

Japansk hjernebetændelse

René Bødker

1. Sammenfatning

Japansk hjernebetændelse (JE) er en myggebåren zoonotisk virussygdom, der normalt findes i Asiens troper og subtropener men også i tempererede dele af Asien. Reservoiret er vilde fugle nær vandområder og særligt hejrefugle. Infektionen er myggebåren men kan også smitte ved prøvetagning og smitter desuden direkte mellem svin ved tæt kontakt. Svin er en vigtig opformeringsvært, mens mennesker, heste og kvæg regnes for "dead-end" værter. Der findes vacciner til mennesker, heste og svin, men ikke til kvæg. Norditalienske undersøgelser indikerer, at JE har været til stede i fugle og myg inden for de seneste 20 år, men fundet er ikke endeligt verificeret. Stikmyggearten *Culex pipiens* kan være vektor, og denne myg er almindelig i Danmark.

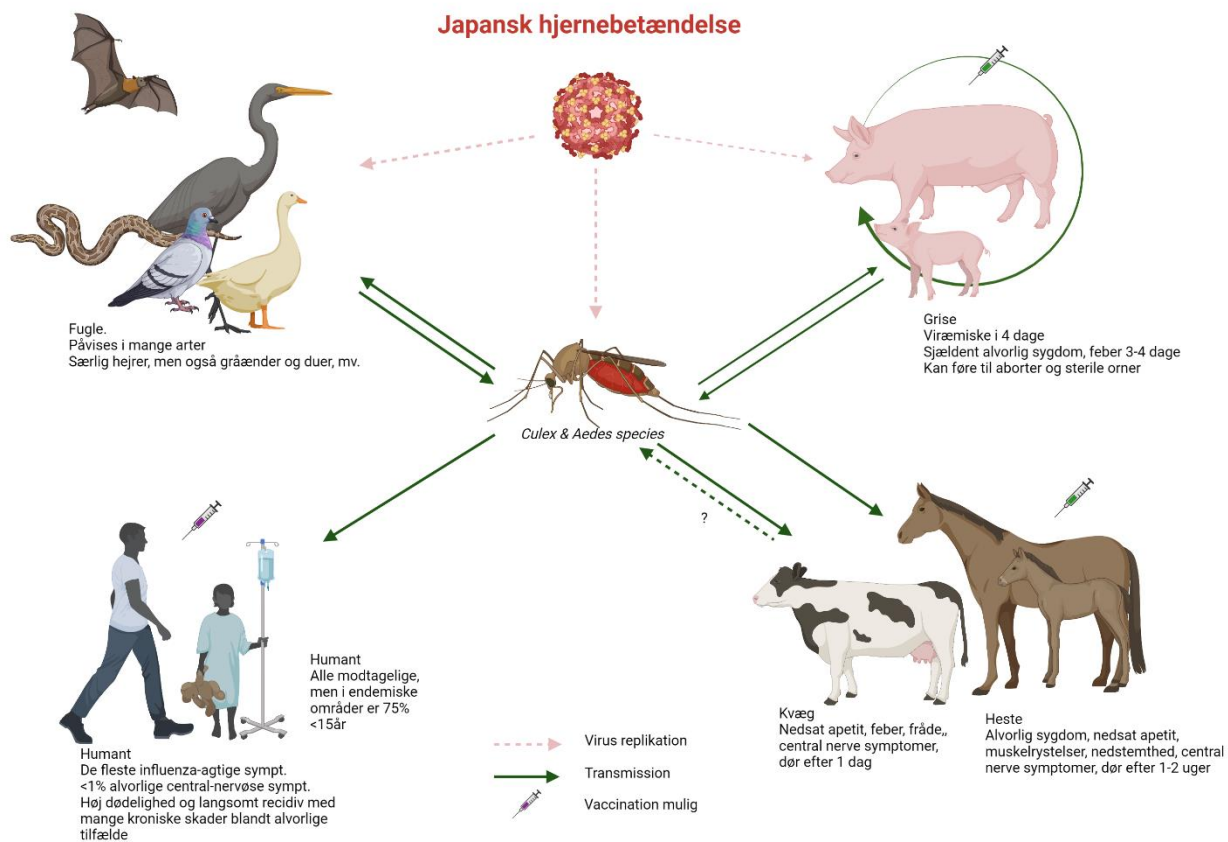
2. Beskrivelse af agens

Japans hjernebetændelsesvirus (Japanese encephalitis virus, JEV) er et flavivirus og dermed beslægtet med West Nile virus, Usutu virus, flåtbåren hjernebetændelsesvirus (TBE), denguefeber og gul feber). Det er et RNA-virus, der koder for 10 forskellige proteiner (de Wispelaere et al., 2017). Der kendes fem genotyper, der har forskellig geografisk udbredelse og muligvis også varierer med hensyn til nogle vacciners beskyttelseseffekt. Virus blev først identificeret i Japan i 1935, men sygdommen er beskrevet i Japan tilbage i 1871. Infektionen er myggebåren og spredes mellem vilde fugle og er en alvorlig zoonose. Virus kan opformeres i svin og herfra inficere nye myg, mens mennesker anses som en "dead-end", der ikke kan smitte videre (Figur 1., Weaver et al., 2004). Historisk er infektionen hjemmehørende i Asien, Fjernøsten og Stillehavsområdet, men i 1990'erne bredte en genotype sig til øer i Torres Strædet i det nordligste Queensland i Australien, og kort efter nåede en anden serotype frem til det nordlige Australien. Et enkelt tilfældigt opdaget humant tilfælde af JE blev rapporteret fra Angola i 2016. I Asien er den observerede geografiske spredning af JE primært relateret til ændringer i landbruget især etablering af risdyrkning og kunstvandig. Infektionen rammer primært børn, da de fleste voksne i endemiske områder har opbygget immunitet.

