

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

totalcholesterol, lavdensitetslipoprotein (LDL)-cholesterol og triglyceridniveau. Ciclosporin synes at være mere atherogen-virkende end tacrolimus. Dyslipidæmien medfører forøget risiko for kardiovaskulær sygdom, og retningslinjer for behandling og kontrol følger T2DM-retningslinjerne. Årlig kontrol af lipidstatus og behandling til opnåelse af behandlingsmål anbefales. Statinbehandling har førstehjælp og er vist at bedre overlevelsen [10]. Fibrater kan anvendes ved forhøjet triglyceridkoncentrationer (> 6,8 mmol/l), men kan være nefrotoksiske og reducerer ciclosporinkoncentrationen i blodet. Kombinationsbehandling med ezetimib kan overvejes.

Konklusion

PTDM er en hyppig tilstand efter organtransplantation og udgør en alvorlig risiko for den transplanterede patients *graft*-funktion samt øger risikoen for morbiditet og mortalitet, bl.a. af kardiovaskulære årsager. En række faktorer: familiær disposition for diabetes, alder, overvægt og prætransplantationsglukosemetaboliske forhold er medvirkende, men den obligate immunsuppressive behandling er altafgørende. Specielt kortikosteroider inducerer insulinresistens, og calcineurininhibitorer er diabetogene. Fremtidige retningslinjer omfatter såvel præ- som posttransplantations-OGTT, og tidlig opsporing og behandling af PTDM er vigtig. Individuel sammensat immunsuppression med lavest mulige kortikosteroiddosis – eventuelt helt uden brug af disse, lavest mulige calcineurininhibitorer og nyre antimetabolitter og induktionsbehandlende specifikke monoklonale antistoffer synes at kunne reducere risikoen for PTDM betragteligt. Ved PTDM anbefa-

les aggressiv behandling af hyperglykæmi, hypertension og dyslipidæmi samt komplikationsscreening som ved T2DM-behandling.

Korrespondance: Erik Christiansen, Medicinsk Afdeling, Endokrinologisk Funktion, Roskilde Sygehus, DK-4000 Roskilde. E-mail: rserch@ra.dk

Antaget: 17. september 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen er baseret på en større litteraturgennemgang.
En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
2. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-21.
3. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006;69:588-95.
4. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
6. Montori VM, Basu A, Erwin PJ et al. Posttransplantation Diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-92.
7. Luzi L, Secchi A, Facchini F et al. Reduction of insulin resistance by combined kidney-pancreas transplantation in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1990;33:549-56.
8. Christiansen E, Vesteraard H, Tibell A et al. Impaired insulin-stimulated non-oxidative glucose metabolism in pancreas-kidney transplant recipients. Dose-response effects of insulin on glucose turnover. *Diabetes* 1996;45:1267-75.
9. Egidi FG. Management of hyperglycaemia after pancreas transplantation: are new immunosuppressants the answer? *Drugs* 2005;65:153-66.
10. Wenke K, Meiser B, Thiery J et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-7.

Chikungunya-feber: den sammenbøjede

Epidemi i Afrika og Asien – enkelte tilfælde importeret til Danmark

Stud.med. Melanie Veber, reservelæge Gry R. Arrøe & reservelæge Tøke S. Barfod

Rigshospitalet, Epidemiklinikken

Febersygdom efter ophold i tropen kan skyldes en lang række både hjemlige og eksotiske infektioner og er ofte en diagnostisk udfordring [1]. Valg af relevante undersøgelser forudsætter viden om endemiske forhold og igangværende epidemier på rejsemålet. Sygdomme, der normalt betragtes som sjældne, kan blive en vigtig differentialdiagnose, som det ses under det aktuelle udbrud af chikungunya-feber. Chi-

kungunya-feber har siden marts 2005 været årsag til mange tilfælde af febril sygdom på øerne i Det Indiske Ocean og omkringliggende kontinenter, både i lokalbefolkningen og blandt rejsende.

Ætiologi

Chikungunya-virus er et enkeltstrengt RNA-virus og blev første gang isoleret af Ross i 1953 i det nuværende Tanzania [2]. Chikungunya-virus er medlem af slægten Alphavira, i familien Togaviridae. Alfaviridae består af ca. 30 arter af artropod-bårne virus, deraf betegnelsen arbovirus. De seks alfavirus, der kan give feber og ledsymptomer, er, ud over chikungunya, O'nyong-nyong (Østafrika), Ross River og Barmah Forest



Figur 1. Chikungunya-virus overføres primært til mennesker af *Aedes aegypti*-myg (også kaldet *Stegomyia aegypti*).

(Australien og Stillehavet), Mayaro (Sydamerika) og Sindbis (global). Alle alfavirus har en artropod vektor, og deres geografiske udbredelse begrænses således af vektorens udbredelse. Chikungunya-virus overføres til mennesker af myggearten *Aedes*, herunder flere species, i særdeleshed af *A. albopictus* og *A. aegypti* [2] (Figur 1).

