

## Rift Valley Feber

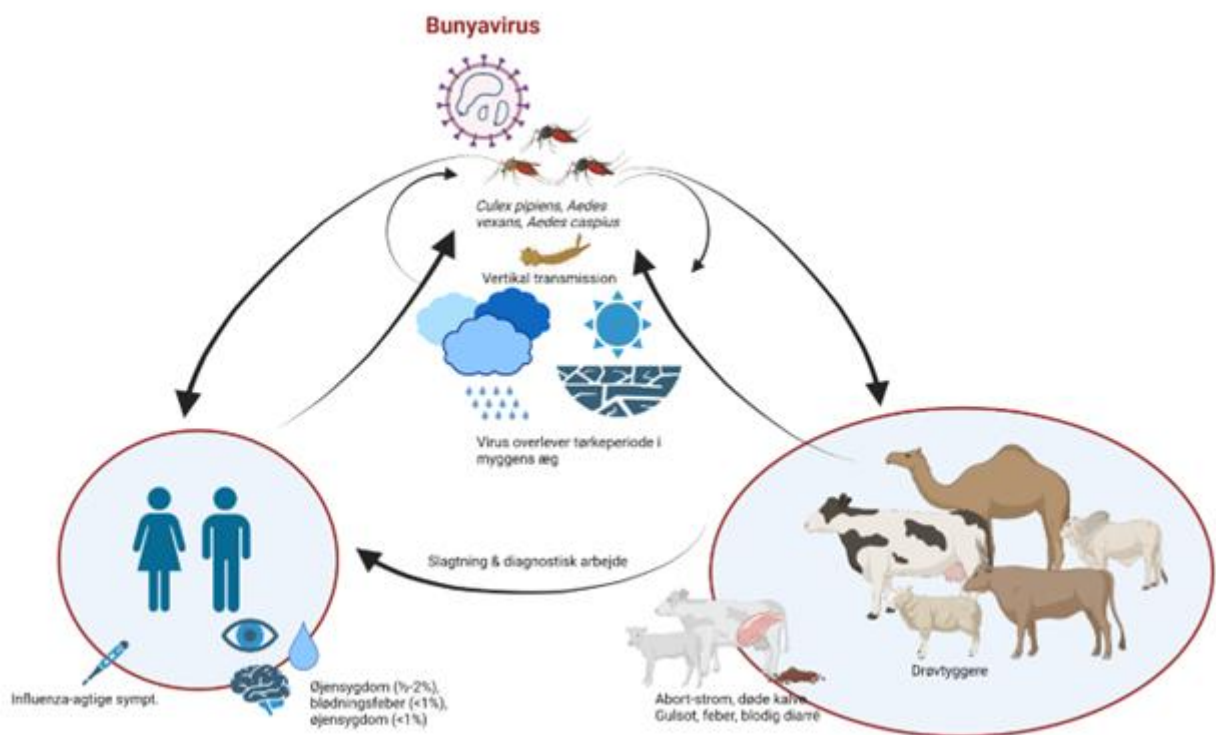
René Bødker

### 1. Zoonotisk betydning

Rift Valley Feber (RVF) er en zoonotisk virus i drøvtyggere og kameler, der historisk hører hjemme i Afrika syd for Sahara, men nu har spredt sig til øer i det Indiske Ocean, til det nordlige Egypten og til Mellemøsten. Infektionen har høj dødelighed i europæiske kvæg- og fåreracer og moderat dødelighed i mennesker. RVF spredes i intense hurtigt opståede udbrud. Infektionen spredes primært af stikmyg, hvoraf nogle vektorarter er almindelige i Danmark, og i forbindelse med store nedbørsmængder kan disse arter være særdeles talrige herhjemme. Epidemiologiske modeller estimerer, at RVF kan spredes i Nordeuropa, og at klimaændringer vil øge dette smittepotentiale. Den største risiko for introduktion af RVF-virus udgøres af direkte flyforbindelser til endemiske områder. Der findes ingen behandling eller godkendt vaccine til mennesker, men der anvendes en vaccine til personale, der arbejder i høj-risiko laboratorier. Der er effektive vacciner til dyr.

### 2. Beskrivelse af agens

RVF er en virus i familien Bunyaviridae (slægten Phlebovirus) beskrevet første gang i 1931 i Rift Valley provinsen i Kenya. Phlebovirus overføres normalt af sandfluer, men lige netop RVF er tilpasset stikmyg (Figur 4.4.1.). Virus spredes mellem drøvtyggere og kameler, men er samtidig en alvorlig zoonose og kan under særlige vejrforhold give anledning til betydelige veterinære og humane udbrud. Infektionen er historisk udbredt i store dele af Afrika syd for Sahara, men har bredt sig til Nordafrika, øer i det indiske ocean og i år 2000 til den arabiske halvø.



**Figur 1.** Rift Valley Fever virus (RVF) livscyklus. Virus cirkulerer mellem drøvtyggere og kameler via spredning med en række arter af stikmyg. RVF kan via myg og under slagtning af inficerede dyr smitte til mennesker. Virus kan også cirkulere direkte mellem myg, ved at myggeæg inficeres i en inficeret hunnmyg i Aedes slægten. Den nyklækkede Aedesmyg fødes derfor med virus. Disse inficerede æg kan overleve længe i naturen.

