

Denguefebervaksine TAK-003

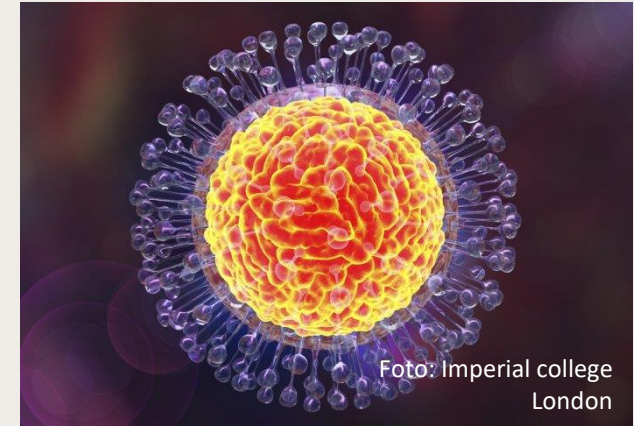
Vaksine- og smitteverndagene 2024

Elisabeth Astrup og Marte Petrikke Grenersen, FHI

30.10.2024

Denguefeber

- Skyldes denguevirus (DENV), flavivirus
- Fire serotyper (DENV1-4)
- Smitter via stikk med stikkmyggen *Aedes*
- Vektorens utbredelse øker – sykdommer følger med
- Overfører også gulfeber, zika, chikungunya m.fl.

