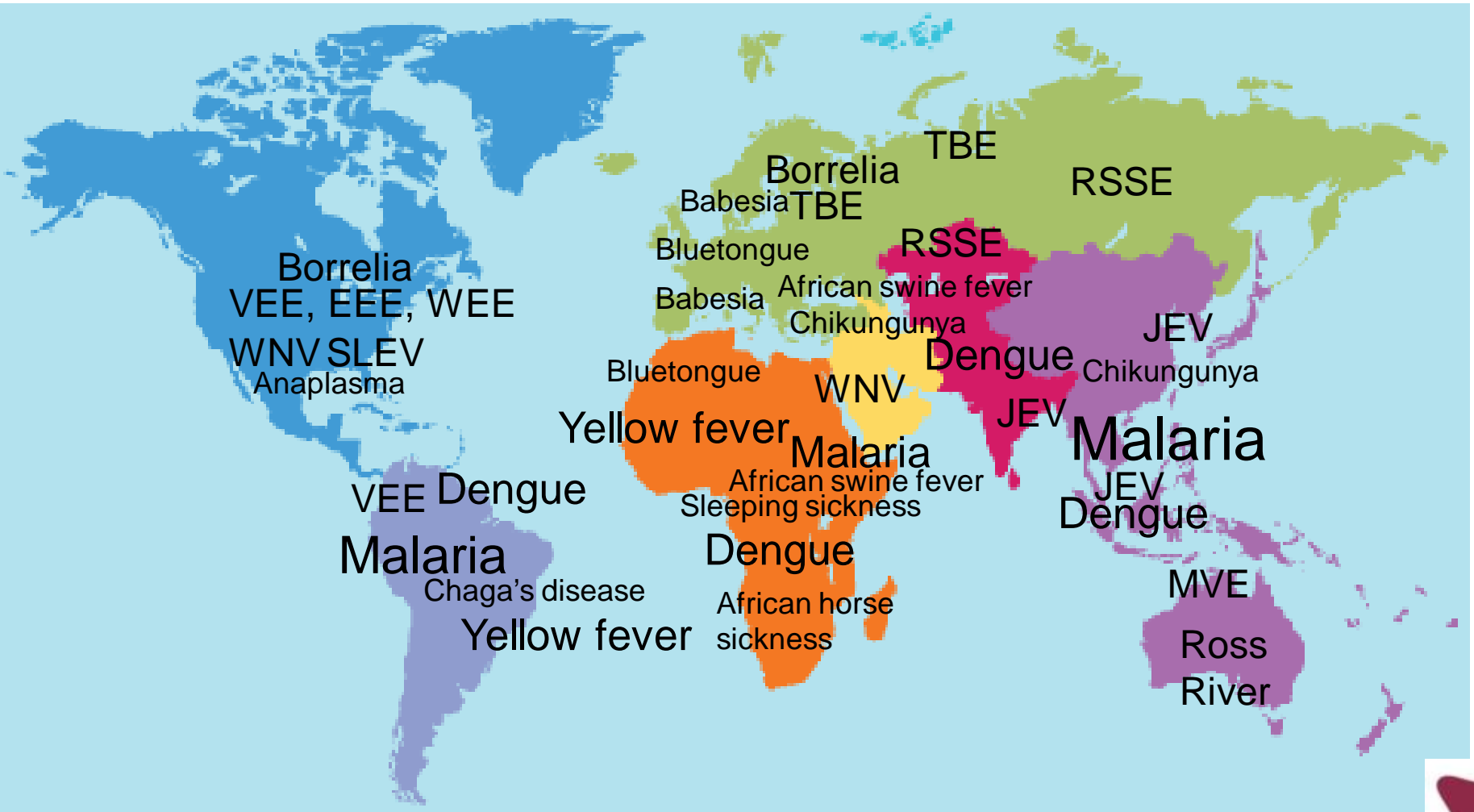
Johanna Lindahl

Veterinärmedicin doktor, docent i infektionsbiologi

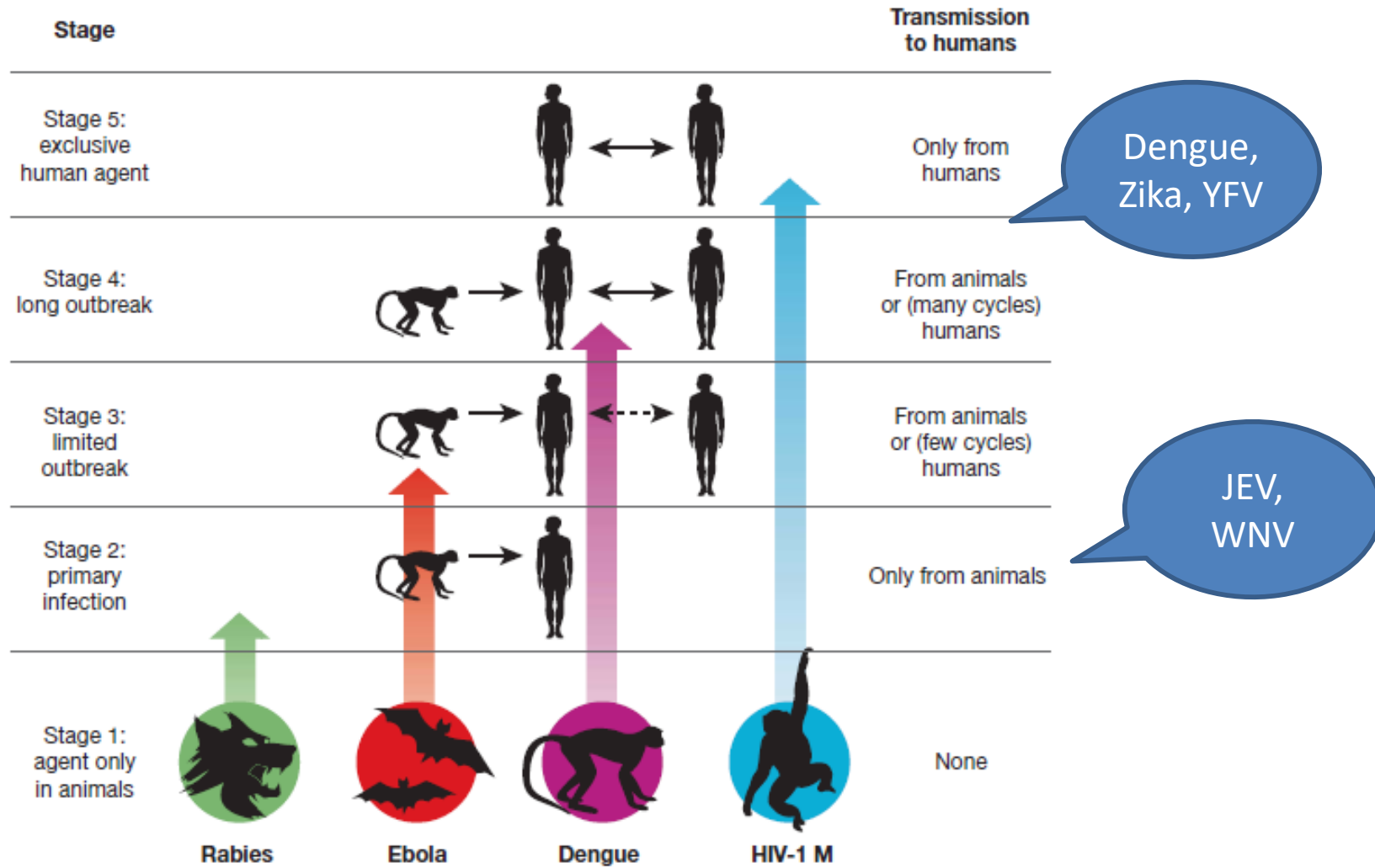
Stockholm, 26 September 2023



Vektorburna sjukdomar



Vektorburna sjukdomar är zoonoser



Vad är en vektor?

- Mekanisk
- Biologisk
 - Infektion
 - Replikation



Vektorkompetens och kapacitet

- k = Probability that a vector feeding on an infected host gets infected.
- P_f = Probability that a vector survives from one meal to the next.
- P_e = Probability that a vector survives the extrinsic incubation period, EIP
- Q = Probability that a vector feeds from the right host – blood index for the host.
- H_{Br} = Host biting rate, the number of vectors feeding from an animal per day.
- v = Probability of pathogens becoming infectious in the vector