Virus er fundet i op mod 40 forskellige arter af stikmyg i naturen eller eksperimentelt. Disse arter kan overføre virus biologisk eller mekanisk. Det kan ikke udelukkes, at mitter, sandfluer, fluer og/eller flåter også overfører RVF virus, men det vides ikke, om dette spiller nogen praktisk rolle. Tre almindeligt forekommende danske arter af stikmyg (*Culex pipiens*, *Aedes vexans* og *Aedes caspius*) kan sprede RVF, og to af disse fungerer som reservoirtædere, hvor virus formodentlig kan overføres til myggenes overvintrende æg og klækkes flere år senere, om end der er enkelte forskere, der stiller spørgsmålstejn ved dette (Van Bortel et al., 2020). Alle disse tre myggearter er udbredte, almindelige og i nogle år særdeles talrige i Danmark. Den samme myggeart kan have forskellige kompetencer (det blodsugende insekts medfødte evne til at kunne sprede en infektion fra en vært til en anden vært) for RVF afhængigt af, hvor myggen er indsamlet, ligesom vektorkompetencen varierer med den specifikke virusstamme. Forskellige *Aedes vexans* arter indsamlet i naturen fra Nordspanien har i laboratorieforsøg vist sig at have lav vektorkompetence (evnen til at sprede virus inkl. infektion, opformering og overførsel til ny vært) (8%) (Birnberg et al., 2019). Laboratorieforsøg med nordspanske *Culex pipiens* myg viste en vektorkompetence på 5% (Brustolin et al., 2017). Undersøgelse af tre myggearter indsamlet i Sydfrankrig, *Aedes caspius*, *Culex pipiens* og *Aedes detritus*, viste vektorkompetencer på henholdsvis 7%, 4-15% samt 13% (Moutailler et al., 2008). *Aedes detritus* er en myggeart, som også findes regelmæssigt i det danske overvågningsprogram.

### 3. Human medicinsk betydning

Humane infektioner med RVF varierer fra et forløb med ukomplicerede influenza-lignende symptomer, til blødningsfeber og neurologiske skader og høj dødelighed (Gerdes, 2004). Inkubationstiden er 3–7 dage. Milde infektioner kan forløbe næsten uden symptomer, med mild feber eller hurtigt opståede influenzalignende symptomer, muskel- og ledsmerter, hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed og kvalme. Symptomerne varer 4–7 dage, før der kan detekteres antistoffer (WHO). En mild infektion er det mest almindelige, men en lille del af patienterne udvikler alvorlig sygdom. WHO skelner mellem tre typer alvorlige forløb: øjensygdom, der rammer 0,5–2% af patienterne, hjernebetændelse, der rammer mindre end 1%, og blødningsfeber, der ligeledes rammer under 1%. Øjensygdom skyldes skader på nethinden og opstår 1–3 uger efter de første symptomer. Dette medfører sløret og nedsat syn i 2–3 måneder. Hvis infektionen rammer nethindens gule plet vil 50% af patienterne dog få permanente skader på synet. Meningitis kan optræde 1–4 måneder efter de første symptomer opstår og kan i alvorlige tilfælde føre til hallucinationer og koma, men sjældent død. I værste fald kan der opstå blødningsfeber, 2–4 dage efter de første symptomer er opstået. For denne alvorlige form er dødeligheden 50%. Dette forløb starter ofte med leversvigt, gulsot, blødninger, blodigt opkast, blod i afføringen, blødninger i huden, næsen og munden og døden indtræder 3–6 dage efter de første symptomer (WHO). På basis af de hidtidige epidemier vurderer WHO, at den samlede humane dødelighed er under 1%, men at der er betydelige variationer mellem de forskellige epidemier. Den kraftige El Niño I 1997 i Østafrika og de deraf følgende oversvømmelser resulterede i et udbrud i Kenya og Somalia, hvor 89.000 mennesker blev smittede og 250 døde. I 1977 resulterede vandsamlinger fra bygningen af Aswan dæmningen i Egypten i et udbrud, hvor 200.000 mennesker blev smittede. De humane symptomer spændte fra hurtigt opståede skader på nethinden, levernekrose, blødningsfeber, hjernebetændelse og 598 mennesker omkom (Gerdes, 2004). Detaljerede kliniske beskrivelser af udbrud der rammer mennesker findes fra epidemien i efteråret 2000 i Saudi-Arabien, hvor 883 blev smittede (Al-Hazmi et al., 2003). Her blev RVF patienter fulgt systematisk. Af 165 patienter udviklede 75% akut leversvigt, 41 % akut nyresvigt, 19% blødninger, 10% retinitis (infektion af nethinden) og 4% udviklede efterfølgende hjernebetændelse. I alt omkom 34% af patienterne primært som følge af lever-nyresvigt, chok og anæmi. Af de 883 mennesker, der i alt blev ramt af RVF, døde 14% af infektionen. Der kan således være tale om en særdeles alvorlig infektion, der hurtigt kan spredes til mange mennesker, give alvorlig sygdom og meget høj dødelighed, men det varierer mellem udbrud.