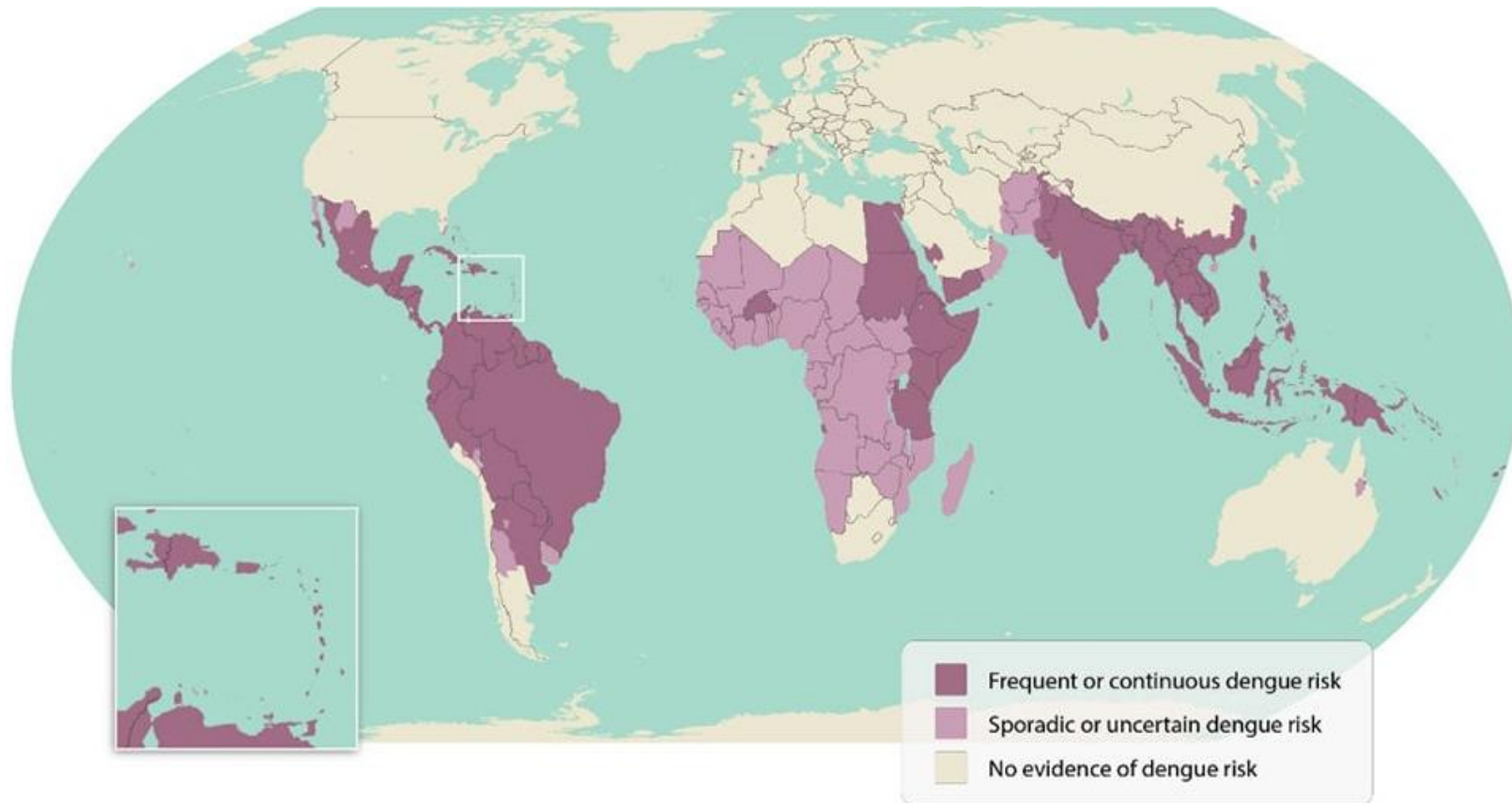


- Livslang immunitet mot samme serotype etter smitte
- Ikke immunitet mot andre serotyper

Denguefeber

- Varierer fra asymptomatisk (75%) til svært alvorlig infeksjon
- Vanligste symptom: Feber 2-7 dager
- Andre symptomer: Hodepine, ledd- og muskelverk, hodepine, utslett
- Størst risiko for alvorlig dengue ved andregangsinfeksjon
- Ingen spesifikk behandling -> symptomatisk behandling