2.1. Sygdomsspredning – afstande og vækst

Der er sket en betydelig spredning af JE sydpå ind i Australien, og samtidigt er der observeret genotype-skift hvor f.eks. genotype 3, der dominerede i Vietnam, Sydkorea og Japan løbet af 1990'erne blev afløst af genotype 1, der ellers kun havde været i Kina. Begge dele samt reintroduktionen til Japan og Korea er tilskrevet spredning med inficerede stikmyg. Det er foreslået, at stikmyg kan sprede infektionen over afstande over 250 km over åbent hav (Morita et al., 2015). Fugle må dog også forventes at kunne medføre hurtig spredning over store afstande, på samme måde som det er observeret i forbindelse med introduktion af fugleinfluenza i Danmark.

Smittepotentialer via vektorer afhænger helt af vektordensiteten og temperaturen, der som i alle biologiske vektorer afgør, hvor hurtigt virus udvikles i myggen (minimums-temperaturer på 18-20 C er sandsynligvis afgørende for at virus kan udvikles i myggene). For JE's vedkommende har temperaturen formodentlig også stor indflydelse på europæiske mygs evne til at udvikle virus (vektorkapacitet), således at hvis virus introduceres, så vil højere temperaturer også øge andelen af myg, der inficeres og udvikler virus i spytkirtlerne. Tiden fra en vært inficeres, til værten kan inficere en ny myg, er meget kort, i forhold til tiden det tager fra en vektor inficeres, til vektoren kan smitte en ny vært. JEV spredes også effektivt ved direkte kontakt mellem svin via næsesekret under eksperimentelle forhold. Det vides dog ikke, hvor effektivt eller hurtigt denne spredning i praksis foregår i en svinebesætning. Det er observeret, at svinebesætninger i Asien kan have en seroprævalens nær 100% (Morita et al., 2015).



Figur 1. Japansk hjernebetændelse har en lang række reservoirtærter og er helt overvejende vektorbåren. Dog kan svin smitte hinanden direkte ved tæt kontakt. Svin og måske også tamfjerkræ og muligvis endda kvæg, kan opformere virus tilstrækkeligt meget til at værterne kan smitte vektorerne, mens mennesker og heste regnes for "dead-end" værter.

2.2. Vektor:

Den primære vektor i Asien er *Culex tritaeniorhynchus*. Arten findes også i Afrika men ikke i Europa, bortset fra Grækenland, hvor arten kan være dominerende i rismarker (Lytra et al., 2014). Arten er tilpasset lave temperaturer og er almindelig i og på grænsen til tempererede områder i Korea og Japan inklusiv den nordlige ø Hokkaido. Arten er også kendt for sin præference for at suge blod fra svin fremfor andre værter. En række andre *Culex* arter fungerer dog også som vektorer (*Cx. annulus*, *Cx. fuscocephala*, *Cx. gelidus*, *Cx. sitiens* og *Cx. vishnui*). I Australien blev spredningen overtaget af vektoren *Cx. annulirostris* med svin som amplifierende værter. Også arter uden for *Culex* slægten kan fungere som vektorer. Forsøg med vektorkompetence baseres dog primært på detektion af virus-RNA i spyttet fra myg. Detektion af virus RNA i spyt giver imidlertid ikke nødvendigvis samme sikkerhed for, at en modtagelig vært faktisk vil blive smittet efter et stik af en myg, som et egentligt infektionsforsøg med vektorer og værter gør, og vektorkompetencen kan derfor være overvurderet i flere af disse forsøg. Laboratorieforsøg har vist, at europæiske *Culex pipiens* samt de to i Europa introducerede arter tigermyg (*Aedes albopictus*) og *Aedes japonicus* også kan fungere som vektorer. Sidstnævnte er etableret i Hanover kun 250 km fra den danske grænse, mens tigermyggen bevæger sig nordpå i Europa efter at have været introduceret til Middelhavsområder i 1980'erne. Europæiske *Cx. pipiens* og tigermyg har i forsøg begge været kompetente vektorer for både genotype 3 og 5 (de Wispelaere et al., 2017). Dette understøttes af forsøg med myg af de to arter indsamlet i andre verdensdele, hvor enkelte lokale populationer dog er modstandsdygtige overfor JEV. I et engelsk eksperiment udviklede 70% af lokalt indsamlede *Cx. pipiens*-myg virus i spyttet efter at