C = Vector capacity

$$C = H_{Br} Qvk P_e / (1 - P_f)$$

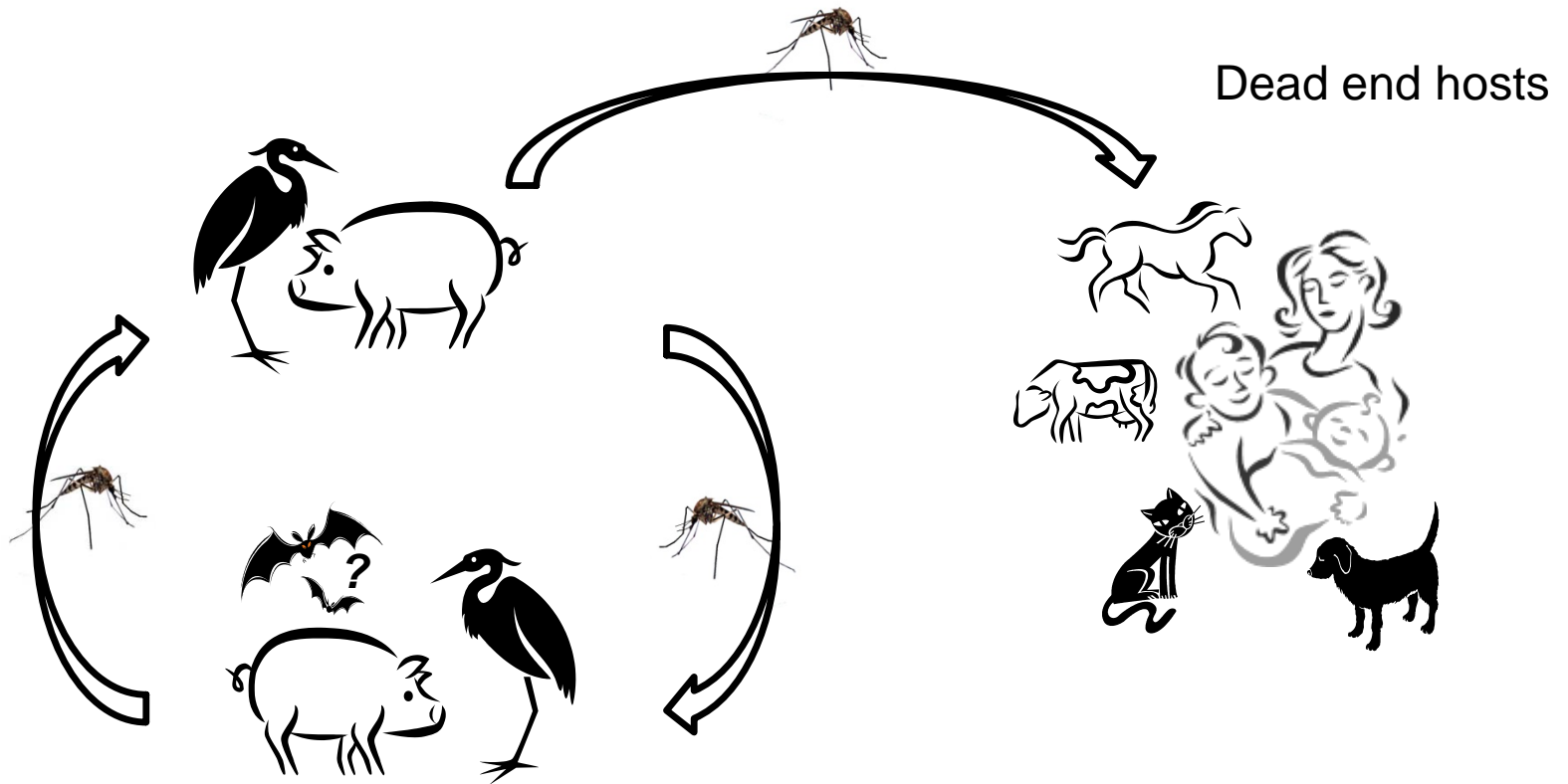


Epidemiologi

- Vård preferenser
- Äggläggingsplatser
- Klimat och miljö
- Globalisering

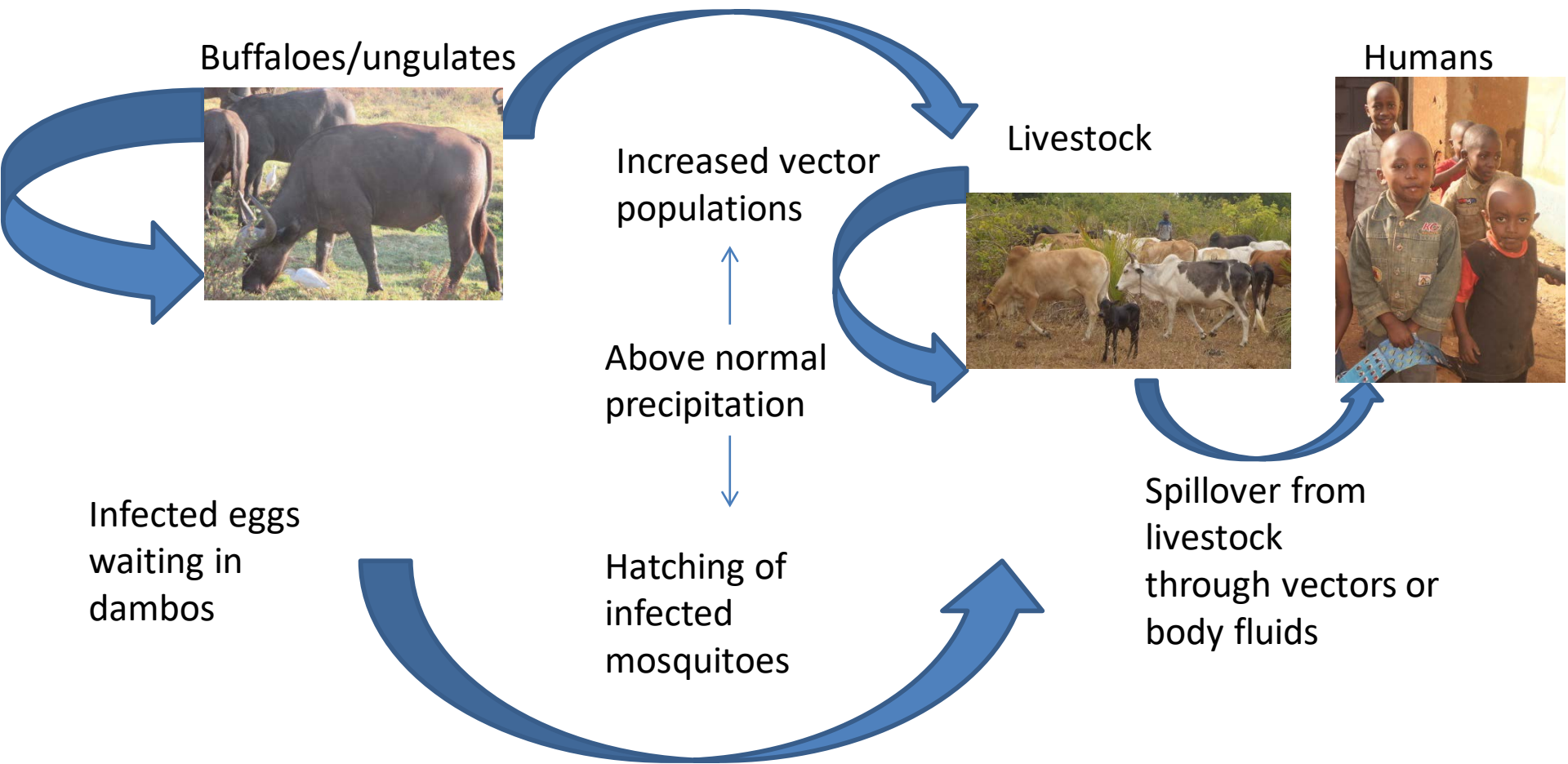


Komplex epidemiologi



Inter-epidemic period

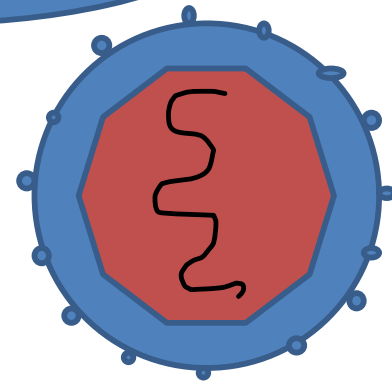
Epidemic



Flavivirus

- Hölje, 50 nm
- + ssRNA
- At least 4 genotypes

Muterar normalt snabbt, men mindre om vektorburet

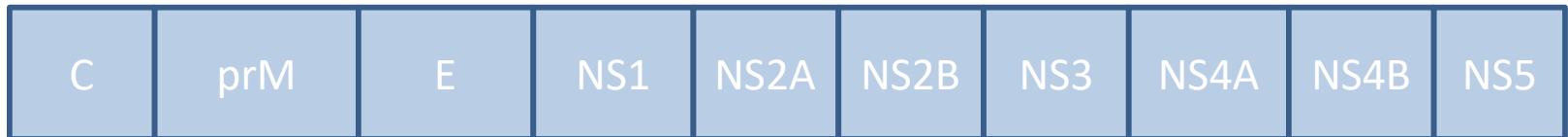