#### **4. Veterinærmedicinsk betydning (herunder afficerede dyrearter)**

Infektionen rammer drøvtyggere herunder en række vilde afrikanske arter, men også arter i kamelfamilien. Der er forskellige stammer af RVF-virus, og infektionen kan have et mildt forløb i ikke-drægtige dyr, men kan også forårsage gulsot og høj dødelighed. I drægtige dyr medfører infektionen ofte abortstorm og høj dødelighed blandt nyfødte. Flere afrikanske kvægracer er meget tolerante over for RVF (Gerdes, 2004), mens morbiditet og dødelighed blandt drøvtyggere i nye områder ofte er høj, og dette må forventes at gælde for europæiske kvægracer. Morbiditet i vilde drøvtyggere kan være lav eller tilsyneladende fraværende, dog vil afrikanske bøfler abortere, hvis de smittes. Kameler bliver ikke klinisk syge, men vil ligeledes abortere, hvis de smittes med RVF.

Inkubationstiden er kort, og herefter ses et perakut forløb med høj feber, sløvhed, abdominale smerter og eventuel død få timer senere (Gerdes 2004). Virus kan detekteres i kvæg i op til 7 dage. Infektionen optræder i Afrika ofte som voldsomme epidemier, der udløses af kraftig eller langvarig regn f.eks. som følge af El Niño. De resulterende oversvømmelser medfører, at Aedes æg, der ligger i dvale i miljøet med overlevende RVF-virus, klækker og efterfølgende inficerer nye værter. De store vektordensiteter, der typisk følger oversvømmelser, kan herefter medføre en høj transmissionsintensitet, og dertil hørende høje incidensrater, der udfordrer veterinærmyndigheder, dyrlæger og landmænd.

#### **5. Velfærd og sundhed for dyrene**

RVF-infektioner i afrikanske produktionsdyr kan være milde, men i europæiske racer må den forventes at være høj. Mortaliteten i lam og gedekid varierer fra 70-100%. Inkubationsperioden er kun 12-36 timer, hvorefter følger høj feber, gulsot og abdominale smerter og død 12 timer efter feberens begyndelse. Ældre får og geder har en inkubationstid på 24-72 timer efterfulgt af høj feber, hævede lymfekirtler, opkastninger eller diarré. Dyrene kan udvikle gulsot og blodig diarré. Dødeligheden varierer fra 10 til 70%, men for nogle stammer af RVF-virus, kan mortaliteten i voksne dyr være nede på 20%. I helt unge kalve er der ligeledes et meget akut forløb med død inden for 24 timer efter de første symptomer. Gulsot er mere almindelig i ældre kalve og adulte, og her er dødeligheden mindre end i unge kalve (Gerdes, 2004).

Ved et eventuelt udbrud af RVF i Danmark i perioden fra maj til september/oktober, hvor danske stikmyg er aktive, vil det være nødvendigt at flytte dyrene på stald for at reducere eksponeringen til infektiøse vektorer. Omfattende nedslåning af dyr nær udbrudsbesætninger må forventes at være nødvendigt.

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

Omkostningerne i forbindelse med RVF-udbrud er betydelige. Udbruddet i det sydvestlige Saudi Arabien i 2000, hvilket også var første RVF-udbrud uden for Afrika, medførte at 40.000 dyr døde/aborterede og 883 mennesker blev smittet, hvoraf 124 omkom. I naboområderne i det nordvestlige Yemen blev 1328 mennesker smittet og 166 omkom (Adel et al., 2011). Et udbrud i det nordlige Egypten i 1977, i et middelhavsområde, der hidtil havde været fri for RVF, medførte 588 dødsfald og måske op til 200.000 humane tilfælde, om end de officielle estimater kun var 18.000 tilfælde (Meegan, 1979).

Et udbrud af RVF i Europa vil potentielt mindske efterspørgslen på okse- og lammekød og bremse handel med kød og andre produkter fra kvæg fra de berørte lande. Dødeligheden samt den relativt høje forekomst af akutte synsforstyrrelser og hjernebetændelse vil sandsynligvis virke skræmmende. Da sygdommen ydermere er vanskelig at beskytte sig mod (spredes af stikmyg), kan dette give en øget frygt for infektionen, og dette kan medføre væsentlige ændringer i borgernes adfærd. OIE har vurderet, at et udbrud af blødningsfeber potentielt kan skabe panik og risiko for en decideret sundhedskrise (Gerdes, 2004). De danske RVF-vektorer er skumringsaktive myg, der primært bider fra solnedgang til solopgang. Myggene bider meget aggressivt, og dette vil (og bør) i tilfælde af udbrud med RVF reducere menneskers opholdstid udendørs i denne periode. Et udbrud vil med stor sandsynlighed også påvirke turismen negativt i sommerperioden og helt hen i oktober.

## 7. Handelsmæssig og økonomisk betydning

RVF udgør handelsmæssige hindringer både for eksport og for import:

Eksport fra Danmark. Virus dør i kødet under modning og anses derfor ikke for at udgøre en risiko for forbrugeren, men i praksis vil kød fra RVF-ramte områder formodentlig være meget vanskeligt at afsætte. Saudiarabiske data indikerer, at mennesker kan smittes ved kontakt med upasteuriseret mælk (Gernes, 2004).