være holdt ved kun 18° C (Chapman et al., 2020), mens et andet engelsk studie af vilde *Cx. pipiens* fandt, at arten var en effektiv vektor ved 25° C men ikke ved 18° C. *Aedes japonicus japonicus* (kun 7 stk.) indsamlet i Stuttgart var alle kompetente vektorer for JE, som det også er vist i større forsøg udført med denne art andre steder i verden (Huber et al., 2014). Et engelsk studie har vist, at *Aedes detritus* indsamlet i England er en effektiv vektor for JE (Muar stammen) ved temperaturer fra 23-28° C (Mackenzie-Impoinvil et al., 2015). Arten blev valgt til forsøget, alene fordi den er talrig i kystområder, hvor den kan udgøre en plage, og fordi arten bider både fugle og mennesker. Dette udelukker således ikke, at andre UK arter, og dermed også danske arter, kunne være kompetente vektorer, hvis de ligeledes havde været undersøgt nærmere. Også flere Anopheles arter er mistænkt for at være betydningsfulde vektorer for JE (Pearce et al., 2018), og generelt hersker der stor usikkerhed om, hvilke europæiske myggearter, der i praksis vil kunne fungere som vektorer ved nuværende og ved fremtidige europæiske temperaturer.

For at virus kan overføres fra vilde vandfugle til mennesker eller grise, skal myggen ikke bare være en kompetent biologisk vektor, den skal også i praksis stikke både fugle og pattedyr (bridge vektor der kan overføre virus fra fugle til pattedyr ved at stikke begge grupper). I Danmark bider de vidt udbredte *Cx. pipiens* og *Cx. torrentium* fortrinsvist fugle, mens den beslægtede art nilfebermyggen (*Cx. modestus*) lige så gerne bider mennesker og andre pattedyr. *Aedes detritus* er en kystnær myggeart i Europa (ECDC, 2021), men arten er relativt fåtallig i det danske overvågningsprogram for stikmyg. I 2012 udgjorde arten 3,7% af alle aedes arter i Greve syd for København (de to stationer med mest detaljerede data), mens ingen *Ae. detritus* blev fundet nær Furesøen over hele sommerperioden samme år. Ydermere toppede antallet af denne myggeart i 2012 fra sidst i maj til starten af juni, hvor temperaturene ofte er for lave til at tillade virusudvikling i vektoren. Til gengæld er *Cx. pipiens* almindelig i hele landet og særligt talrige i den varme del af sommeren. Der er dog stor usikkerhed om, hvor ofte *Cx. pipiens* stikker mennesker og grise i Danmark, hvor arten helt overvejende foretrækker at stikke fugle. Længere sydpå i Europa er *Cx. pipiens* en effektiv bridge vektor og en vigtig vektor for den zoonotiske West Nile virus, der har reservoir i fugle. *Cx. torrentium* kan være talrig flere steder i landet, men er ikke så udbredt som *Cx. pipiens*, og den formodes at være strengt ornithophil.

3. Human medicinsk betydning

Det er en relativt lille andel af smittede mennesker (0,4%), der udvikler alvorlig klinisk sygdom (sygdom ud over influenza-lignende symptomer). Til gengæld er dødeligheden op mod 30% blandt de få, der udvikler hjernebetændelse og selve sygdomsforløbet for disse er dramatisk. I disse patienter invaderer virus centralnervesystemet, og efter 10-15 dage udvikles der høj feber, kramper, nakkestivhed, patienten er forvirret og kan miste evnen til at tale, og der kan være muskel-rystelser og -lammelser. Den årlige incidens af alvorlig klinisk sygdom per 100.000 indbyggere er lav og varierer fra under en til over ti, men stiger under udbrud (WHO, 2019). WHO estimerer antallet af årlige alvorlige kliniske tilfælde til 68.000 med op mod 20.000 dødsfald. Blandt de alvorligt klinisk syge patienter kommer halvdelen sig langsomt (over måneder), mens de resterende overlevende får kroniske hjerneskader i form af indlæringsvanskeligheder og adfærdsmæssige ændringer samt lammelser, kramper og f.eks. tab af taleevne. Smittetrykket i høj-endemiske områder betyder, at der opbygges immunitet i de ældre aldersklasser, og klinisk JE er derfor hyppigst blandt børn (75% er under 15 år). Infektionen optræder ofte i udbrud og oftest i landområder eller bynære områder, hvor der både er vandfugle (særligt hejre) og svineopdræt.

4. Veterinær medicinsk betydning (herunder afficerede dyrearter)

Infektion med JEV er set i en lang række forskellige dyrearter inkl. svin, kvæg, vildfugle og tamfuglearter samt flagemus og slanger. Kliniske symptomer er milde i de fleste arter inklusive tamsvin, men der kan forekomme aborter i tamsvin. Både kvæg, heste og mennesker anses for at være "dead-end" værter, men både mennesker og heste og i mindre grad også kvæg kan udvikle alvorlig klinik med neuro-invasiv sygdom med hjernebetændelse. Svin er en vigtig vært for opformering af JEV. Ældre undersøgelser i Japan har vist, at 98-100% af tamsvin i endemiske områder var seropositive, og at grisene er viræmiske i fire dage. Da

vektoren *Cx. tritaeniorhynchus* gerne bider både svin og mennesker, kommer svin til at udgøre et meget vigtigt direkte reservoir for smitte til mennesker, selv om smitten oprindeligt stammer fra vilde vandfugle i områder, hvor der er mange svin i forhold til antallet af fugleværter. Den høje seroprævalens i svin kan til dels skyldes, at JEV kan smitte direkte mellem svin uden en vektor er involveret. JE smitter i laboratorieforsøg effektivt mellem svin via sekreter fra næsen op til seks døgn uden at passere en biologisk vektor (Ricklin et al, 2016).