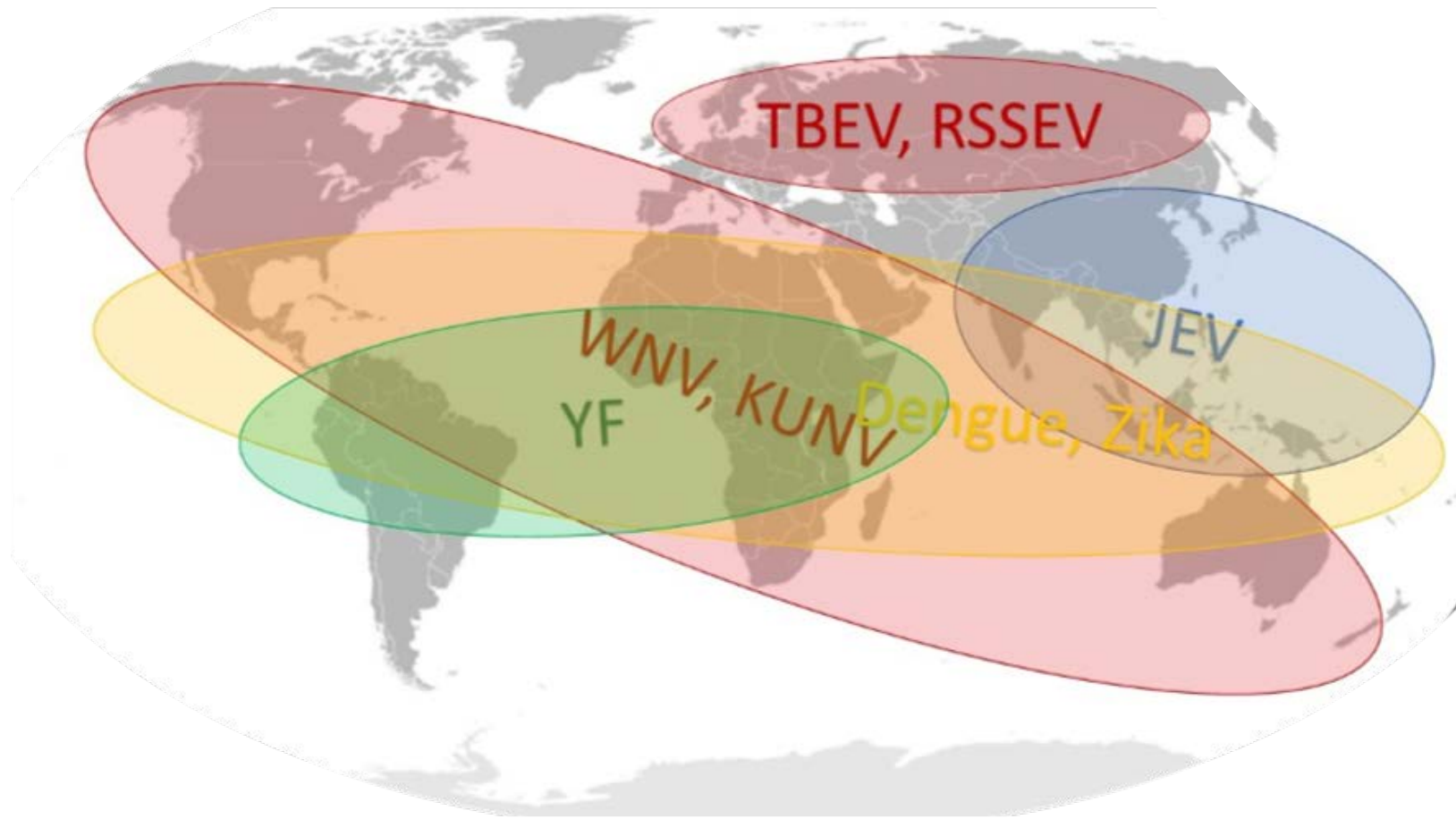
Nucleocapsid

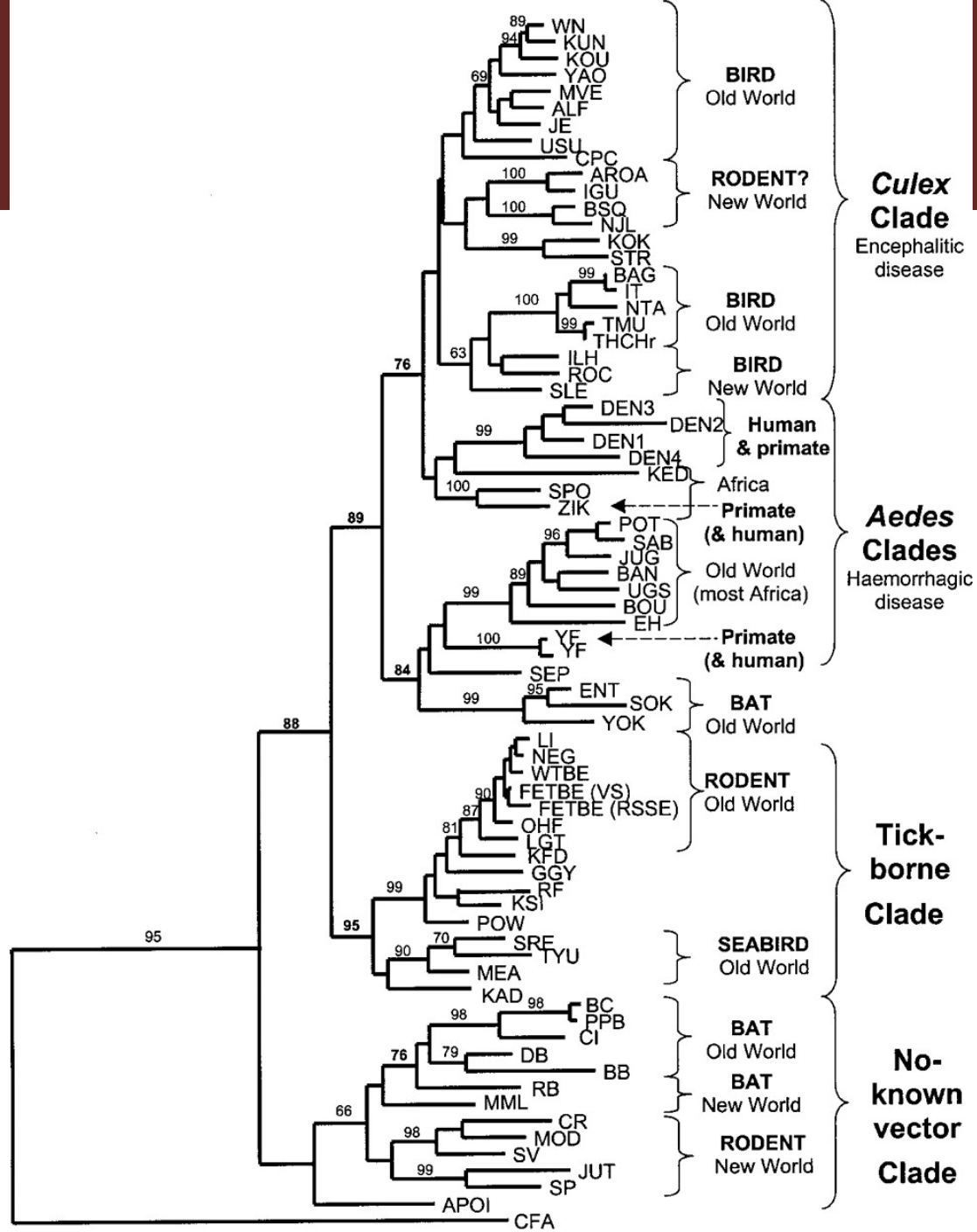
Precursor for transmembrane protein

Envelope glycoprotein

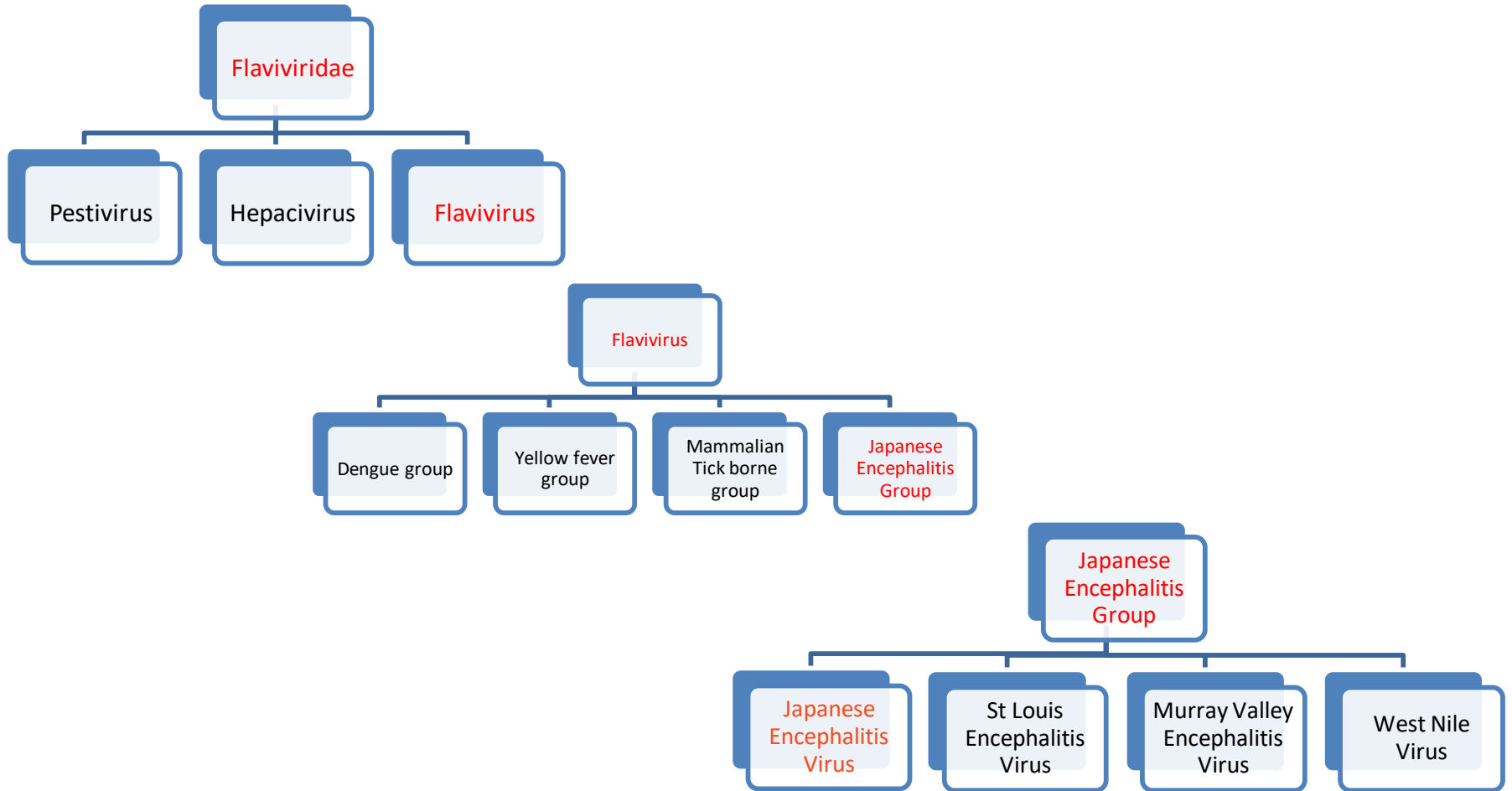
Non structural proteins







Flavivirus



Problem med serologi

- Mycket korsreaktioner!
 - Går lika bra med en ELISA för WNV för att hitta JEV
- Virusneutralisering säkrast

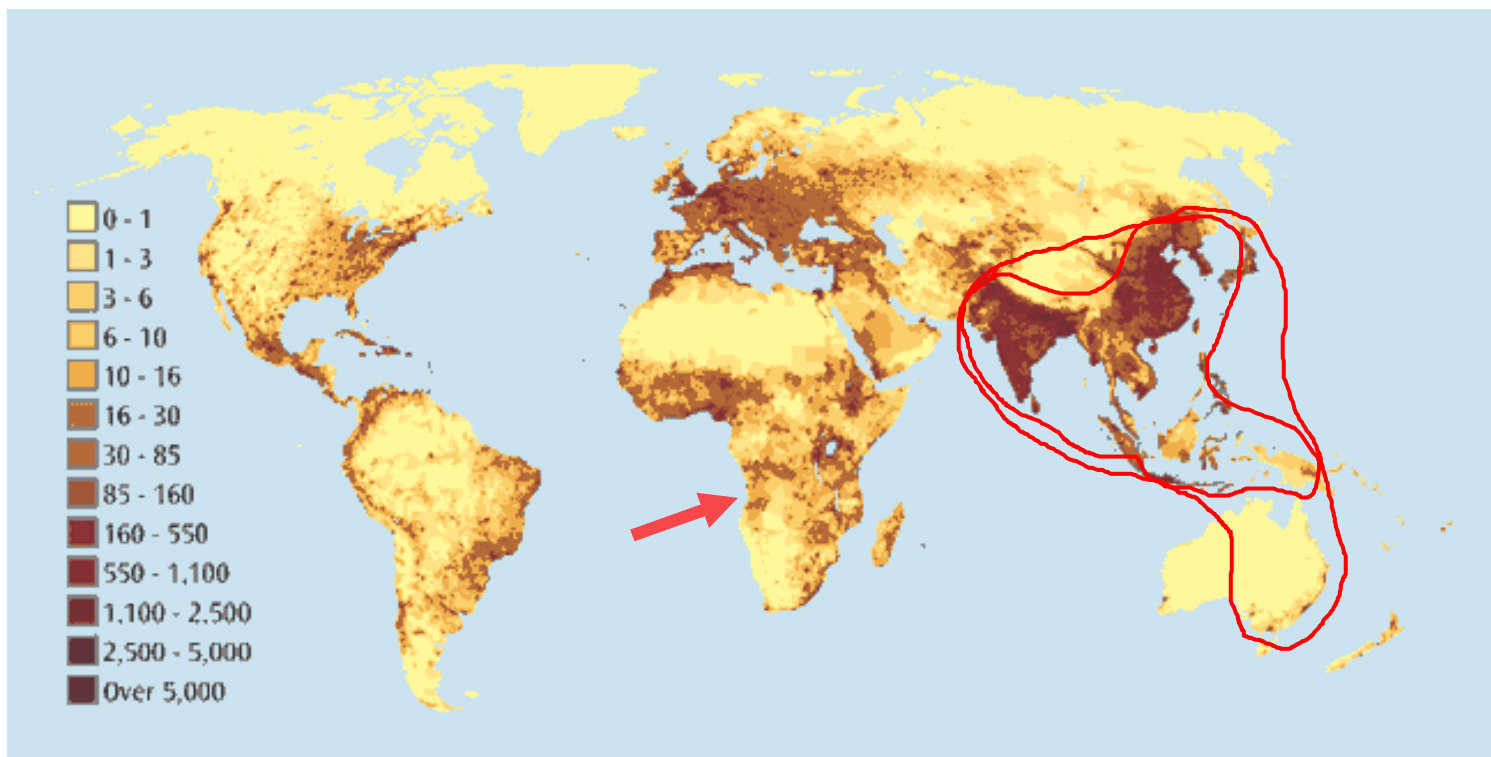
Japanskt encefalit virus och dess vektorer