Dengue i verden




Halve jordas befolkning

January to September 2024

 Total cases
12 735 934

 Severe cases
41 921

 Lab confirmed cases
6 807 349

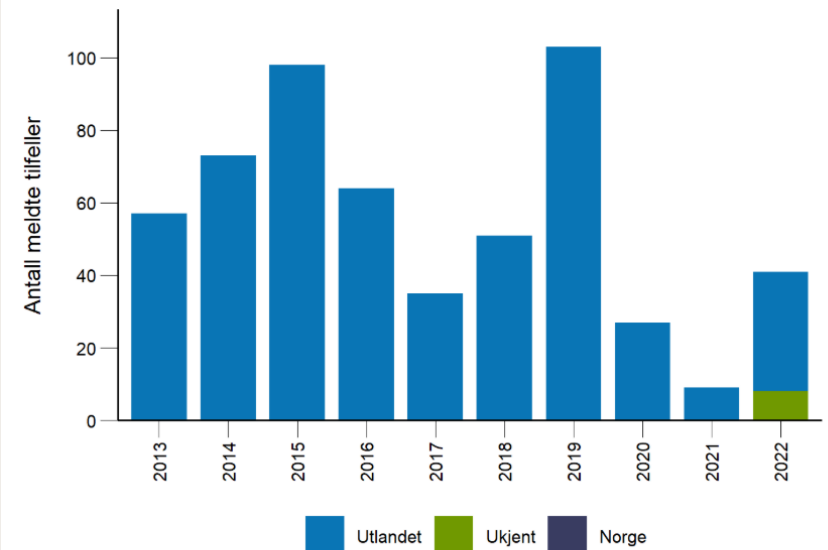
 Total deaths
8 791

Kilde: CDC; <https://www.cdc.gov/dengue/areas-with-risk/index.html>

Kilde: WHO. https://worldhealthorg.shinyapps.io/dengue_global/

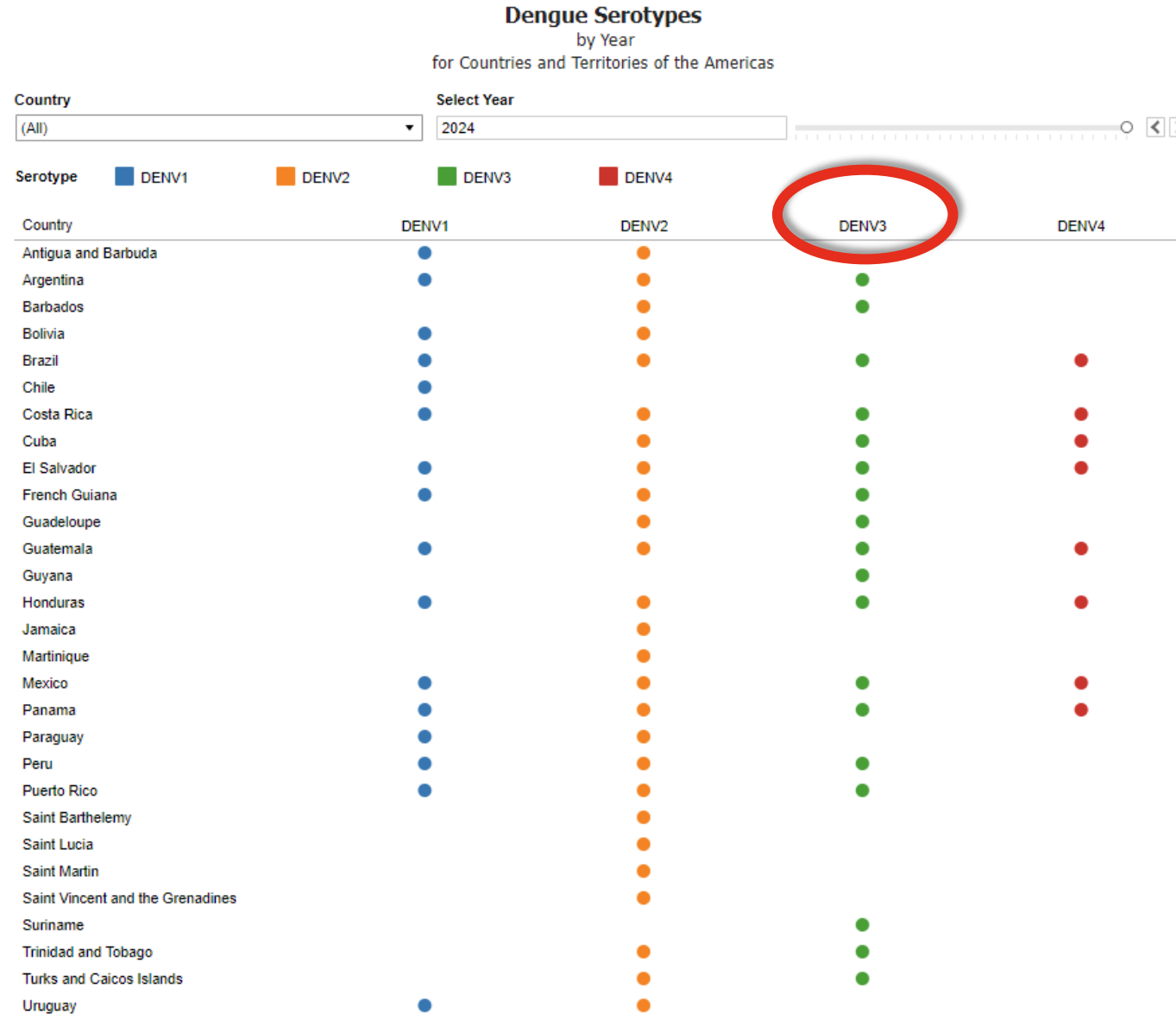
Dengue hos reisende

- Estimert insidens symptomatisk dengue hos seronegative reisende 0,2-1,3% per måned
- Alvorlig dengue hos reisende svært sjelden
- I Norge meldes 30-100 tilfeller i året
 - De fleste smittet i ulike land i Asia