5. Velfærd og sundhed for dyrene

Hos svin kan infektionen medføre aborter, men kun sjældent alvorlig kliniske sygdom. Eksperimentelle infektioner i smågrise kan give feber i tre til fire dage, nedtrykthed og medføre milde rystelser i bagbenene. Orner kan blive sterile. Tamsvin er dog en effektiv og vigtig vært til opformering af virus, og et udbrud vil derfor typisk medføre omfattende aflivning af svin i udbrudsområdet, da dette effektivt nedsætter det zoonotiske smittetryk. Derimod kan heste og i nogen grad også kvæg udvikle alvorlig sygdom med neurologiske symptomer og død. Heste udvikler nedsat appetit, feber, muskelrystelser, udtalt nedtrykthed, lysfølsomhed, usikker gang, ataksi, væver, går i ring, lammelser og kan blive hyperfølsomme i hoved- og nakkeregion. Hvis der opstår alvorlige neurologiske symptomer, dør hesten i løbet af de første to uger efter sygdommens opståen. Kvæg udvikler nedsat appetit, feber, fråde om munden, skærer tænder, går i ring, nedtrykthed, stive ben, og evnen til at holde sig oprejst ophører. Kvæg dør dagen efter de første kliniske symptomer. Fugle udvikler sjældent klinisk sygdom af JE-infektioner.

6. Samfundsmæssig betydning, herunder borgernes subjektive risikoopfattelse og betydning for miljøet

Alle myggebårne infektioner kan potentielt virke skræmmende, da hverken personlig hygiejne eller isolation helt kan forhindre smitte via stikmyg. I tilfælde af et udbrud af JE i Danmark vil vektoren sandsynligvis være *Cx. pipiens*, der er talrig og stort set findes over hele landet inklusive forstæder og byer. Hvilke områder, hvori den største smitterisiko findes, vil afhænge af introduktionsvejen, og af hvilke arter, der er smittet. Nær vandområder med reservoirtærter (fugle), vil der være en øget risiko, og tilsvarende nær inficerede svinebedrifter. Da vektorbåren smitte er begrænset til få måneder om året, vil der være perioder bestående af mange måneder hvert år, hvor smitterisikoen fra myg er minimal. Det er kun en lille andel af befolkningen, der vil blive kliniske syge under et udbrud, og vigtigst findes der afprøvede og effektive vacciner mod JE (og mange danskere er allerede vaccineret i forbindelse med rejser til Asien).

7. Handelsmæssig og økonomisk betydning

Heste og kvæg kan inficeres, men regnes begge som "dead-end" værter, der ikke kan inficere nye myg dog er der sat spørgsmål ved, om kvæg reelt er "dead-end" værter fordi JE også spredes effektivt på Java, hvor der er kvæg men meget få svin. Derfor burde et udbrud ikke forhindre handel og transport af heste og kvæg, men grundet infektionens alvor kan det ikke udelukkes, at der i praksis kan blive tale om handelsrestriktioner under et udbrud i Europa. Svin er opformeringsværter for JEV og kan inficere myg og spiller dermed en vigtig rolle for omfanget af et sygdomsudbrud, hvorfor handel med svin vil stoppe under et udbrud. Et forbud mod eksport af levende grise og eventuelt også af svinekød vil få stor økonomisk betydning for Danmark, der eksporterer 85% af det producerede svinekød og svinekødsprodukter, og desuden årligt 14 millioner grise. Også fjerkræ kan udvikle høje viruskoncentrationer i blodet, hvorfor handel med levende fjerkræ også må forventes påvirket af et udbrud (Pearce, 2018). Da JE er en alvorlig zoonotisk infektion, er der muligvis en risiko for, at turismen kan påvirkes i sommerhalvåret. Heste, køer og mennesker smittes af myg, og i Danmark er vektorsæsonen begrænset til perioden maj-oktober, om end smitteperioden i praksis må formodes at være begrænset til juli-september. Der er således potentielt en vektorfri periode, hvor handel kan genoptages. Da JE smitter direkte mellem svin ved kontakt, er det dog således vanskeligere at definere en smittefri periode for svin, fordi smitten kan fortsætte i svin i en vektorfri periode.

8. Epidemiologi

Virus har reservoir i vilde fugle særligt i hejrer og andre vandfugle, men ses også i andre arter, og både duer og høns kan formodentligt være opformeringsværter, uden af nogle af arterne udvikler alvorlig sygdom. Infektionen spredes især med Culex myg. Mennesker og heste er "dead-end" værter, men en mindre andel af de smittede bliver alvorligt syge. Svin er effektive opformeringsværter, uden de selv udvikler sygdom udover enkelte reproduktive problemer. Kvæg regnes for "dead-end" værter, men dette er ikke helt afklaret. Smittetrykket i Asien nær vådområder og nær svinehold kan være så højt, at de fleste mennesker udvikler immunitet således, at infektionen optræder som en børnesygdom.