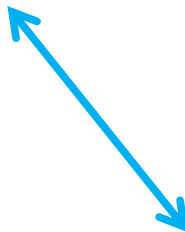
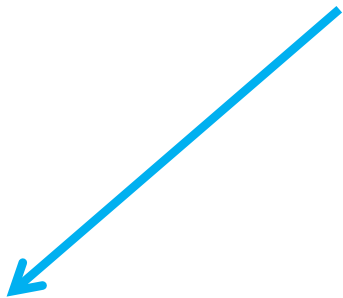
- **Arbovirus**
- **Mygg, *Culex* spp**
 - *Culex tritaeniorhynchus*
 - *Culex pseudovishnui*
 - *Culex vishnui*
 - *Culex gelidus*
 - *Culex annulirostris*
 - *Culex quinquefasciatus*



Japansk encefalit

Population density
(FAO stat estimates)





Vikten av grisar

- Viktiga för småskalig produktion
- Populärt i sydostasien
- Ökande andel kommersiella besättningar
- Ökande exotiska raser och artificiell insemination



Hur hålls grisar, och varför är det viktigt?



- Nära hemmet för att undvika stöld, eller för att ta hand om dem
- Inne i hemmet om ingen annan plats
- Lösgående om man inte har råd med foder



Japansk encefalit hos människa (och häst)

- Inkubationsperiod 6-10 dagar
- Feber, huvudvärk, meningit
- Spastisk paralys
- Koma, död

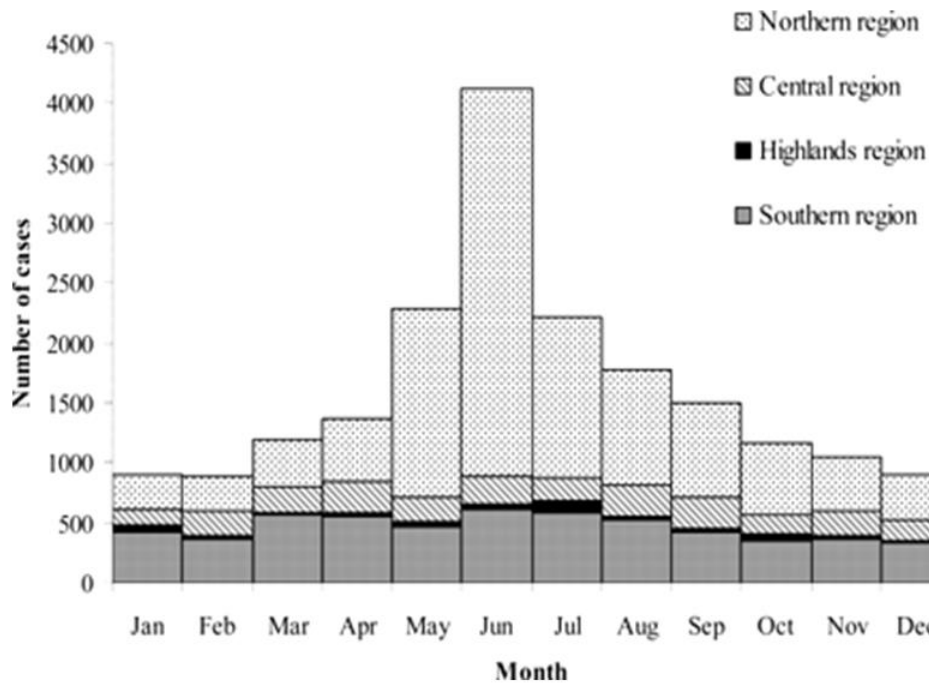


Mycket allvarlig sjukdom

- Runt 60-70,000 fall om året
- 1/3 dör
- 1/3 får men – ibland för livet
- 1/3 tillfrisknar

Epidemic or endemic?

Acute encephalitis syndrome cases by month and reporting region, Vietnam, 1998–2007 (n = 19,354).



Yen, N.T., Duffy, M.R., Hong, N.M., Hien, N.T., Fischer, M. & Hills, S.L. (2010). Surveillance for Japanese Encephalitis in Vietnam, 1998–2007. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 83(4), 816-819.

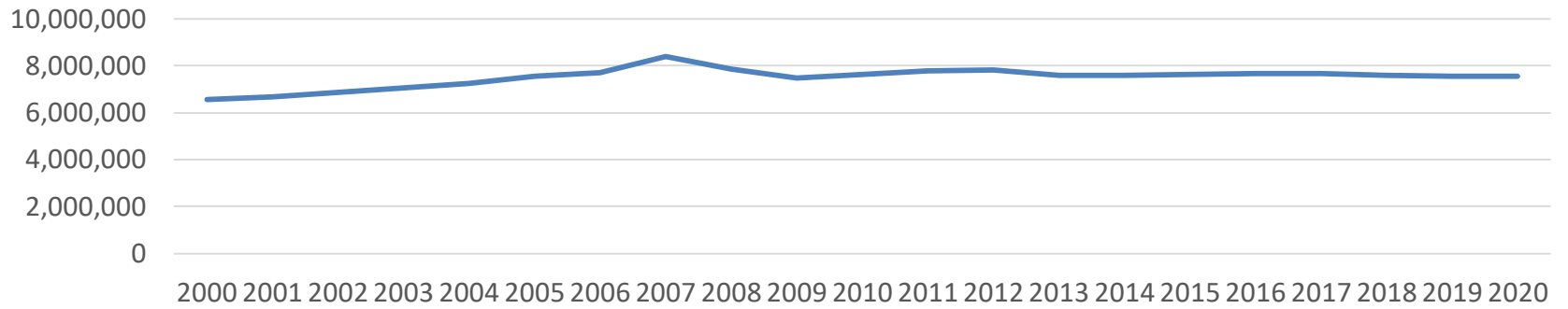


JEV och grisar

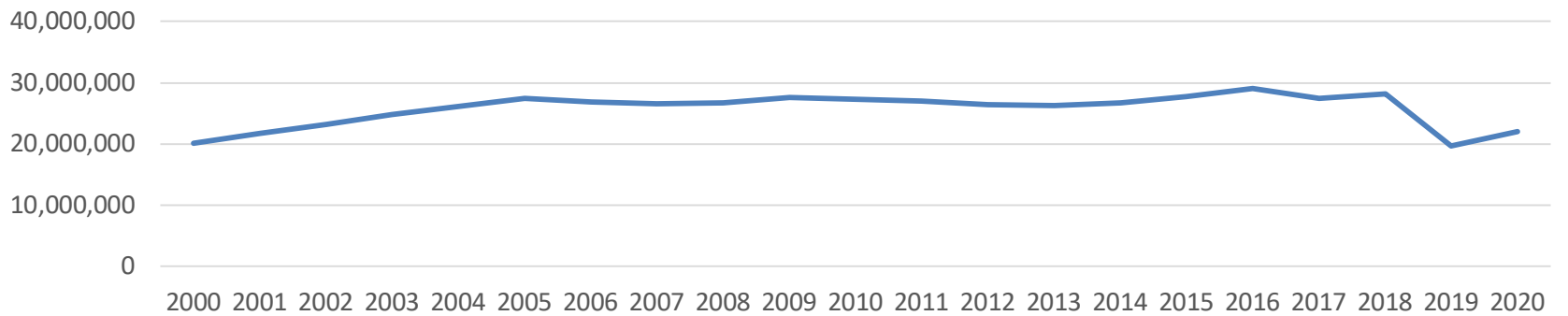
- SMEDI: Stillbirth, mummification, embryonal death, infertility
- Andra tredjedelen av dräktigheten känslig
- Foster immunokompetenta efter två månader
- Galtar får orkit
- Så varför vaccinerar vi inte grisarna?



Thailand- antal grisar



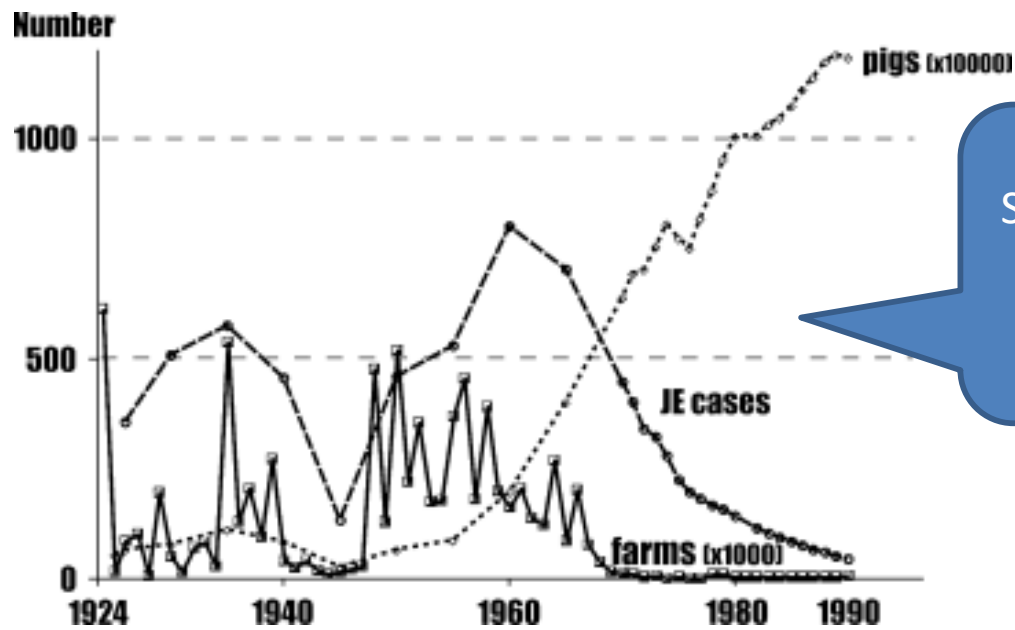
Vietnam-antal grisar



Borde vi inte ha grisar?