Når en hunmyg er inficeret, overføres virus til myggenes æg. De voksne Aedes myg dør om vinteren eller i tørre perioder, men æggene overlever i flere år. Æggene ligger blot i dvale og venter på at blive oversvømmet. Der altid er en risiko for, at regnvejr vil klække overlevende æg med virus og således medføre ny transmission senere. Nogle æg er lagt i områder, der kun oversvømmes i særligt våde forår. Det kan derfor tage lang tid før, at det kan garanteres, at infektionen er udryddet, selv om alle inficerede drøvtyggere er testet eller nedslået. Når et område først én gang er inficeret, kan det derfor være vanskeligt at friteste det for RVF. Dette kan føre til langvarige eksportforbud fra de berørte områder. Udbruddet i det sydvestlige Saudi Arabien i 2000 blev stoppet, og udbruddet bredte sig ikke til resten af landet, men de næste 10 år blev der observeret enkeltstående udbrud i området, der ellers aldrig tidligere har haft udbrud af RVF (Al-Afaleq et al., 2011). Fordi det således er vanskeligt at friteste et område for RVF, må et udbrud af RVF i Danmark derfor forventes at kunne påvirke eksporten af oksekød, mælkeprodukter og tyresæd i en væsentlig længere periode, end hvad der gælder for andre infektioner, hvor populationen af værtsdyr lettere kan fritestes efter en periode uden positive værtsdyr. Det potentielle årlige økonomiske tab for kvæginindustrien eller udgifterne til eventuel vaccination af kvæg eller vektorkontrol er ikke beregnet.

Import til Danmark. Handel med levende produktionsdyr fra Afrika udgør potentielt en risiko for introduktion af virus, særligt fordi mange afrikanske racer kan være subklinisk inficerede. Spredning af RVF til den arabiske halvø i 2000 skyldes formodentlig import af levende kvæg fra Somalia op til Hajj-højtiden i Saudi-Arabien. Der findes dog ingen legal import af levende kvæg, geder og får til Europa fra Afrika. Dog kan infektionen teoretisk brede sig op gennem landene i den østlige del af Middelhavet som det senest er set med Lumpy Skin disease. Import af vilde afrikanske subkliniske dyr til zoologiske haver og safariparker er ligeledes en risiko. Den vektorbårne infektion afrikansk hestepest blev f.eks. indslæbt til Europa (Madrid) i 1987 med transport af en subklinisk zebra fra Namibia.

## 8. Epidemiologi

RVF spredes mellem drøvtyggere og medlemmer af kamelfamilien af biologiske vektorer - typisk stikmyg i Aedes og Culex slægten. Virus kan også spredes af mekaniske vektorer - typisk stikfluer. I modsætning til smitte via biologiske vektorer kræver mekanisk spredning af virus ikke, at virus først opformerer i vektoren. Mens spredning med biologiske vektorer forudsætter temperaturer, der tillader virus at formere sig i vektoren, stiller spredning med mekaniske vektorer ingen krav til temperaturen. I praksis er sæsonen for mekaniske vektorer udendørs i Danmark dog begrænset til den varme del af sommeren ([www.myggetal.dk](http://www.myggetal.dk)). Virus er zoonotisk og kan smitte mennesker via biologiske og mekaniske vektorer, via upasteuriserede mælkeprodukter, via kontakt med friskslagtede dyr eller aerosoler fra slagtingen. Epidemier optræder typisk efter oversvømmelser, hvor der er mange myg. Virus menes at overføres transovarialt (vertikalt) fra de adulte hunmyg i Aedes slægten til myggeæggene, hvor virus overlever. Æggene fra Aedes myg kan ligge i dvale i mere end et år og klækkes først, når de oversvømmes. I Danmark overvintrer alle Aedes arter som æg, der klækkes i forårets vandhuller og pytter eller igen senere på sæsonen i våde somre. I forbindelse med skybrud og oversvømmelser klækkes æggene, og virus overlever gennem larve- og puppestadiet, og de flyvefærdige adulte myg forlader derefter vandet og kan inficere den første vært, de møder. Præcist hvordan æggene inficeres vertikalt er uklart (Lumley et al., 2017), men epidemiologiske feltdata viser, at denne mekanisme kan være meget vigtig for igangsættelse af nye

udbrud. Danske *Aedes* myg kommer frem i det tidlige forår, hvor temperaturerne normalt er for lave til, at andre vira kan udvikles i myg. Hvis vertical overførsel af RVF er fundet sted vil myggene komme frem som infektiøse for RVF-virus, uden først at have bidt en anden vært, og dermed kan spredning af RVF-virus muligvis ske langt tidligere på foråret, end de fleste andre myggebårne vira kan i det danske klima. Dette har naturligvis kun praktisk betydning årene efter det første udbrud i Danmark. Infektionsraten i vektorerne er selv under aktive udbrud for lille til, at overvågning af virus i vektorerne vil være effektivt. Under det voldsomme udbrud i Saudi-Arabien i 2000 fandtes kun virus i 0,2-0,9 procent i *Aedes arabiensis* og 0,03 – 1,4 i *Culex triteniorynchus* (Jupp et al., 2002).