9. Eksisterende overvågningsstrategier (eksisterende og mulige fremtidige); early detection, silent spread, risk based surveillance af transmission

Hvis JE introduceres med trækfugle og spredes i Europa, er det mest sandsynligt, at et udbrud starter i Sydeuropa og ikke i Skandinavien, således at Danmark gives et forvarsel. Hvis en introduktion derimod sker direkte med inficerede myg (f.eks. via direkte flyforbindelse mellem Kastrup og endemiske områder i Asien), kan et udbrud potentielt starte direkte i Nordeuropa. Efter de endnu ikke endeligt bekræftede fund af JEV to gange i Norditalien i henholdsvis myg og fugle og den stadig større geografiske udbredelse af de to andre myggeborne og beslægtede flavivirus West Nile virus og Usutu virus i Europa, kan det være relevant aktivt at overvåge for JEV i alle europæiske lande. Da vildfugle (og svin) sjældent bliver klinisk syge, er der en betydelig risiko for en længere periode mellem virus introduktion og den første påvisning af virus ("silent spread"). En aktiv overvågning kan med fordel fokusere på vandfugle og særligt hejrearter. Alternativt kan overvågningen baseres på stikmyg indsamlet fra f.eks. hejrekolonier, da det måske i praksis kan være vanskeligt at få adgang til blodprøver fra fredede hejrer i Danmark. Ved serologiske overvågning skal man være opmærksom på risikoen for krydsreaktioner med andre vira. En eventuel passiv overvågning af JE kan baseres på RT-PCR-testning af prøver fra kliniske heste og køer med CNS-symptomer. F.eks. kan early detection baseres på, at heste med CNS-symptomer automatisk screenes for JEV samtidigt med, at de testes for West Nile virus. Aktiv serologisk prøvetagning kan koncentrerer i perioder med aktive vektorer for alle dyrearter bortset fra svin, da JEV kan spredes mellem svin ved direkte kontakt og smitte således kan fortsætte ind i den vektorfri periode. ECDC, har efter de italienske fund anbefalet europæiske lande, at mennesker og heste, hvor der er mistanke om en neuroinvasive infektion og som ikke kan diagnosticeres som enten West Nile virus eller Usutu virus, i stedet testes for JE. Sekundært anbefaler ECDC generelt aktiv serologisk overvågning af svin nær vådområder med mange myg, men denne anbefaling er nok primært relevant for lande i Sydeuropa.

Undersøgelser fra det tempererede Hokkaido i Nordjapan peger på, at virus er i stand til at overvintre i eller nær svinebesætninger, og at smitten starter tidligt om foråret, muligvis før smitte i vilde fugle (Takashima et al., 1988). Der er derfor en teoretisk risiko for, at et eventuelt udbrud kan fortsætte efter vinterperioden, som det også er set med andre emerging diseases i Nordeuropa f.eks. bluetongue 8 og Schmallenberg.

10. Diagnostik

Til human diagnostik af JE anbefaler WHO en rygmarvsprøve, der testes for JE med specifikke IgM antistoffer. Spinal væske anbefales for at undgå falske positive testresultater, der kan skyldes tidligere infektioner, eller, hvad der er vigtigere for danske forhold, kan skyldes vaccination mod JE i forbindelse med tidligere rejser til Asien.

Sero-diagnostik og -overvågning for JE i vilde fugle er udfordret af potentielle krydsreaktioner med West Nile virus og Usutu virus, der begge er almindelige infektioner i vilde fugle i det sydlige Europa, og som begge spredes nordpå i disse år. Serologiske assays bør derfor begrænses til neutralisationstests (Ravanini et al., 2012).

Til diagnostik og overvågning i produktionsdyr er udviklet en række serologiske tests for både IgM og IgG, ligesom der findes en række RT-PCR rettet mod forskellige dele af genomet.

11. Muligheder for forebyggelse (af introduktion af agens samt etablering/udvikling af forebyggende vaccinationsstrategier)

Da mennesker og heste regnes for "dead-end" værter, og Danmark stort set ikke importerer svin, kan JE primært introduceres via trækfugle eller via myg fra nabolande eller internationale fly, der ankommer direkte fra endemiske områder i Asien. Udbrud af JE har aldrig været konstateret i Europa. I 2010 og 2012 blev JE gensekvenser identificeret, hhv. fra en pool af *Culex pipiens* myg samlet i Sasso Marconi i Norditalien i 2010 og fra døde fugle fra et vådområde i Toscana opbevaret siden 2000 (Ravanini et al., 2012). Det lykkedes ikke at identificere længere sekvenser. Forfatterne konkluderede derfor, at det ikke kunne betragtes som et endeligt bevis for tilstedeværelsen af JEV i Italien, selv om det var en stærk indikation. Og forfatterne nævner ydermere, at dette understøttes af, at der i 1996-97 blev rapporteret både JEV-antistoffer og RNA i Italienske fugle, men uden at dette fund er dokumenteret. Forfatterne konkluderede, at der enten cirkulerede en virus i Italien, der ligner JEV, men som ikke giver human sygdom, eller også var der faktisk JEV i Italien, men uden humane tilfælde (som det også er set med JE-introduktionen i Australien), og at dette kan skyldes de få svin i området, lav vektorkompetence hos *Culex pipiens* eller, at den lokale fuglefauna ikke inkluderer værter, der tillader effektiv videre spredning. ECDC vurderer, at JE måske transporteres til Europa med trækfugle, men at virus ikke har været i stand til at etablere sig. ECDC vurderer samtidigt, at dette dog ikke udelukker, at JEV kan begynde at spredes, da de to andre nye emerging flavivirus West Nile virus og Usutu virus i de sidste to årtier er blevet endemiske i Europa (per. komm. with ECDC 30. november 2021).