- Mat eller sjukdom
- Badu Island: Flyttade grisar 2.5 km från staden: minskade JE fall, men hittade fortfarande virus i staden
- Samma situation i Singapore

Japanese Encephalitis for a Reference to International Travelers



Samma fenomen som när malaria försvann från Sverige

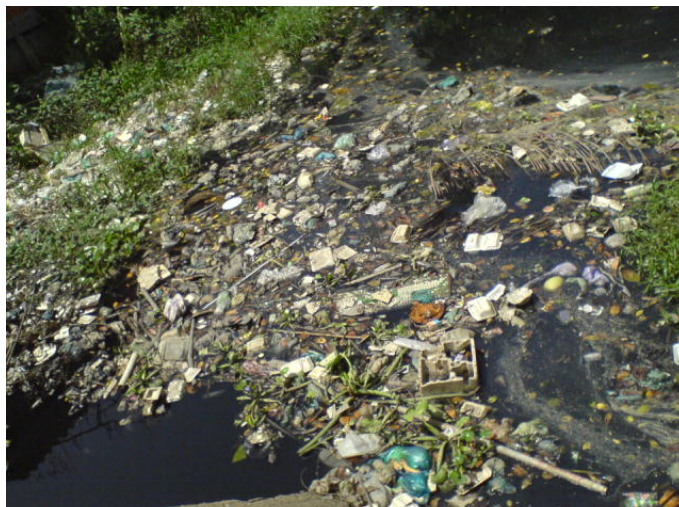
Journal of Travel Medicine

Volume 14, Issue 4, pages 259-268, 5 JUL 2007 DOI: 10.1111/j.1708-8305.2007.00134.x

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1708-8305.2007.00134.x/full#f5>

Risk på landsbygden enbart?

- Can Tho city
- Runt 4800 grisar, 288 gårdar
 - <17 grisar per gård
 - 1-2 suggor
- Inte tillåtet med fjäderfä
- Inte mycket risfält



Urbanisering

- Många människor, tätbefolkat
- Hög immigration
- Sjukdomar förs in i städer, där de kan spridas

- Urban ekosystem
- Urbana heat islands
- Påverkar sjukdomsspridning

- Dessutom massa djur....

Stadsbor behöver mat

- Dålig infrastruktur gör det svårt att transportera
- Svårt med kylkedja



För och nackdelar

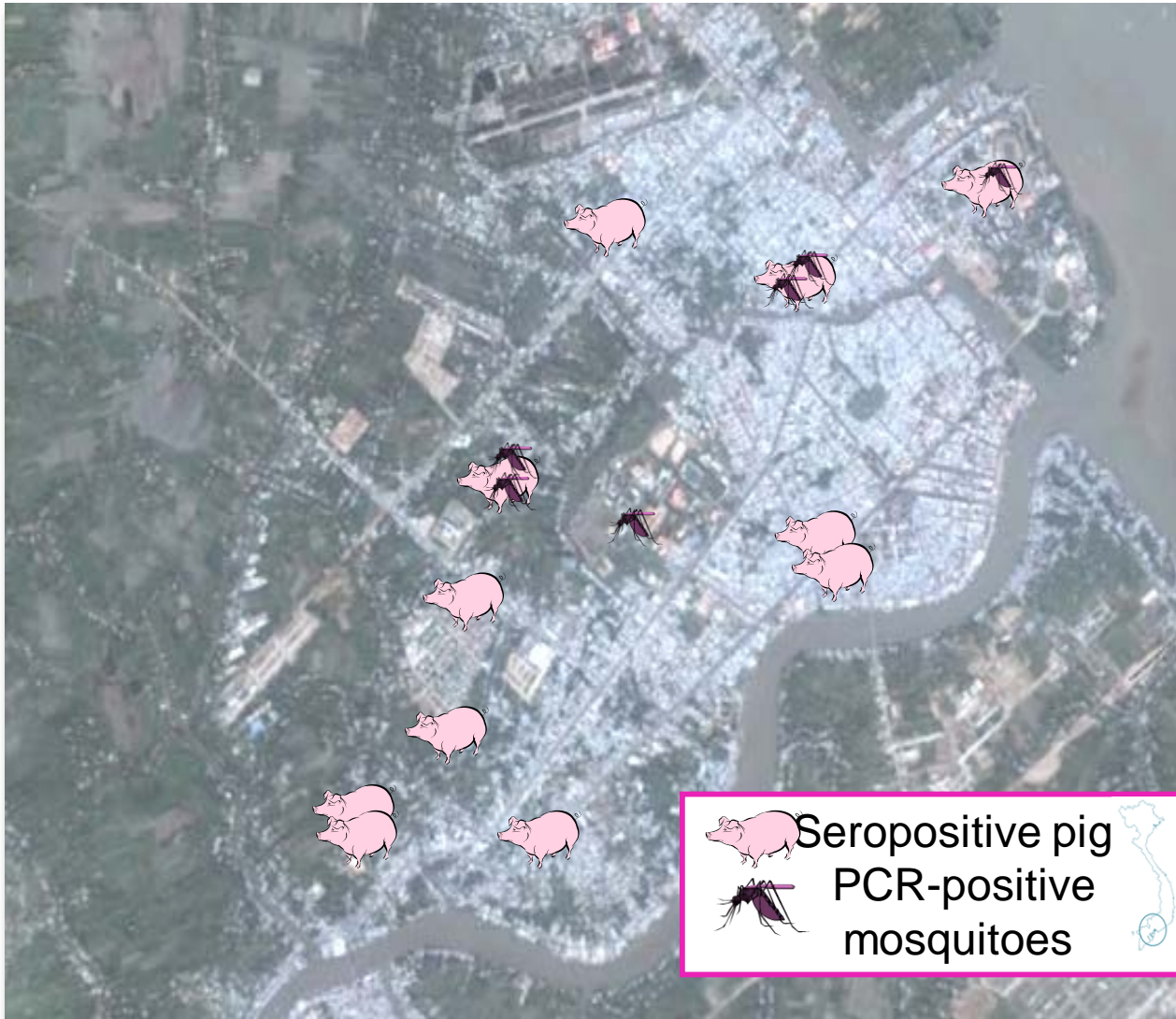
- Marknader med levande och döda djur
- Bush meat...