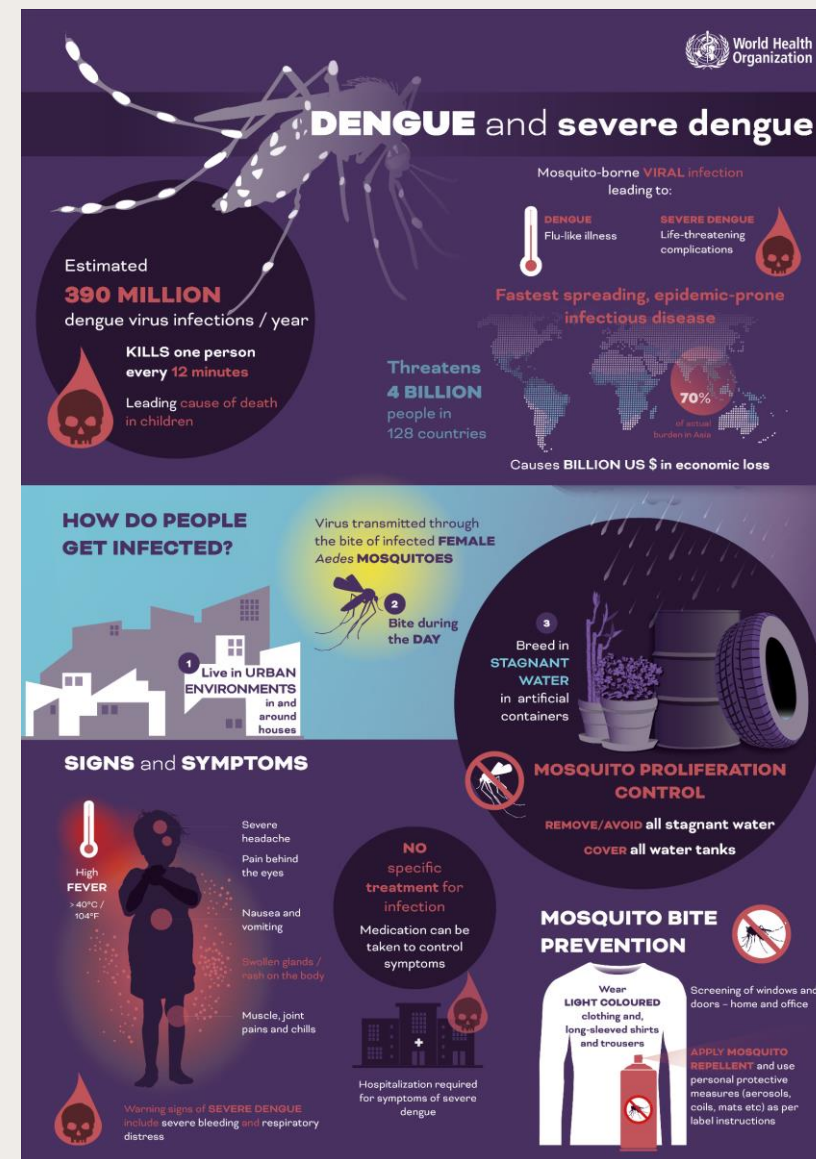
Figur 39. Antall meldte tilfeller av denguefeber etter smittested, MSIS 2013-2022.

Mellom- og Sør-Amerika



Vaksine mot denguefeber

- Én vaksine godkjent i Norge
 - TAK-003 (Qdenga)
 - Flere vaksinekandidater
- Levende, svekket DENV-2 med kappeprotein fra DENV1, 3 og 4
- Effekt kun testet på barn i høyendemiske områder
 - Seroprevalens 72% i den største studien



Effektdata

- Beskyttelsesstudier: barn 4-16 år
- Serologiske studier: personer 16-60 år
 - Korrelat for beskyttelse?
- Personer >60 år: ingen data

Hva vet vi:

Seropositive:

Effekt mot DENV-1-4

Seronegative:

Effekt mot DENV-1 og-2

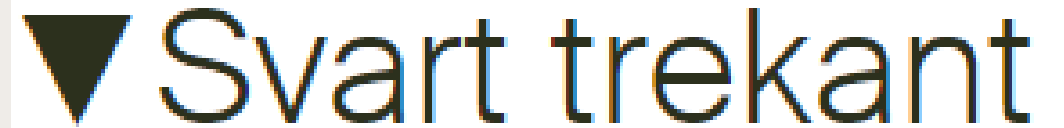
Ikke vist effekt mot DENV-3

Usikkert på DENV-4 (mangler data)

Usikkerhetsmomenter

- Begrenset kunnskapsgrunnlag
 - Mangel på data hos seronegative
 - Kan ikke utelukke økt risiko for mer alvorlig forløp ved smitte med DENV-3 etter vaksinasjon av *seronegative*
- Behov for boostervaksine er ukjent
- Optimalt intervall mellom infeksjon og vaksine

Bivirkninger



Hyppigste rapporterte bivirkninger (4-60 år):

- smerter på injeksjonsstedet (50 %)
- hodepine (35 %)
- myalgi (31 %)
- erytem på injeksjonsstedet (27 %)
- ubehag (24 %)
- asteni (20 %)
- feber (11 %)

Oppstår én til to dager etter injeksjon. Varighet én til tre dager. Vanligst etter første dose.