Virus kan i laboratorieforsøg udvikles i europæiske myg ved temperaturer man finder i et tempereret klima. Hvor hurtigt virus udvikler sig i danske myggearter ved danske sommertemperaturer er uklart, men det må blot konstateres, at JE i årtier har været endemisk på den tempererede ø Hokkaido i Japan, og at de beslægtede myggeborne flavi-vira West Nile virus og Usutu begge har spredt sig nordpå i Europa i de sidste to årtier. Det kan derfor ikke afvises, at JE også kan give udbrud i Nordeuropa.

Eksporten af levende svin og fjerkræ fra endemiske lande er primært til andre lande i Asien. Containere fra endemiske områder kan dog indeholde levende inficerede myg. Netop antallet af containere på skibe fra Kina og andre lande i Asien er vokset voldsomt de seneste år. Der har været spekuleret i, at udbruddet af JE i Angola nær hovedstaden, hvortil størstedelen af skibscontainertrafikken går, måske kan tillægges inficerede myg, der har overlevet rejsen fra Kina. Der er dog enighed om, at international flytrafik, på grund at den korte rejsetid, er den mest sandsynlige måde at få introduceret inficerede myg fra endemiske områder.

Den mest sandsynlige introduktionsvej vurderes at være introduktion med fugle. Fugle kan flyve langt med virus og endda bære virus mellem forskellige kontinenter f.eks. Sindbis virus mellem Afrika og Europa og St. Louis encephalitis virus mellem Syd- og Nordamerika (Gould et al., 2006). Netop denne vigtige introduktions vej kan ikke forebygges.

12. Muligheder for kontrol, inddæmning og bekæmpelse (af spredning) herunder nedslånings- og stand still-strategier baseret på simuleringsmodeller

Der findes ikke matematiske spredningsmodeller for JE i det kølige Nordeuropa. Overvintringsmekanismen kendes ikke (JE overvintrer på det tempererede Hokkaido i Japan), der er usikkerhed omkring hvilke myggearter der er egnede vektorer, omend *Cx. pipiens* må formodes at kunne være vektor i Danmark. Det er dog usikkert, i hvilket omfang denne art stikker svin i Danmark, og det vides ikke, hvor mange af de stikmyg, der suger blod fra svin i stalde, undslipper staldene og efterfølgende kan sprede en eventuel infektion fra svin til mennesker, heste, køer, vilde fugle eller andre svinebesætninger. Ligeledes er

kontaktspredning mellem svin i samme besætning ikke kvantificeret. De danske reservoirværter blandt vilde fugle er heller ikke kendt. Danmark har primært én endemisk hejre-art (gråhejren), der til gengæld er blevet almindelig i byer og forstæder, men andre fugle kan være effektive værter for JEV herunder duer og høns. For nuværende er det derfor vanskeligt at udvikle en spredningsmodel, der effektivt vil kunne bruges til at teste forebyggende tiltag og afprøve kontrolmekanismer.

Vaccination af mennesker yder effektiv beskyttelse i endemiske områder. Japan har med stor succes vaccineret heste mod JE og nærmest fuldstændigt forhindret dødelige infektioner i heste siden 1985 (Morita et al., 2015).

I tropiske områder med udendørs svinehold vil svin tiltrække stikmyg, men vi ved ikke meget om hvor mange myg, der tiltrækkes og rent faktisk stikker svin i danske svinebesætninger. Bideraterne på danske svin i indendørsbesætninger må dog forventes at være betydeligt lavere end de data fra Japan og Korea i 1950'erne, som identificerede svin som vigtige opformeringsværter for JE-spredning (Java, der har et ubetydeligt svineopdræt, har interessant nok også betydelig JE-spredning). Da JE smitter direkte mellem svin ved kontakt kan en enkelt introduktion dog hurtigt spredes til mange svin i de relativt store danske besætninger. I hvilket omfang danske svin på friland stikkes af myg og af hvilke myg er meget dårligt belyst, men det er klart, at frilandsgrise vil udgøre et særligt problem i tilfælde af et udbrud i Danmark. Da der er et reservoir i vilde fugle, er det vanskeligt at se, at en frilandsproduktion af grise vil kunne opretholdes under et udbrud af JE, selv hvis alle nytilkomne pattegrise løbende vaccineres.