Der ses vektorbåren smitte til mennesker både med biologiske vektorer i slægterne *Culex* og *Aedes* samt mekanisk transmission med blodsugende fluer (stikfluer og klæger). Den væsentligste smittekilde i hidtidige humane udbrud er dog kontakt med blod og aerosoler fra inficerede dyr under slagtning (Jouan et al., 1989). Dette kan dog forholde sig væsentligt anderledes under et eventuelt dansk udbrud, fordi slagtning af dyr i Danmark i modsætning til Afrika er helt koncentreret omkring slagterierne. I endemiske områder med begrænset rural smitte kan seroprævalencen blandt slagteriarbejdere være relativt høj - f.eks. 15% i 1970'erne i nogle områder i Sydafrika. Virus tåler ikke en pH under 6 og kan dermed ikke overleve i kødet, da pH'en falder mens kødet modnes. Derfor anses kød ikke at være en risiko for forbrugeren. Direkte smitte af RVF mellem mennesker er aldrig dokumenteret. Ligeledes er smitte til hospitalspersonale heller ikke observeret, når almindelige smittebeskyttelses-foranstaltninger har været på plads. Det er vigtigt at bemærke, at alle kendte udbrud har fundet sted i landbrugsområder (samt blandt vilde dyr), og at urbane udbrud af RVF aldrig har været rapporteret (WHO). Sammenlignet med Afrika bides mennesker i Danmark relativt sjældent af myg i forhold til hvad kvæg, får, geder og vilde hjorte gør. Dette skyldes, at langt de fleste danskere opholder sig indendørs i myggesikre boliger mange af de timer, hvor myggene stikker.

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

En overvågning af RVF-udbrud i Danmark bør fokusere på infektioner i husdyr og på importrisiko, da de fleste danskere opholder sig indendørs i myggesikre boliger mange af de timer, hvor myggene stikker. Overvågning af husdyr i Danmark kan baseres på symptomer i kvæg og får i myggesæsonen (Danmark har en løbende ugentlig overvågning af densiteten af adulte stikmyg, hvorfra myggesæsonen kan defineres). Importrisikoen kan baseres på en løbende vurdering af risikoen for import af inficerede stikmyg (med fokus på oprettelse af direkte flyforbindelser mellem Danmark og højendemiske områder, nye udbrudsområder i myggesæsonen samt på udbrud i Europa og Danmarks nabolande).

Da danske kvægracer ikke har naturlig modstandsdygtighed mod RVF, må det anses for sandsynligt, at et udbrud af RVF i Danmark vil resultere i abortstorm i kvæg og til dels i fårebesætninger (forudsat epidemien rammer fårene i deres årlige drægtighedsperiode) på et meget tidligt tidspunkt i epidemien, medmindre spredningen er meget langsom, og resulterende aborter derfor er tilsvarende spredt ud over en længere periode. En lang periode med 'silent spread' er derfor vanskelig at forestille sig i Danmark, hvis smitteniveauet er højt. Abortstorm kunne danne grundlag for en risikobaseret syndrom-overvågning baseret på blodprøver fra aborterende kvæg og til dels får i de perioder af året, hvor myggedensiteten i kombination med temperaturen tillader transmission af RVF i Danmark. En sådan risikobaseret metode, der indsnævrer risikoperioden til nogle få måneder om året, er formodentlig den mest cost-effektive metode til 'early detection' af RVF-udbrud i Danmark. Perioden for den risikobaserede overvågning kan snævreres betydeligt ind med en model for  $R_0$  within-herd spredning. Fordi Danmark har en løbende overvågning af vektordensiteter ([www.myggetal.dk](http://www.myggetal.dk)) og temperaturer (Danmarks Meteorologiske Institut), vil en  $R_0$  model for RVF med temperaturdata løbende kunne beregne i hvilke perioder, der er nok myg og varme til, at RVF vil kunne spredes i besætningerne. Det er muligt, at der i det nuværende danske klima kun er risiko for spredning i særligt varme år eller i år med ekstreme nedbørsbegivenheder f.eks. skybrud, fordi densiteten af de vigtigste RVF vektorer i Danmark er styret af nedbør og oversvømmelser. Således kan analyser af

prøver fra aborterende kvæg og får i et overvågningsprogram begrænses til mindre perioder af året eller til enkelte højrisikoor. I 2020 blev re-emerging Schmallerberg opdaget i det sydlige Jylland, fordi et forskningsprojekt aktivt screenede aborterede fostre for Schmallerberg virus samt en gruppe andre abortfremkaldende vira. Et af disse andre vira, der blev screenet for, var netop RVF (Agerholm et al., 2021). At man i praksis opdagede Schmallerberg virus på denne måde indikerer, at RVF ligeledes kan opdages ved systematisk at screene aborter i kvæg, uden at der behøver være tale om en egentlig abortstorm.

## 10. Diagnostik

Humant: I mennesker varierer symptomer betydeligt, og en klinisk diagnose er sjældent mulig. IgM baseret ELISA foretrækkes til hurtig (early) serologisk diagnostik af RVF sammen med RT-PCR. Andre afrikanske phlebovira (som alle på nær RVF er sandfluebårne) kan kryds reagere med RVF antistoffer, men det har næppe praktisk betydning i Danmark, fordi sandfluer ikke findes her. Ved diagnostik skal man være opmærksom på, at laboratorieinfektioner ofte forekommer, og personale derfor bør være RVF vaccineret. Der findes en inaktiveret vaccine netop til vaccination af veterinært personale og personale i laboratorier, men denne er ikke godkendt og er ikke kommercielt tilgængelig (WHO).