- **Vaksineviremi** (49% av seronegative, 16% av seropositive)
 - Andre uke etter injeksjon. Gjennomsnittlig varighet 4 dager. Sjelden etter andre dose.

Anbefalt vaksinasjonsregime

- To doser à 0,5 mL med tre måneders intervall
- Subkutant i deltoidregionen
- Særskilt overvåkning ▼
 - Bør ikke settes samtidig som andre vaksiner
 - Kan unntaksvis settes samtidig som hepatitt A- og gulfebervaksine

Folkehelseinstituttets vurdering

Folkehelseinstituttets vurdering er at vaksinen kun bør tilbys personer ≥ 4 år som har gjennomgått denguefeber tidligere* og

- som skal reise til område(r) hvor denguefeber er utbredt, eller
- som i sitt arbeid kan eksponeres for smitte, f.eks. laboratoriearbeidere som jobber med levende denguevirus

Begge dosene bør være gitt før avreise, med tre måneders intervall mellom dosene.

*For informasjon om denguediagnostikk, se avsnittet om diagnostikk i [smittevernhåndboka](#).

[Denguefebervaksine – håndbok for helsepersonell](#)

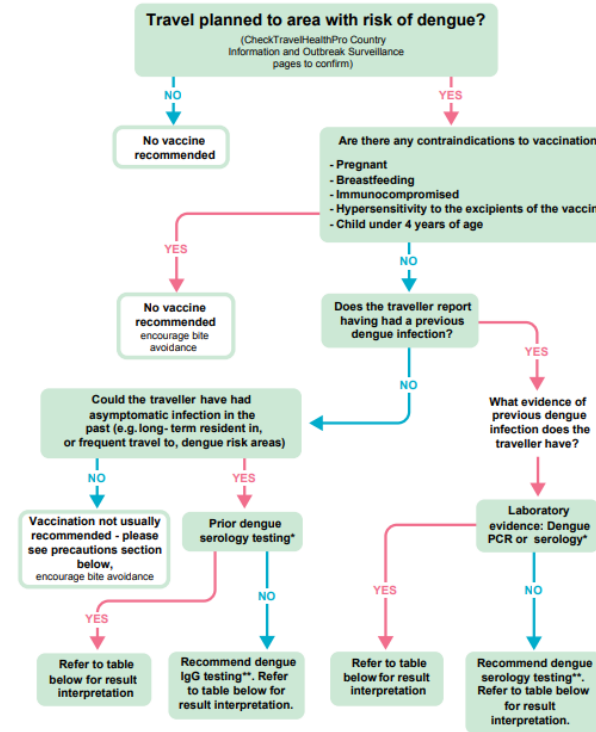


Anbefalinger i andre land

	Alder	Antall doser før reise	Kreves status på tidligere dengueinfeksjon?	Lengde på reise
Sverige	4-60 år	2	Ja, selvrapportert	Varies, minimum 6 uker
Danmark	≥4 år	2	Har ikke tatt stilling	>4 uker til endemisk område
Tyskland	≥4 år	2	Ja, sikker laboratoriediagnose	Lengre reise eller utbrudd
Storbritannia	≥4 år	2	Ja, med sannsynlighetsovervekt*	Reise til endemisk område
Belgia	≥4 år	2	Ja	>4 uker til høyriskområde

*Vurdering av gjennomgått denguefeber (UK)

Figure 1: Investigating previous dengue infection



Dengue

Table 1: Consideration of eligibility for vaccination

	No compatible travel, no compatible illness	Compatible illness, no compatible travel	Compatible travel, no compatible illness	Compatible travel, compatible illness
IgM negative, IgG negative on any blood sample taken ≥4 weeks after last compatible illness	No recommendation for vaccination	No recommendation for vaccination	No recommendation for vaccination	No recommendation for vaccination
IgM positive, IgG and PCR negative on any blood sample taken <4 weeks after travel	No recommendation for vaccination	No recommendation for vaccination	Test for IgG >4 weeks after leaving endemic area	Test for IgG >4 weeks after compatible illness
IgM negative, IgG positive on any blood sample taken >4 weeks after travel or illness	No recommendation for vaccination	No recommendation for vaccination	Consider vaccination* in light of other reasons for IgG+	Consider vaccination* in light of other reasons for IgG+
IgM and IgG positive on any blood sample taken >4 weeks and <6 months after travel	No recommendation for vaccination	No recommendation for vaccination	Consider vaccination	Consider vaccination
PCR positive on any sample	This should be discussed with RIPL	This should be discussed with RIPL	Consider vaccination	Consider vaccination