Fylogenetiske undersøgelser af chikungunya-virus viser, at der findes tre forskellige stammer, en asiatisk, en vestafrikansk og en øst-central-syd-afrikansk [2]. Undersøgelser af virus fra den seneste epidemi i Det Indiske Ocean viser, at denne stamme kommer fra den øst-central-syd-afrikanske fylogruppe. Der er på afgørende tidspunkter i epidemiens udvikling opstået mutationer på virus' arvemasse, en såkaldt mikroevolution. Således har virus ændret egenskaber, hvilket har bevirket en øget smitteudbredelse [2].

Epidemiologi

Chikungunya-virus findes udbredt over store dele af Afrika, Asien og øerne i Det Indiske Ocean.

I Afrika, hvor der sandsynligvis er en vis grad af immunitet, findes sygdommen endemisk hos mennesker og enzootisk hos dyr i landområder og giver anledning dels til sporadiske tilfælde, dels til små udbrud i regntiden, hvor der er flest *Aedes*-myg. I Asien derimod optræder sygdommen epidemisk hos ikkeimmune befolkninger, i 1990'erne har der således været udbrud i bl.a. Thailand, Indonesien, Malaysia og Indien [3].

Fra marts 2005 er der uventet udbrudt en stor epidemi med flere end 100.000 tilfælde på en række øer i Det indiske Ocean, især Reunion, Mayotte, Mauritius, Comorerne og Seychellerne [3] samt i de indiske delstater Andhra Pradesh, Maharashtra, Karnataka og Tamil Nadu [4]. Hårdest ramt i forhold til befolkningstallet er Reunion, hvor det anslås, at over 250.000 personer (ca. en tredjedel af øens befolkning) har haft chikungunya-feber siden marts 2005, hvor epidemien brød ud. Incidensen toppede i februar 2006 med anslået 20.000 nye tilfælde pr. uge og var i juli 2006 på ca. 130 nye tilfælde pr. uge. Fra Indien rapporteres der om 455.000 mis-

tænkte tilfælde, hvoraf dog kun 691 er bekræftet ved laboratorieundersøgelser. Et mindre udbrud blev i juli 2006 rapporteret fra Malaysia (Perak-delstaten) med ca. 200 tilfælde [4].

Frem til maj 2006 var der rapporteret om ca. 350 tilfælde af importeret chikungunya-feber blandt europæiske rejsende, heraf langt hovedparten i Frankrig (Reunion er et fransk departement) [5]. I Danmark har der siden årsskiftet 2005/2006 været elleve mistænkte tilfælde af chikungunya-feber, hvoraf de fire er blevet verificerede med polymerasekædereaktion (PCR) og antistofanalyse på Statens Serum Institut, Virologisk Afdeling.

Indtil videre er der ikke rapporteret om forekomst af chikungunya i Amerika eller Caribien, men det vides, at enkelte rejsende til Guyana og de Franske Antiller har medbragt sygdommen fra Reunion, og da *Aedes*-myggen findes i Latinamerika og Caribien er der teoretisk risiko for at en epidemi kan opstå der [3].

Klinik og behandling

Chikungunya betyder »den, der bøjer sig« eller »går sammenbøjet« på det østafrikanske lokalsprog makonde, og navnet hentyder til de karakteristiske ledmanifestationer, der kendetegner sygdommen [6]. Inkubationstiden varierer fra en dag til tolv dage. Symptomerne starter typisk med pludseligt indsættende febrilia, kulderystelser, hovedpine, artralgi og makulopapuløst udslæt. Artralgiene er polyartikulære og omfatter især de små led og led, der tidligere har været påvirket af patologi eller traumer [6].

På første sygdomsdag opstår udslættet i reglen i ansigtet og på halsen som en rødmen, der gradvist bliver til et makuløst eller makulopapuløst udslæt. Udslættet kan efterfølgende spredes til truncus, ekstremiteter og hånd- og fodflader. Yderligere kan der på dette stadie ses hovedpine, fotofobi, retro-orbitale smerter, ondt i halsen, kvalme og opkastning. Biokemisk er der leukopeni med relativ lymfocytose, og C-reaktivt protein samt sænkingsreaktion er forhøjet. Infektionens initiale fase med viræmi og høj feber varer oftest et par døgn [6].

Den akutte infektion er oftest selvlimiterende, men ar-

Faktaboks

Siden 2005 har øerne i Det Indiske Ocean, dele af Asien og Afrika været ramt af en epidemi af chikungunya-feber

Sygdommen skyldes en virus, der overføres af *Aedes*-myg

Hovedsymptomerne er feber, artralgi og udslæt. Alvorlige tilfælde forekommer sjældent

Der findes hverken vaccine eller specifik behandling

De vigtigste differentialdiagnoser er malaria og dengue-feber

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. De vigtigste differentialdiagnoser til chikungunya-feber.