Ikke-vaccinerede mennesker og svin bør beskyttes mod myggestik både i byer og på landet. Mennesker kan reducere risikoen for at blive stukket af myg betydeligt ved at holde sig indendørs, anvende repellenter og iføre sig myggeafvisende påklædning. Det kan dog være en udfordring at kunne levere myggerepellenter til alle danskere under et pludseligt udbrud. Antallet af stikkende myg i danske svinestalde vil kunne holdes på et relativt lavt niveau, da de fleste danske svinebesætninger i forvejen har omfattende hygiejneforanstaltninger, som til dels beskytter mod indtrængende myg, og som også forhindrer myg i at forlade besætningen igen. Da JE smitter mellem grise ved direkte kontakt mellem svinene kan det dog være vanskeligt at forhindre høje incidenser i besætningerne, blot ved at reducere antallet af myg. Vektorkontrol af Culex myg er vanskeligt, da de yngler overalt i mindre vandsamlinger, og da Danmark for nuværende ikke har nogen erfaring med og ekspertise eller ressourcer til kontrol af nogen af landets 30-40 forskellige stikmyggearter.

13. Muligheder for forebyggelse og behandling (vacciner og pharma) af mennesker

Der er ingen specifik behandling af infektioner med JE, men infektion i mennesker kan forebygges med fire forskellige typer af vacciner på markedet. Det er to inaktiverede vacciner fra henholdsvis musehjerner og Verocelle kulturer samt to levende vacciner, hvor den ene er en svækket stamme og den anden en rekombinant vaccine (WHO). Vaccinerne vurderes til at være 90% effektive. Vaccination i Danmark er baseret på inaktiveret virus og forudsætter normalt to vaccinationer med 4 ugers mellemrum, men der kan foretages en accelereret vaccination af voksne, hvor anden dosis gives efter en uge. En uge efter sidste vaccination anses vaccinen for at give fuld beskyttelse. Bivirkninger er som oftest milde, men i sjældne tilfælde ses mere alvorlige bivirkninger med hævelser i ansigtet eller besværet vejtrækning. Vaccinen anbefales ikke til gravide eller ammende kvinder. Mange danskere er allerede vaccineret mod JE i forbindelse med ferierejser til Asien. Enkelte undersøgelser viser dog, at vacciner kan have nedsat virkning over for nogle JE-genotyper.

Der er udviklet forskellige vacciner til heste (Morita et al., 2015). Det er også muligt at vaccinere svin mod JE, og der er udviklet flere både levende og inaktiverede vacciner, men det er ikke helt klart, hvor effektivt de beskytter mod forskellige genotyper (Yang et al., 2014), og den høje udskiftning i moderne svinedrift er

en udfordring, fordi der konstant tilføres nye ikke-vaccinerede svin (de fleste svin i Danmark slagtes inden de bliver 6 måneder). Der findes ingen vacciner til kvæg (Morita et al., 2015).

14. Effekten af fremtidige risikofaktorer – herunder klimaændringer (højere temperaturer og ekstreme nedbørsbegivenheder) og betydningen af ændringer i produktionsforhold, introduktion af eksotiske vektorer, mellem-værter og reservoir-værter samt resultatet af nye rewilding indsatser i naturen.

JE er primært en infektion i den varmere del af Asien, men det er vigtigt at være opmærksom på, at det nuværende naturlige endemiske område inkluderer tempererede områder i det nordlige Asien. Det er forventeligt, at infektionen med de fremtidige stigende temperaturer vil kunne bevæge sig længere nordpå. Formodentlig betyder reservoirværterne meget for etablering af JE, og der er vigtigt at bemærke, at mange tropiske og subtropiske områder i verden tilsyneladende er fri for JEV, selv om både temperaturer og vektorer burde være til stede. Oversvømmelser har stor betydning for antallet af stikmyg i Danmark. På en specifik dansk myggefange-station blev der i 2012 fanget præcis én stikmyg per nat i august måned (alle arter), mens der i 2011 blev fanget 32,9 stikmyg per døgn. I juli 2011 førte et voldsomt skybrud til omfattende oversvømmelser omkring denne station. Frekvensen af ekstreme nedbørsbegivenheder som denne forventes at stige i et fremtidigt varmere skandinavisk klima. Dermed vil antallet af myg inklusiv *Cx. pipiens* kunne stige voldsomt i perioder. Netop JE ser ud til at spredes bedst i områder med stor myggeplage og følger vådområder og rismarker. Klimaændringer kan muligvis ændre trækfugleruter og således øge risikoen for, at virus introduceres til Europa.

Som for andre myggebårne infektioner udgør internationale flyforbindelse en risiko for indslæbning af virus-inficerede myg. Særligt *Culex* myg tiltrækkes af flykabiner i tropene, og sporadiske humane tilfælde af myggebårne sygdomme er set nær flere europæiske lufthavne, f.eks. den såkaldte airport malaria. Et øget antal direkte flyforbindelser mellem Danmark og områder med endemisk JE kan øge risikoen for, at JEV-inficerede myg introduceres til Danmark og andre europæiske lufthavne. I en risikovurdering af sandsynligheden for at mindst én inficeret stikmyg blev introduceret til USA i løbet af sommerhalvåret, vurderedes risikoen til at være 'meget høj' (95% CI: 0.80–0.99). Dette har dog aldrig ført til JE smitte i Nordamerika (Oliveira et al., 2020).