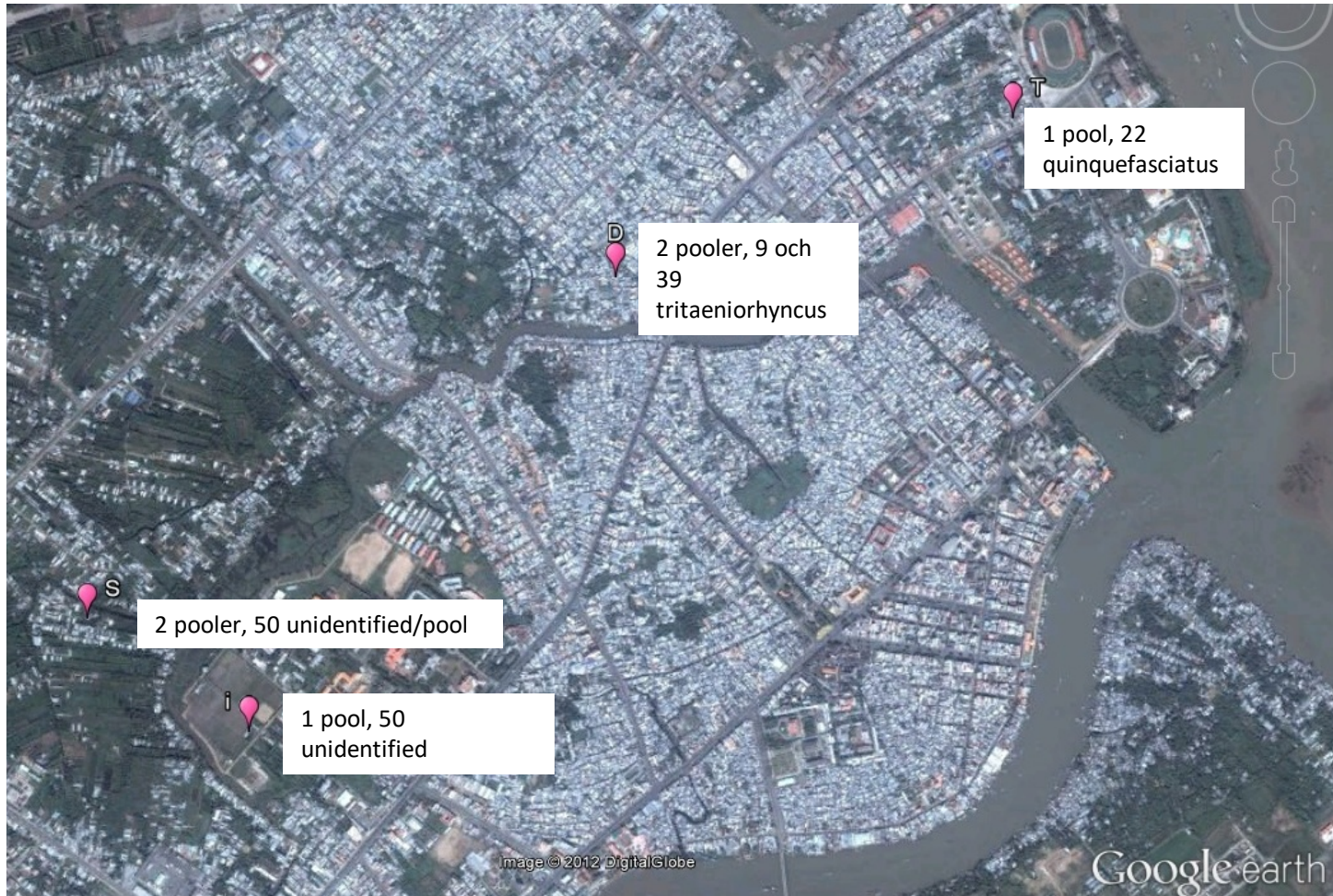


För och nackdelar

- Möjlighet att återanvända rester och sopor
- Bristande sanitet







S

2 pooler, 50 unidentified/pool

D

2 pooler, 9 och
39
tritaeniorhyncus

T

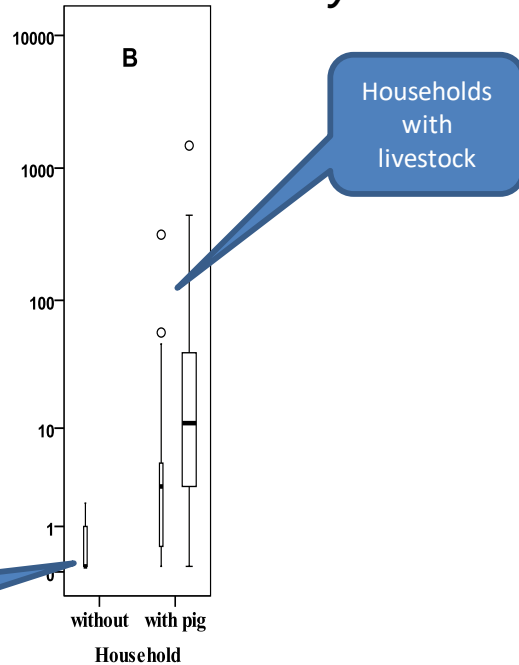
1 pool, 22
quinquefasciatus

I

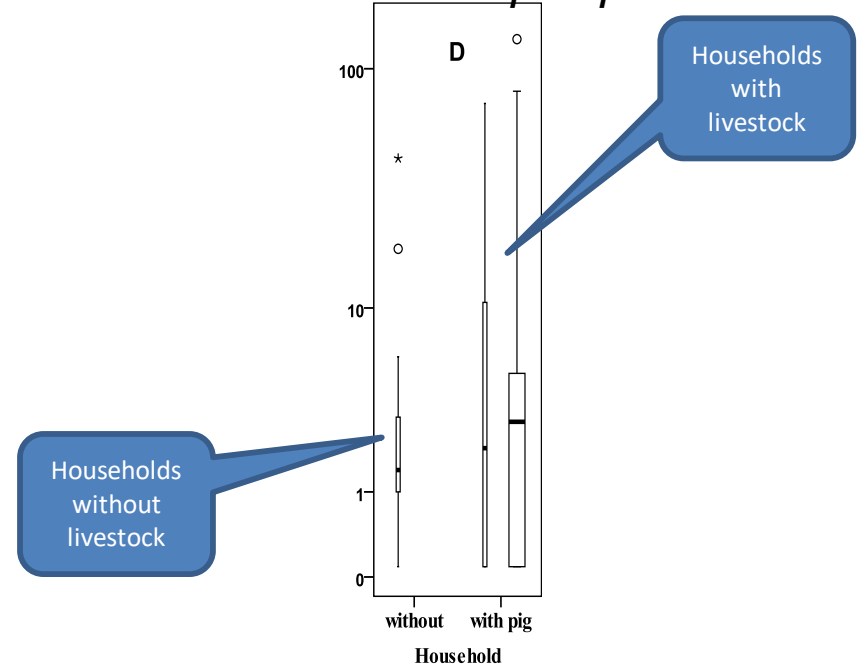
1 pool, 50
unidentified

Grisar och mygg

Culex tritaeniorhynchus



Culex quinquefasciatus

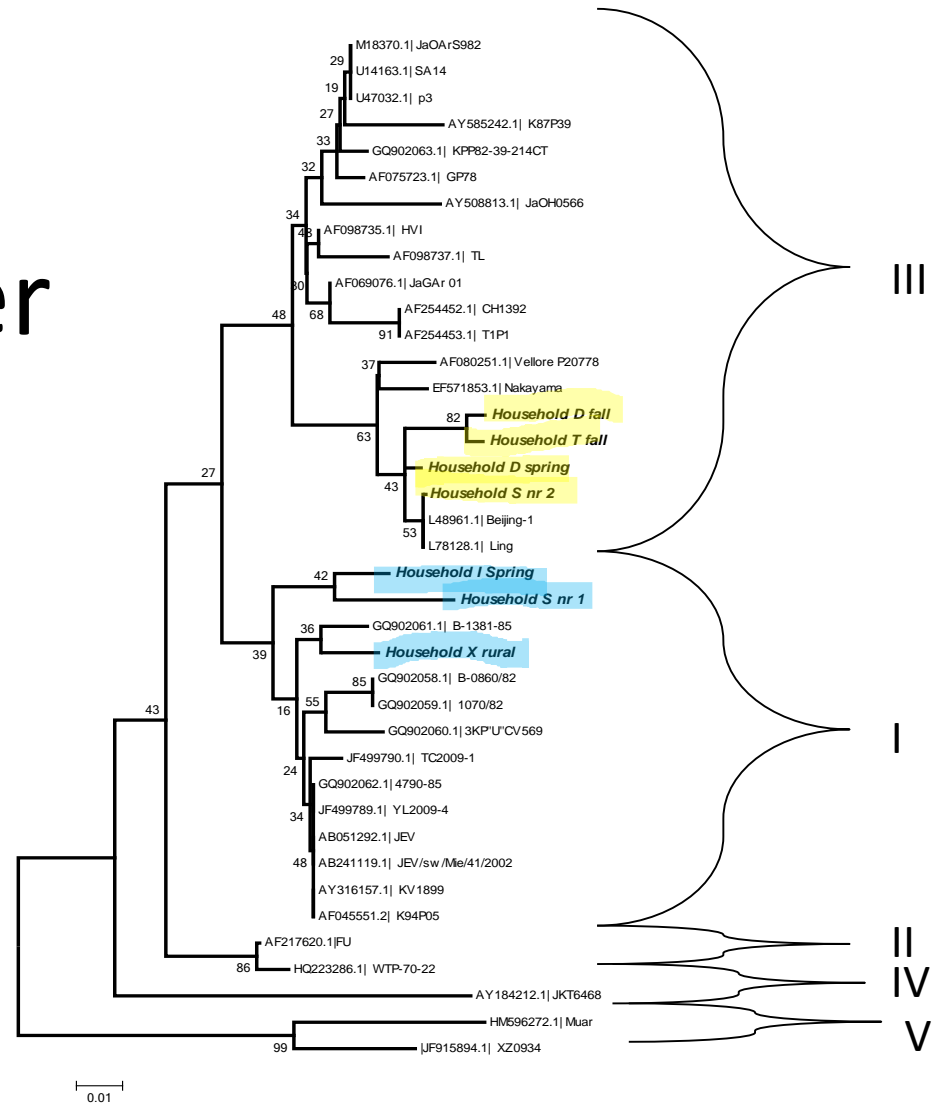


Graphs showing the mosquitoes collected in households with and without pigs in Ninh Kieu district, Can Tho city, Vietnam. Collections made close to humans are shown with thin boxes and collections close to pigs are shown with thick boxes.

Myggfällor



Genotyper



JEV infektion i myggor

Positiv pool

9 *Cx. tritaeniorhynchus*

39 *Cx. tritaeniorhynchus*

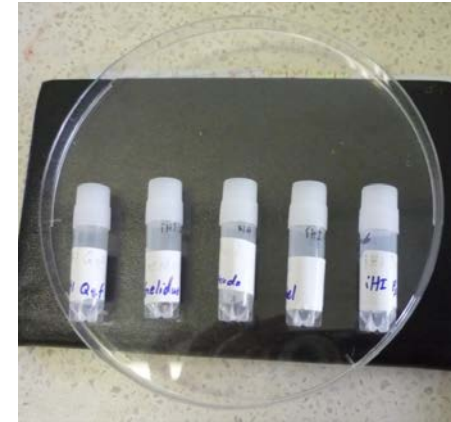
25 *Cx. tritaeniorhynchus*

30 *Cx. quinquefasciatus*

50 unsorted

50 unsorted

50 unsorted



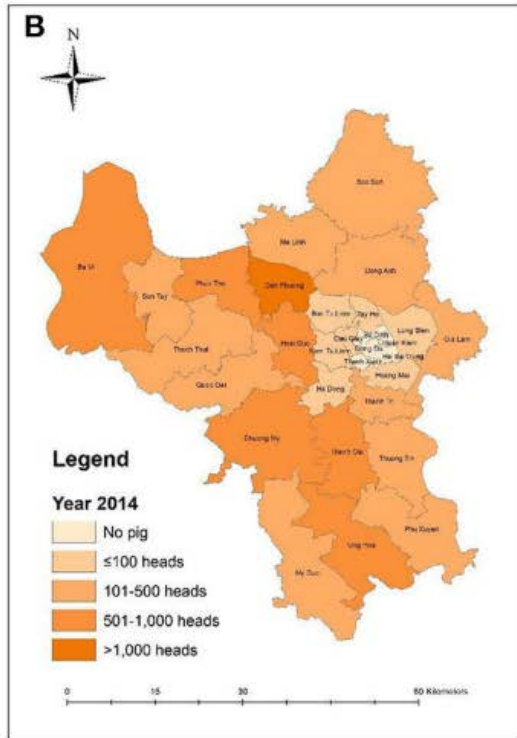
7885 mygg, 352 pooler, 7 positiva

Minimum infection rate per 1000 mosquitoes

All mosquitoes	0.89
Females (including unidentified mosquitoes)	0.98
<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	1.59
<i>Cx. quinquefasciatus</i>	1.27