Tropiske	Hjemlige/globale
Malaria	Epstein-Barr-virus
Denguefeber	Cytomegalovirus
Tyfus	Parvovirus B 19
Leptospirose	Hepatitis B-prodromalfase
Rickettsiose	Rubella
Sindbis	Mæslinger
O'nyong-nyong	Juvenil reumatoid arthritis
	Akut hiv

tralgieerne kan persistere i uger eller måneder. Alvorlige led-symptomer ses oftest hos voksne og associeres med humant leukocytantigen (HLA)-B27 [6]. Ved infektion hos børn ses lejlighedsvis symptomer fra centralnervesystemet i form af krampeanfald [6], men i øvrigt ses der sjældent alvorlige forløb af chikungunya-feber. Under epidemien på Reunion anslås det, at højst 0,02% af tilfældene medførte alvorlige komplikationer, herunder meningoencefalitis, akut hepatitis og alvorlig bulløs hudaffektion [3]. I 240 dødsattester nævnes chikungunya som årsag eller medvirkende årsag, primært hos ældre, svækkede individer og nyfødte [4]. Der har ikke tidligere været beskrevet tilfælde af chikungunya hos nyfødte, men på Reunion smittede 35 gravide med viræmi tæt på fødselstidspunktet deres børn. Elleve fik meningoencefalitis, syv fik bulløs hudreaktion, en døde, og resten havde varierende, mildere grader af sygdom. Af 124 gravide, som blev smittet tidligere i graviditeten, aborterede de fire. Der er ikke beskrevet medfødte misdannelser hos de øvrige [3].

Der findes ingen specifik behandling for chikungunya-feber. Man kan anvende ikkesteroidale antiinflammatoriske stoffer mod feber, led- og muskelsymptomer. Efter primær infektion med en genetisk gruppe af chikungunya-virus opstår der immunitet over for alle stammer af virus. Ved forsøg med hunde fandt man, at der opstod krydsimmunitet over for andre alfavirus efter infektion med en enkelt type; det er endnu uvist, om dette også gør sig gældende hos mennesker [7]. Eksperimentelt er der udviklet en effektiv vaccine, men denne er endnu ikke godkendt til brug hos mennesker [7].

Diagnose og differentialdiagnoser

For at stille diagnosen chikungunya-feber er en omhyggelig rejseanamnese afgørende. I det akutte stadium kan der påvises chikungunya-virus i blodet ved PCR. I det efterfølgende forløb kan immunglobulin (Ig)M-antisitoffer påvises fra omkring femtedagen og op til tre måneder efter smitten [3]. IgG-titerstigning kan påvises ved at sammenligne prøver fra akut- og rekonvalescensfaserne. Der skal således indsendes blod med ethylen-diamin-tetra-acetat-(EDTA)-tilsætning til PCR for viruspartikler og blod uden tilsætning til antistofanalyse fra første sygdomsdag og i ugerne efter. Prøverne sendes til Statens Serum Institut, hvor der foretages PCR for virus. Statens Serum Institut sender prøverne videre til Bernhard-Nocht-

Institut Für Tropenmedizin i Hamburg mhp. konfirmatorisk PCR og antistofanalyse. Der kan for antistoffernes vedkommende forekomme krydsreaktion med andre alfavirus [6].

Der findes en lang række mulige differentialdiagnoser, som afhænger af rejseanamnesen [1]. De mest relevante er denguefeber, som klinisk minder meget om chikungunya-feber, og malaria, der altid skal overvejes hos febrile, der har opholdt sig i troperne. Andre sygdomme, der kan indgå i overvejelserne hos rejsende fra de p.t. chikungunya-ramte områder, fremgår af Tabel 1.

Rådgivning af rejsende

Da der hverken findes vaccine eller behandling for chikungunya-feber, er det vigtigt, at rejsende så vidt muligt undgår at blive bidt af myggene. *Aedes*-myg er aktive i de tidlige morgentimer, sent på eftermiddagen og de tidlige aftentimer. At sove under myggenet kan således ikke forhindre stik af chikungunyavirus-inficerede myg, men anbefales alligevel af hensyn til malariaforebyggelse. De vigtigste midler til at undgå stik fra *Aedes*-myg er effektiv myggebalsam og dækkende tøj [1].

Epidemien har kort været omtalt i [8].

Korrespondance: Gry R. Arrøe, Epidemiklinikken, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: gryarroe@gmail.com

Antaget: 8. september 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Thybo S. Undersøgelse af febrile personer, som er vendt hjem til Danmark fra de varme lande. Ugeskr Læger 2005;167:4002-6.
2. Schuffenecker I, Itemam I, Michault A et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian ocean outbreak. PLoS Medicine 2006; 3:e263.
3. Pialoux G, Gauzere BA, Strobel M. Infection à virus Chikungunya: revue générale par temps d'épidémie. Med Mal Infect 2006;36:253-63.
4. www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya/default.htm /jul 2006.
5. www.eurosurveillance.org/ew/2006/060511.asp#2 /jul 2006.
6. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1913-20.
7. Edelman R, Tackett CO, Wasserman SS et al. Phase 2 safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. Am J Trop Med Hyg 2000;62:681-5.
8. Epi-Nyt 2006, nr. 33.