Hvis Danmark har tilstrækkeligt høje temperaturer til, at virus kan udvikles i danske myg, og hvis Danmark har egnede reservoirværter blandt vilde fugle, så vil den høje danske densitet af svin muligvis udgøre en risiko for betydelig opformering af virus og spredning af virus til myggearter, der også stikker mennesker og andre pattedyr. Mens bideraterne fra myg på danske svin i konventionelle (lukkede indendørs) svinebesætninger formodentlig er relativt lave, stikkes grise på friland sandsynligvis væsentligt mere, og tendensen med et stigende antal frilandsgrise må forventes at have en betydelig effekt på smittepotentialet i Danmark.

15. Litteratur

- Chapman, G.E., Sherlock, K., Hesson, J.C., Blagrove, M.S.C., Lycett, G.J., Archer, D., Solomon, T., Baylis, M., 2020. Laboratory transmission potential of British mosquitoes for equine arboviruses. *Parasites and Vectors* 13, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04285-x>
- de Wispelaere M, Desprès P, Choumet V (2017) European *Aedes albopictus* and *Culex pipiens* Are Competent Vectors for Japanese Encephalitis Virus. *PLoS Negl Trop Dis* 11(1): e0005294. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005294>
- ECDC. (2021) Distribution of *Aedes detritus*/*Aedes coluzzii* in Europe at 'regional' administrative level, as of March 2021. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-detritusaedes-coluzzii-current-known-distribution-march-2021>),
- Gould E, Higgs S, Buckley A, Gritsun T. (2006) Potential Arbovirus Emergence and Implications for the United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(4):549-555. <https://doi.org/10.3201/eid1204.051010>

- Huber K, Jansen S, Leggewie M. *et al.* (2014). *Aedes japonicus japonicus* (Diptera: Culicidae) from Germany have vector competence for Japan encephalitis virus but are refractory to infection with West Nile virus. *Parasitol Res* **113**, 3195–3199 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00436-014-3983-9>
- Lytra I, Emmanouel N (2014) Study of *Culex tritaeniorhynchus* and species composition of mosquitoes in a rice field in Greece, *Acta Tropica*, Volume 134, 2014, Pages 66-71, <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.02.018>.
- Mackenzie-Impoinvil L, Impoinvil DE, Galbraith SE, Dillon RJ, Ranson H, Johnson N *et al* (2015) Evaluation of a temperate climate mosquito, *Ochlerotatus detritus* (= *Aedes detritus*), as a potential vector of Japanese encephalitis virus. *Vet. Med. Entomol* Volume 29, Issue 1, 2015, Pages 1-9. <https://doi.org/10.1111/mve.12083>
- Morita K, Nabeshima T, Buerano CC (2015) Japanese encephalitis. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2015, 34 (2), 441-452. (<http://boutique.oie.int/extrait/12morita441452.pdf>).
- Oliveira ARS, Cohnstaedt LW, Noronha LE, Mittel D, McVey DS, Cernicchiaro N (2020). Perspectives Regarding the Risk of Introduction of the Japanese Encephalitis Virus (JEV) in the United States. *Frontiers in Veterinary Science*. Vol 7. p48. DOI=10.3389/fvets.2020.00048
- Pearce JC, Learoyd TP, Langendorf BJ, Logan JG (2018) Japanese encephalitis: the vectors, ecology and potential for expansion, *Journal of Travel Medicine*, Volume 25, Issue suppl. 1, May 2018, Pages S16–S26, <https://doi.org/10.1093/jtm/tay009>
- Platonov AE, Rossi G, Karan LS, Mironov KO, Busani L, Rezza G. (2012) Does the Japanese encephalitis virus (JEV) represent a threat for human health in Europe? Detection of JEV RNA sequences in birds collected in Italy. *Euro Surveill*. 2012;17(32):pii=20241. <https://doi.org/10.2807/ese.17.32.20241-en>
- Ravanini P, Huhtamo E, Ilaria V, Crobu M G, Nicosia A M, Servino L, Rivasi F, Allegrini S, Miglio U, Magri A, Minisini R, Vapalahti O, Boldorini R. (2012) Japanese encephalitis virus RNA detected in *Culex pipiens* mosquitoes in Italy. *Euro Surveill*. 2012;17(28):pii=20221. <https://doi.org/10.2807/ese.17.28.20221-en>
- Ricklin M, García-Nicolás O, Brechbühl D. *et al.* (2016) Vector-free transmission and persistence of Japanese encephalitis virus in pigs. *Nat Commun* **7**, 10832 (2016). <https://doi.org/10.1038/ncomms10832>
- Takashima I, Watanabe T, Ouchi N, Hashimoto N (1988) Ecological Studies of Japanese Encephalitis Virus in Hokkaido: Interepidemic Outbreaks of Swine Abortion and Evidence for the Virus to Overwinter Locally. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* Vol. 38. issue 2, pp 420-27. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1988.38.420>
- Weaver SC, Barrett AD. (2004) Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat Rev Microbiol*. 2004 Oct;2(10):789-801. doi: 10.1038/nrmicro1006. PMID: 15378043; PMCID: PMC7097645.
- WHO. (2019). Japanese encephalitis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>
- Yang DK, Nah JJ, Kim HH, Song JY. (2014) Inactivated genotype 1 Japanese encephalitis vaccine for swine. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014 Jul;3(2):212-219. <https://doi.org/10.7774/cevr.2014.3.2.212>