Veterinært: I dyr kan abortstorm og mortalitet i unge dyr være et tegn på RVF-udbrud. Differentialdiagnose inkluderer en lang række andre infektioner og forgiftninger (f.eks. brucellose, Bluetongue, enterotoksæmi, Bovine Ephemeral Feber, forskellige giftige planter i foderet, bakteriel sepsis, Peste des petits ruminants, miltbrand og Schmallerberg virus) (Mansfield et al., 2015). Til serologisk diagnostik findes en række ELISA og andre antistofbaserede tests sammen med RT-PCR. Virus-neutralisationstest anset for at være 'gold standard' blandt de serologiske tests.

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

Risikoen for introduktion af virus til Europa er blandt andet søgt kvantificeret i en EFSA-rapport fra 2020 (Tabel 4.4.1., Van Bortel et al., 2020). Det vurderes her, at risikoen alene udgøres af adulte myg, mens æg og larver ikke spiller nogen praktisk rolle. Endemiske områder er for nuværende så langt fra Europa, at myg ikke anses for at kunne flyve eller bæres med vinden til Europa. Der er ikke lastvognstransport mellem afrikanske lande og Europa, og inficerede adulte myg kan derfor kun introduceres via fly og skibstransport. Levende inficerede adulte myg er en risiko for introduktion i lande, der har direkte flyforbindelser med endemiske områder. I perioden 2010-11 blev udvalgte flykabiner undersøgt for myg efter landing i Amsterdam Schiphol. Af de undersøgte fly ankom 21 direkte fra afrikanske lufthavne. Ti af de 21 afrikanske flyankomster transporterede tilsammen 14 levende myg (0,6 myg per flyankomst fra Afrika) fordelt på de tre myggearter, *Culex quinquefasciatus*, *Culex antennatus* og *Aedes mcintoshi*, der alle tre er effektive RVF-vektorer (Scholte et al., 2014). Det er veldokumenteret, at myg indslæbt med fly udgør en reel risiko for, at forskellige agens kan overføres til nye værter i modtagerlandet. Der rapporteres f.eks. jævnligt tilfælde af "airport malaria" i Europa, hvor mennesker, der arbejder i eller bor nær internationale lufthavne, smittes af malariamyg, der er indslæbt fra endemiske områder. Antallet af rapporterede tilfælde af "airport malaria" i perioden 1969-99 er opgjort til 83 patienter i Europa alene (Gratz et al., 2000).

**Tabel 1.** Af de 39 arter der er beskrevet af EFSA som potentielle vektorer for RVF, er tre arter almindeligt forekommende i Danmark. Rankordningen her er baseret på risikoen for introduktion via fly eller skibscontainer ud af Afrika (*Cx. pipiens* har således den ottende højeste risiko). Tabellen er baseret på EFSA rapport 2020 (Van Bortel et al., 2020).

Rank ordnet risiko for transport ud af Afrika (fly og skib)	Art (stikmyg)	Virus isoleret fra vilde myg	Myg inficeret eksperimentelt	Eksperimentel transmission	Eksperimentel mekanisk transmission
8	<i>Culex pipiens</i>	X		X	X
21	<i>Aedes vexans</i>	X		X	
33	<i>Aedes caspius</i>		X		

Baseret på luft- og skibstrafik er Danmark vurderet til at have en meget lav risiko (under 0,1%) for introduktion af levende myg med RVF-virus (Van Bortel et al., 2020). I modsætning hertil er lande som Holland, Frankrig, Tyskland og Italien vurderet til at have en årlig risiko på omkring 50%, mens lande som Spanien, Polen, Belgien og Østrig er vurderet til at have en årlig risiko på omkring 20%. En direkte introduktion til Danmark fra et endemisk område er således meget lidt sandsynlig. Et udbrud i et andet europæisk land vil imidlertid kunne spredes til Danmark via lokale vektorer, handel med dyr, fly, landtransport eller skibstrafik. Da introduktion fra endemiske områder i praksis drives af lufttrafikken (skibstransport spiller kun en lille rolle for spredning af RVF), kan dette billede ændres, såfremt der oprettes direkte flyforbindelser mellem Danmark og afrikanske risikolande. Kastrup lufthavn ligger meget tæt på strandenge, hvor de to vektorarter *Aedes vexans* og *Aedes caspius* er talrige og ligger få kilometer fra Vestamager, hvor begge disse arter er særdeles talrige, og hvor der er græssende kvæg. Ydermere er nilfebermyggen *Culex modestus* også talrig på Vestamager (som et af de meget få steder i Danmark). Denne myg bider i modsætning til Danmarks tre andre arter af *Culex* myg gerne pattedyr som mennesker og kvæg. Netop *Culex* myg regnes som de væsentligste zoonotiske vektorer i forbindelse med RVF-udbrud i områder, hvor *Culex* myg gerne bider pattedyr (gælder Afrika men også aktuelt i det sydlige Europa). Det vides ikke om nilfebermyggen kan være vektor for RVF, det må dog anses for sandsynligt, da det er en *Culex*-art. Myggefaunaen omkring Billund lufthavn er ikke kendt, men *Aedes vexans* og *Aedes caspius* er næppe talrige her.

Import af levende subkliniske vilde drøvtyggere fra Afrika eller kameler fra Mellemøsten og Nordafrika til zoologiske haver og anden rekreativ- eller hobby-relateret anvendelse udgør en potentiel risiko for introduktion af RVF til Danmark.