Hanoi- huvudstaden

Nästa projekt



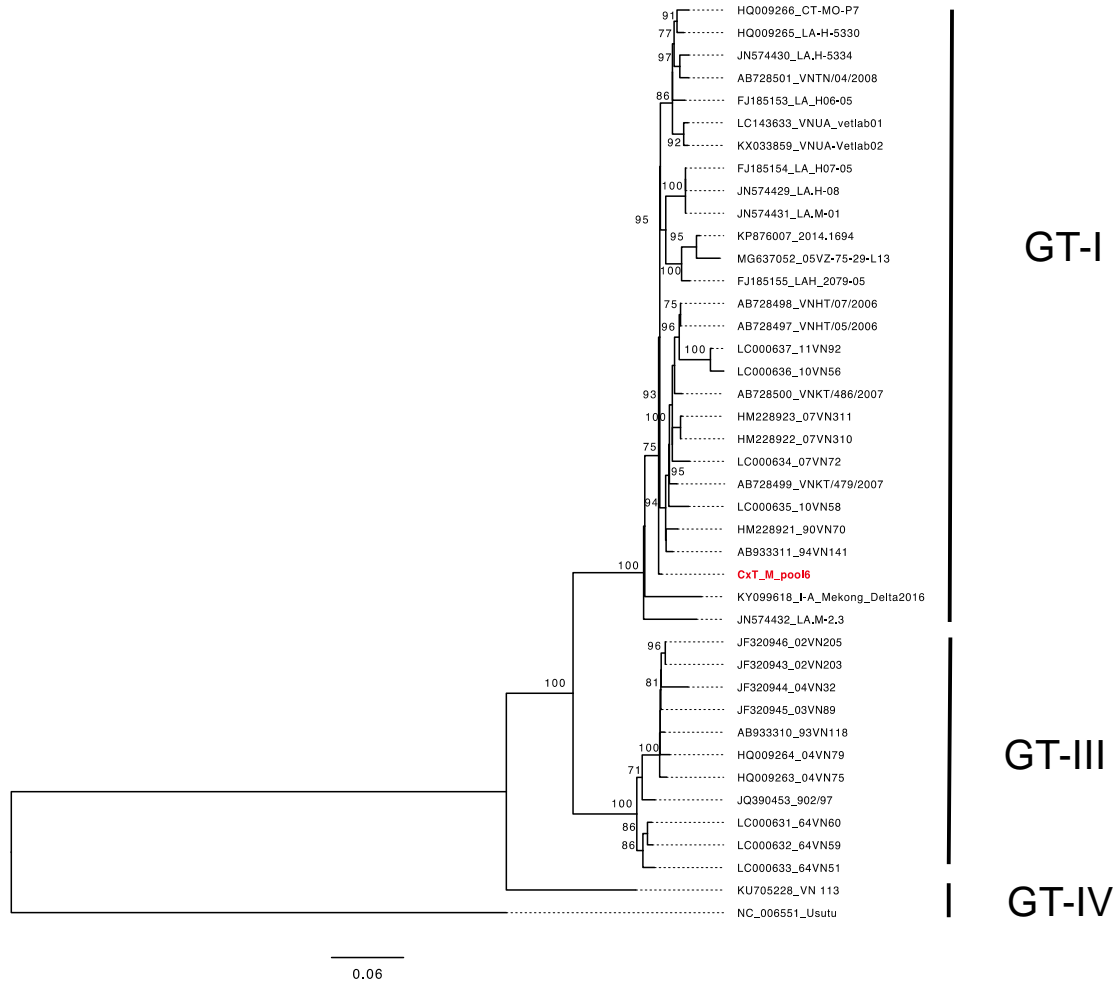
Myggor som hittas i och omkring staden

Mosquito species	Peri-urban districts				Peripheral districts				Central districts				All	
	Chuong My		Dan Phuong		Bac Tu Liem		Ha Dong		Ba Dinh		Cau Giay			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Aedes aegypti</i>	1	0.08	2	0.09	0	0	0	0	3	5.9	5	2.7	11	0.085
<i>Aedes albopictus</i>	15	1.15	30	1.38	25	1.58	12	0.16	3	5.9	1	0.5	86	0.67
Other <i>Aedes</i> sp	1	0.08	0	0	0	0	0	0	1	1.9	1	0.5	3	0.023
<i>Culex tritaeniorrhynchus</i>	798	61.05	1578	72.2	1020	64.52	5237	69.37	3	5.9	5	2.7	8641	67.18
<i>Culex vishnui</i>	31	2.37	231	10.57	213	13.47	535	7.09	0	0	4	2.2	1014	7.89
<i>Culex pseudovishnui</i>	0	0	4	0.18	0	0	4	0.05	0	0	0	0	8	0.062
<i>Culex quinquefasciatus</i>	106	8.11	88	4.03	127	8.03	589	7.8	41	80.4	170	90.4	1121	8.72
<i>Culex gelidus</i>	91	6.96	71	3.25	116	7.34	878	11.63	0	0	1	0.5	1157	8.99
<i>Culex fuscocephalus</i>	22	1.68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0.17
<i>Mansonia</i> sp	31	2.37	41	1.88	20	1.27	63	0.84	0	0	1	0.5	156	1.21
<i>Armigeress</i> sp	9	0.68	21	0.96	7	0.44	114	1.51	0	0	0	0	151	1.18
<i>Anopheles</i> sp	202	15.45	119	5.46	53	3.35	117	1.55	0	0	0	0	491	3.82
Total	1307	100	2185	100	1581	100	7549	100	51	100	188	100	12861	100

Larver som hittas runt staden

Larval Species	Peri-Urban Districts				Peripheral Districts				Central Districts				All	
	Chuong My		Dan Phuong		Bac Tu Liem		Ha Dong		Ba Dinh		Cau Giay			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Aedes aegypti</i>	0	0	1	0.4	0	0	0	0	45	23.2	23	57.5	69	2.84
<i>Aedes albopictus</i>	1100	88.36	233	99.2	156	89.7	388	72	149	76.8	17	42.5	2043	84.18
<i>Culex sp</i>	144	11.56	1	0.4	0	0	151	28	0	0	0	0	296	12.2
<i>Armigeres sp</i>	0	0	0	0	18	10.3	0	0	0	0	0	0	18	0.74
<i>Anopheles sp</i>	1	0.08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.04
Total	1245	100	235	100	174	100	539	100	194	100	40	100	2427	100

En positiv myggpool



Antikroppar hos grisar

88.5% (95% CI = 85.8% - 90.9%)



Exposure variable	Label	Total test	Positive	Seroprevalence (95% CI)	OR (95% CI)	p-value
Herd size	>100 pigs	98	70	71.4 (62.4-80.4)	Ref.	-
	10-100 pigs	500	458	91.6 (89.2-90.0)	4.36 (2.54-7.49)	<0.001
	<10 pigs	38	35	92.1 (83.4-100)	4.67 (1.33-16.4)	0.016
Breed	Crossbreed	387	326	84.2 (80.6-87.9)	Ref.	-
	Exotic	84	76	90.5 (84.1-96.8)	1.78 (0.82-3.87)	0.147
	Local	3	3	100	-	-

Antikroppar hos hundar

70.7% (95% CI = 66.4–74.8%)

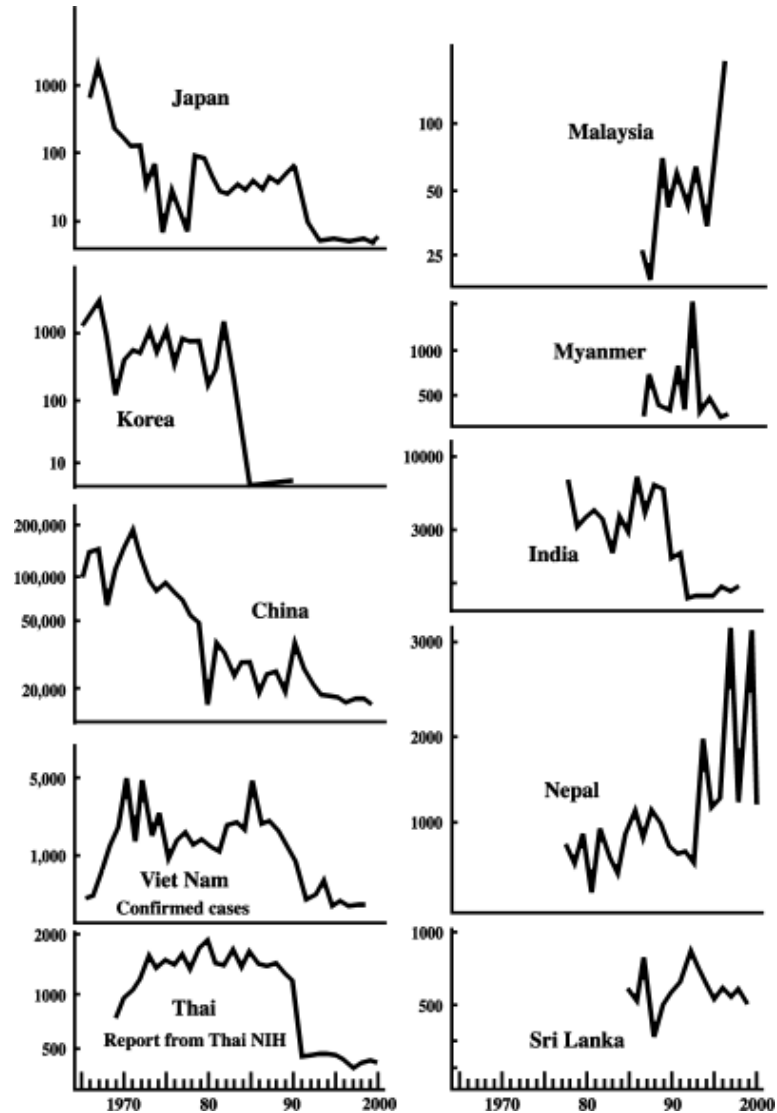
Exposure variable	Label	Total test	Positive	Seroprevalence (95% CI)	OR (95% CI)	p-value
Breed	Local	215	153	71.6 (65.6 - 77.7)	4.94 (1.87 - 13.9)	<0.001
	Crossbreed	104	95	91.3 (84.1 - 95.5)	21.11 (6.28 - 72.6)	
	Exotic	24	8	33.3 (17.3 - 54.4)	Ref.	
Age group	≤ 12 months	271	210	77.5 (72.1 - 82.1)	2.70 (1.62 - 4.46)	<0.001
	>12 months	107	60	56.1 (46.5 - 65.2)	Ref.	
District	Rural	151	141	93.3 (88.1 - 96.4)	48.6 (20.4 - 121)	<0.001
	Peri urban	235	175	74.5 (68.5 - 79.7)	10.06 (5.47 - 18.9)	
	Urban	89	20	22.5 (14.9 - 32.4)	Ref.	
Dog keeping at house	Outside	112	89	79.5 (70.9 - 86.0)	2.77 (1.43 - 5.42)	43 0.001
	Inside	91	53	58.2 (47.8 - 68.0)	Ref.	

Vad känner människor till?

Heard about each disease	Households with livestock (n/%)	Households without livestock (n/%)	All (n/%)	P value
Dengue fever	216 (96.8%)	259 (96.3%)	475 (96.5%)	P=0.72
Japanese encephalitis	25 (11.2%)	46 (17.1%)	71 (14.4%)	P=0.06
Zika infection	86 (38.6%)	99 (36.8%)	185 (37.6%)	P=0.68
Malaria	148 (66.3%)	207 (76.9%)	355 (72.1%)	P=0.009
Filariasis	5 (2.2%)	4 (1.5%)	9 (1.8%)	P=0.53
Breeding sites of mosquitoes				
Don't know	3 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (0.8%)	P=0.33
Clean water	42 (18.5%)	50 (18.5%)	92 (18.5%)	P=0.99
Drain/polluted water	183 (80.6%)	214 (79.2%)	397 (79.9%)	P=0.7
Stagnant water containers	183 (80.6%)	236 (87.4%)	419 (84.3%)	P=0.038
Car tires	72 (31.7%)	124 (45.9%)	196 (39.4%)	P=0.001
Water tanks	163 (71.8%)	191 (70.7%)	354 (71.2%)	P=0.79
Vase	83 (36.6%)	134 (49.6%)	217 (43.6%)	P=0.003
Bonsai rockery	81 (35.7%)	132 (48.9%)	213 (42.8%)	P=0.003

Vaccination har minskat fallen

- Annual incidences of Japanese encephalitis (JE) in JE-endemic countries.
- Oya & Kurane 2007



Epidemiologin påverkas av vaccinering

- När JEV introduceras- många fall, alla åldrar
- När endemiskt- vuxna är immuna, barn blir sjuka
- När barndomsvaccination- få fall, men kan se fall hos äldre när skydd avtar, blir en epidemiologisk tystnad
- ALLTID fall hos oskyddade resenärer



Räcker det med ett myggbett?