Dengue

The Green Book (UK)

https://travelhealthpro.org.uk/media_lib/mliib-uploads/full/the-green-book-chapter-15a-dengue-october-2024.pdf

* Dengue serology can be affected by other similar viruses or vaccinations, and so may not be definitive evidence of previous dengue infection.
 **If not already performed, Dengue serology (IgM and IgG) can be sent to the [Rare and Imported Pathogens Laboratory \(RIPL\)](#) or another laboratory performing ISO15189-accredited testing for dengue virus infection; interpretation of results can then help guide decision to immunise – see also * above.
 NS1 antigen test positives should be confirmed by serology 4 weeks later.

Definition of compatible illness: an acute illness consisting of fever of 2-7 days duration with 2 or more of the following: headache, retro-orbital pain, myalgia, arthralgia, rash, thrombocytopenia, leucopenia

Definition of compatible travel: travel to an area at any time of year where there are year-round endemic infections or travel during the dengue season to countries or regions where there is seasonal detection of dengue. Refer to <https://travelhealthpro.org.uk/countries>

* Strength of recommendation may be influenced by likelihood of prior exposure to dengue virus, and therefore risk of prior asymptomatic illness. For example, the probability that a positive dengue IgG represents prior dengue infection will be higher for patients with a history of prolonged residence in a highly dengue endemic setting than for those with shorter durations of exposure.

WHO

- Ingen vurdering rundt reisevaksinasjon
- Land med seroprevalens ca. 60% i niårsalder bør vurdere å innføre vaksinen i barnevaksinasjonsprogram (6-16 år)
 - Anbefales *ikke* for land med seroprevalens under 60%
- Ingen anbefaling om bruk hos personer over 16 år



Dengueserologi

- **IgM:** pos 5-7 dager etter symptomstart ->noen måneder
- **IgG:** pos etter dager ->flere år
- **Reinfeksjon:** Både IgM og IgG kan påvises tidlig, men IgM kan være svak eller fraværende
- **Kryssreaksjoner:** Forekommer for andre flavivirus, både ved vaksinasjon og gjennomgått infeksjon.

Hovedbudskap

- Vaksinen bør kun tilbys gis personer som har hatt denguefeber tidligere
 - Gjennomgått denguefeber kan være komplisert å vurdere
- Begge doser bør gis *før* reise/eksponering

- Gode data på seropositive, men en del data ved seronegative mangler
- Vurderingen oppdateres når ny kunnskap tilkommer

The screenshot shows the top part of a webpage from FHI (Folkehelseinstituttet). The header is dark blue with the FHI logo on the left and a search bar on the right containing the text 'Søk i Folkehelseinstituttet'. Below the header, there is a light blue navigation bar with a back arrow and the text 'Vaksinasjonshåndboka'. Underneath, a grey bar indicates the current page: 'Du er i publikasjonen: Vaksinasjonshåndboka'. The main title is 'Denguefebevaksine – håndbok for helsepersonell' in a large, bold, black font. Below the title, the date 'Oppdatert 30.10.2024' is shown on the left, and three circular icons (a globe, a person, and a document) are on the right. A short paragraph of text follows: 'Vaksine mot denguefeber er tilgjengelig i Norge, men kunnskap om vaksinen er fortsatt begrenset. Vaksinen erstatter ikke myggstikkbeskyttelse.' At the bottom, there is a 'Innhold på denne siden' section with a list of links: 'Om denguefeber', 'Vaksine mot denguefeber', 'Historisk bakgrunn', 'Indikasjoner og målgrupper', 'Internasjonale anbefalinger om bruk av TAK-003', 'Kontraindikasjoner', 'Graviditet og amming', 'Bivirkninger', and 'Anbefalt vaksinasjonsregime'.