Der findes i Danmark ingen vaccinationsstrategier, der tager højde for, at RVF er en vektorbåren infektion, der spredes aktivt af flyvende insekter. Smittepotentialet i Danmark er ikke kvantificeret, og det er smittepotentialet, der afgør, hvor høj vaccinationsgraden skal være for at forhindre udbrud. Der findes på nuværende tidspunkt ingen kontrol eller bekæmpelse af myg i Danmark, og ingen institutioner eller firmaer i Danmark har ekspertise eller udstyr til at kunne udføre en sådan forebyggende vektorkontrol, hvis et udbrud nærmer sig Danmark. Netop *Aedes* myg kan dog bekæmpes forebyggende, og andre EU-lande har aktive bekæmpelsesprogrammer til at forebygge og kontrollere *Aedes*-myg, der yngler i oversvømmede områder. Dette gælder f.eks. både Tyskland og Sverige, hvor myggene i begge lande kontrolleres i områder, hvor de udgør en plage for mennesker. Bekæmpelse er primært for at forebygge human myggeplage og er rettet mod myggelarverne. Typisk anvendes det biologiske pesticid *Bacillus thuringiensis* (Bt) i vandsamlinger, hvor myggene yngler. Bt anses for at være meget miljøvenligt i forhold til kemiske pesticider.

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

I Danmark falder bekæmpelse af RVF ind under bekendtgørelsen BEK nr 140 af 06/03/2003. Der oprettes en beskyttelseszone med en radius på 3 km omkring hver smittet bedrift og en overvågningszone med en radius på mindst 10 km omkring hver smittet bedrift. Tidligere erfaringer med de to insektbårne infektioner Bluetongue virus serotype 8 samt Schmallenberg virus i Nordeuropa antyder dog, at disse zone-størrelser næppe vil være en effektiv hindring af smitte fra drøvtyggere til andre drøvtyggere og mennesker. RVF er vektorbåren, og epidemien kan derfor generelt være vanskelig at kontrollere med zoner og flytningsforbud (stand still), da vektorernes bevægelser ikke kan kontrolleres.

Bekæmpelse af adulte myg sker i Europa normalt kun i forbindelse med pludseligt opståede sygdomsudbrud f.eks. af dengue feber. Denne bekæmpelse finder sted i urbane områder, og der anvendes potente kemiske pesticider. Bekæmpelse af adulte myg i rurale omgivelser i forbindelse med udbrud af RVF vil være vanskelig, og ekspertisen findes ikke i Danmark.

Der er udviklet flere kvantitative transmissionsmodeller for RVF-smitte, men de fleste er udviklet med fokus på tropiske områder og er næppe egnede til at simulere spredning i Nordeuropa. En Hollands mekanistisk model, der både tager højde for daglige temperaturer og hollandske data for sæsonvariation i *Culex pipiens* og *Aedes vexans*, fandt imidlertid, at RVF kunne give udbrud i Holland og desuden kunne overvintre (Fischer et al., 2013). Modellen er deterministisk og er ikke udviklet til at teste kontrolmetoder - f.eks. nedslåning eller udbruds-vaccinationsstrategier. Modellering af RVF er meget kompleks, da smitten spredes med meget forskellige vektorer og kan overvintre i myggeæg. Der er formodentlig tilstrækkeligt med parameterestimater til, at man vil kunne udvikle en simuleringsmodel, der vil kunne give meningsfulde analyser af effekten af kontrolindsatser under et udbrud i Danmark, hvis man prioriterer ressourcerne til dette.

Transovarial overførsel af virus i *Aedes* vektorer betyder, at myggeæggene kan smittes med virus. *Aedes* æg overlever mange år og klækkes først, når de på et tidspunkt oversvømmes. Når først et område er ramt af RVF, vil der være en risiko for, at der er levende virus i *Aedes* æg, der blot ligger og venter på at blive oversvømmet efter vinteren, og derfor vil der i mange år efter et RVF-udbrud være risiko for et nyt udbrud.

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

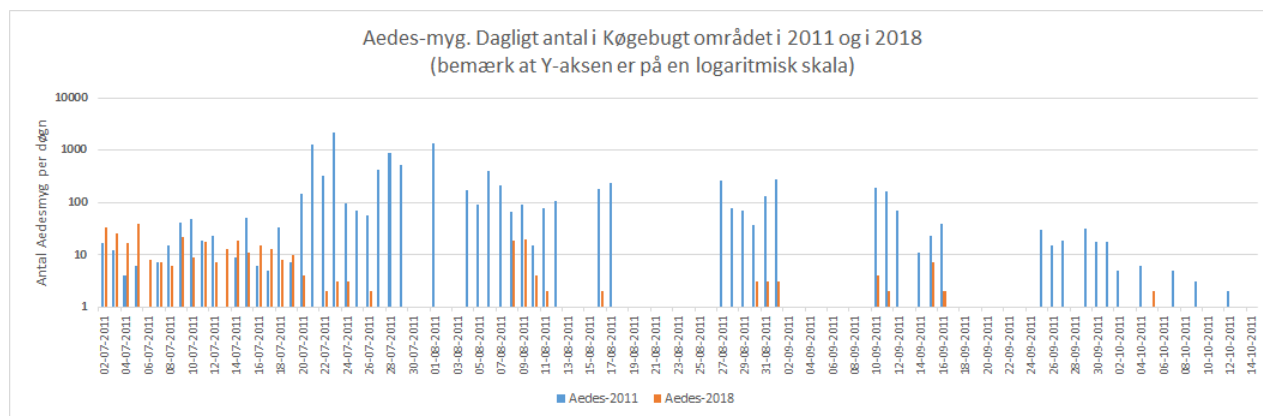
Der er udviklet en inaktiveret vaccine til humant brug. Den er dog ikke godkendt til kommerciel brug og anvendes alene til at forebygge smitte i laboratorier, der arbejder med RVF. Der findes ingen medicinsk behandling af hverken dyr eller mennesker, hvis de først er inficerede.