- Ungefär 1 mygga av tusen är infekterad: Om du blir biten av en mygga är sannolikheten $1/1000$
- Om du blir biten av en mygga så vet vi inte sannolikheten att man infekteras: Säg $1/10$
- Om man infekteras, sannolikhet att bli sjuk: $1/25$ - $1/1000$: Säg $1/500$
- Om du får symptom, sannolikheten $1/3$ att man dör

Hur stor risk?

- För varje myggbett är sannolikheten att dö:
 $1/1000 \times 1/10 \times 1/500 \times 1/3 = 1/15\,000\,000$
1 på 15 miljoner....
- Om 300 bett per år= Sannolikhet att dö av JE varje år: $2/100,000$
- 3 miljarder människor i riskområden



Borde en resenär vaccinera sig?

- Diskussioner på sociala medier
 - “I did not get vaccinated”
 - “There is no one in Vietnam getting this”
 - “No one of the local people even know what it is”
- Hög kostnad
- Låg sannolikhet
- Allvarliga konsekvenser

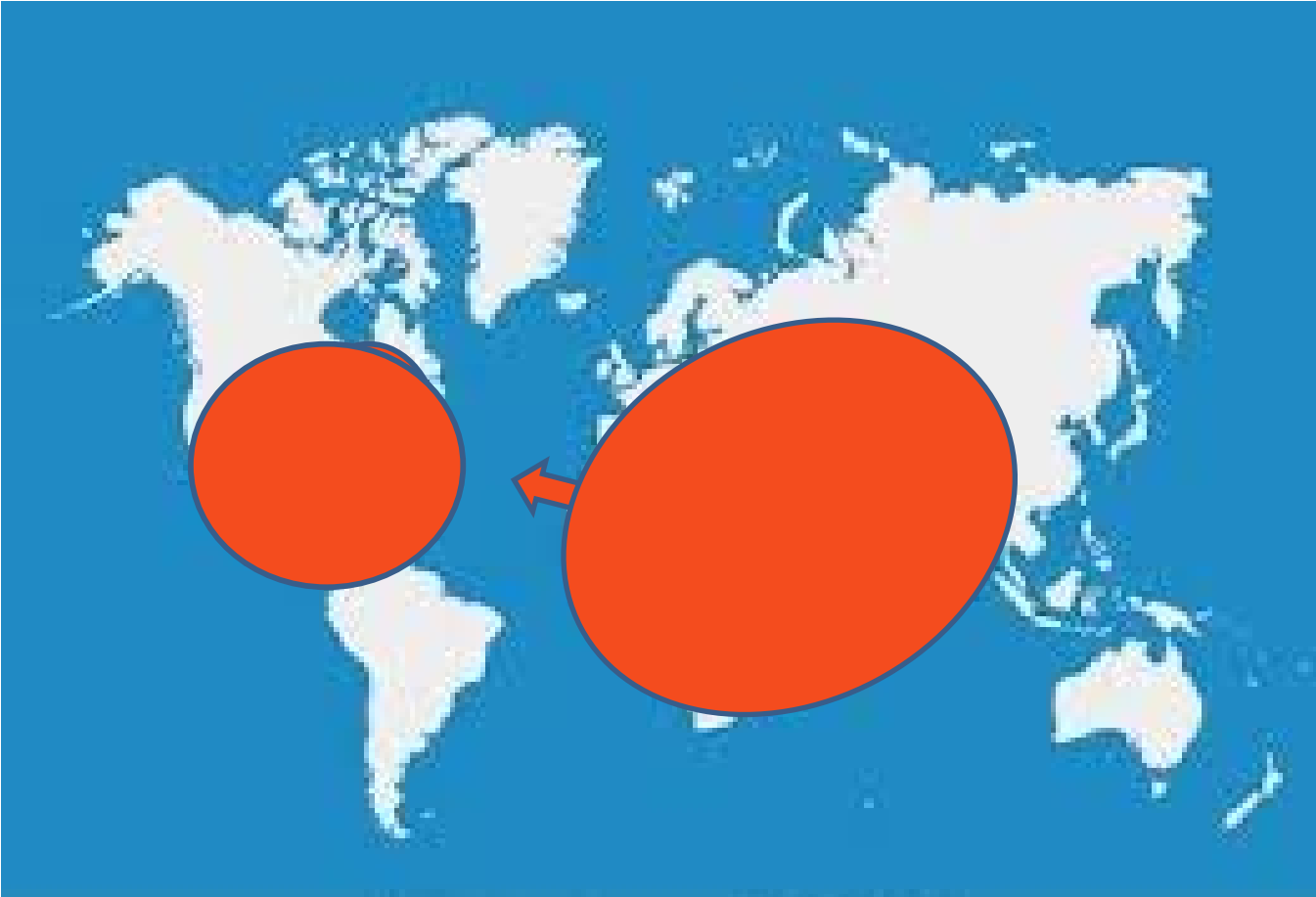
Kommer JE till Sverige?

- Högst osannolikt, men inte otroligt
- Projekt nu med att se om svenska myggor kan överföra viruset
- Mer troligt med Nilfeber

West Nile fever/ Nilfeber

- Flavivirus
- Fåglar viktigaste reservoaren
 - Många olika arter kan bära på viruset: Sparvar, slidnäbbar
 - Dödligt för vissa fåglar
 - Oklar roll av tamfågel
- Fatal encephalit hos människor och hästar





Utbrottet i USA

The screenshot shows the top navigation bar of the Guardian website with categories: [ion](#), [Sport](#), [Culture](#), [Lifestyle](#), and [More](#) with a dropdown arrow. Below the navigation bar are links for [Asia](#), [Australia](#), [Middle East](#), [Africa](#), [Inequality](#), and [Global development](#). The main article headline is "Bird virus mystery puzzles New York". The text of the article reads: "The mosquito-borne illness that has killed three people in New York City may not be St. Louis encephalitis, as experts have thought, but rather a similar disease that has never been diagnosed in the Western Hemisphere, Government scientists have confirmed." To the right of the article is an advertisement with a pink background and the text: "... with every edition of the Guardian".

Uppskattning att 40,000
kråkor dog i New York
1999

The screenshot shows the top of a page from The New York Times. The masthead "The New York Times" is centered. Below it is the article headline: "Outbreak of Virus in New York Much Broader Than Suspected". At the bottom of the article preview are three icons: a gift icon with the text "Give this article", a share icon, and a bookmark icon. Below the icons is the byline: "By [Jennifer Steinhauer](#)" and the date: "Sept. 28, 1999".

Sjukdom hos hästar och människor

- De flesta får subklinisk infektion
- Inkubationstid cirka 1 vecka (3-15 dagar)
- Feber och influensaliknande symtom
- Encefalit
- Cirka 10% dödlighet

Framtiden

- Klimat
- Globalisering
- Djurhållning

Klimat och uppvärmning

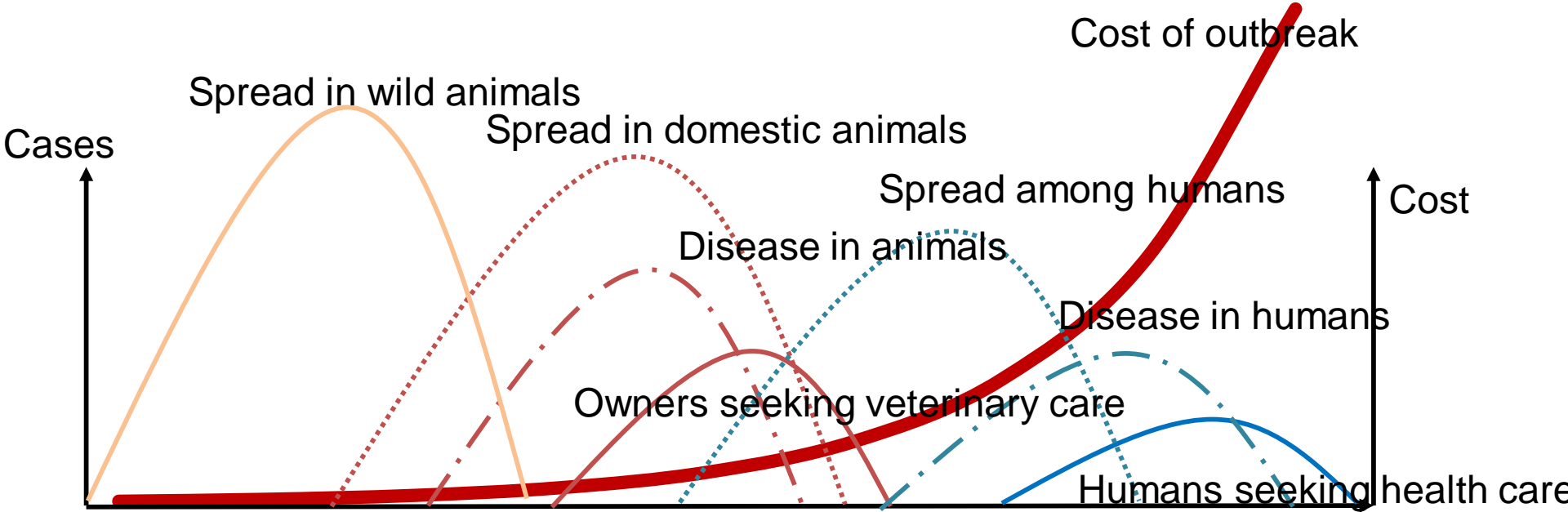
- När det är varmare så reproducerar myggor snabbare- men de dör även snabbare
- Viruset utvecklas snabbare
- Det kan finnas mer vatten att lägga ägg i
 - Eller för lite vatten?
 - Eller för mycket vatten?
- Vektorer kan vara aktiva en längre del av året, eller i högre altituder

Så vad innebär detta för risken för Sverige?

- WNV förekommer rätt nära- norra Tyskland
- Myggor eller fåglar kan föra med virus hit
- Vi har aldrig stött på det i övervakningen
- Svenska myggor troligen tillräckligt kompetenta
- Säsongsmissig överföring
- Vad ser vi först? Hur snabbt?



När hittar vi nya sjukdomar



Mygg bryr sig inte!



Tack för er uppmärksamhet.