Det er ikke tilladt at vaccinere dyr forebyggende mod RVF i Danmark. Dog kan Fødevarestyrelsen ved udbrud af RVF påbyde vaccination af dyr, der tilhører modtagelige arter. Vaccination af kvæg kan foretages med en af to eksisterende levende vacciner begge bestående af svækkede stammer eller med en eksisterende inaktiveret vaccine. De levende vacciner har betydelige bivirkninger f.eks. aborter, men kræver kun en enkelt vaccination for at opnå beskyttende immunitet. Et forsøg med den ene levende vaccine i drægtige europæiske kvægracer medførte, at 29% af køerne aborterede. Desuden er der risiko for at en svækket vaccine, der gives til et allerede inficeret dyr, kan føre til 'reassortment' mellem gener i den patogene stamme og vaccinen og dermed skabe nye cirkulerende virus stammer, og der er indikationer af at dette muligvis er sket i et enkelt dyr i Egypten (Mansfield et al., 2015). Vaccinen bestående af den inaktiverede virus har ingen bivirkninger, men forudsætter til gengæld flere doser af vaccinen. Der er betydelig forskning i RVF-vacciner, og der er lovende nye vacciner på vej inkl. DIVA og rekombinante vacciner (Mansfield 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

RVF spredes mellem drøvtyggere af *Aedes* og *Culex* arter. Begge slægter af myg, men især *Aedes* reagerer meget hurtigt på oversvømmelser. De dannede pytter, der opstår i våde somre og særligt efter skybrud, medfører en eksplosiv vækst i antallet af *Aedes* strandengsmyg herunder *Ae. vexans* og *Ae. caspius*. Dette sås tydeligt i Danmark efter skybruddet 2. juli i 2011, hvor antallet af stikmyg på en hestefold på Amager nåede op på over 8000 myg per døgn flere dage i træk. Omvendt ophører ynglen nærmest helt i tørre somre. Dette kan ses på overvågningsdata fra en station i Greve i de to år. Antallet af myg følges ad i forårsmånederne i de to år. Efter skybruddet i 2011 ses dog en hurtig opformering af strandengsmyg i det våde landskab. Omvendt blev strandengsmyggene nærmest udryddet i den tørre sommer 2018. På de 17 fangstdage i august måned i 2018 blev der fanget 57 myg, mens der i 2011 blev fanget 3541 på de samme 17 datoer, svarende til en stigning i det potentielle kontakttal  $R_0$  på hele 62 gange. (Figur 4.4.2). Den forventede stigning i frekvensen af skybrud i et varmere klima må forventes at være en meget væsentlig faktor for ændringer i smittepotentialet i Danmark.



**Figur 2.** Strandengsmyg, som inkluderer RVF vektorerne *Aedes vexans* og *Aedes caspius*, varierer voldsomt i antal fra år til år. Data er fra en af de nationale myggeovervågningsstationer (Greve kommune) og viser densiteten af alle *Aedes*-myg i 2011, hvor Danmark blev ramt af et ekstremt skybrud 2 juli, samt i 2018, der var rekordtør og varm. Antallet af myg er vist på en logaritmisk skala, der visuelt underdriver forskellene mellem de to år.

Temperaturerne er vigtige for både udvikling af virus i myggene og for, hvor ofte myggene bider. Jo højere temperaturer jo hurtigere bliver inficerede myg infektiøse over for værten, og jo oftere bider de derefter værterne. Begge dele øger smittepotentialet. Et varmere klima med dertil hørende mere ekstrem regn vil derfor både øge antallet af vektorer og øge bideraten for hver myg og forkorte tiden, der går fra myggen bliver inficeret, til den kan inficere en ny vært. Tilsammen kan disse tre effekter dramatisk øge smittepotentialet i Danmark. De præcise smittetal for danske temperaturer og vektordensiteter er ukendte, da der ikke er lavet en transmissionsmodel for RVF i Danmark. Smitte med RVF i Danmark vil dog stadig forudsætte, at virus først introduceres til Danmark.

Danmark har ikke direkte flyforbindelser til endemiske områder i Afrika. Oprettelse af nye ruter fra f.eks. charterdestinationen Gambia i Vestafrika eller safaridestinationerne Kenya og Tanzania i Østafrika til særligt Kastrup lufthavn, der ligger i et strandengsområde med mange RFV-vektorer, vil derfor helt kunne ændre den nuværende lave risiko for introduktion af inficerede vektorer direkte til Danmark. Af de RVF-udbrud, der er rapporteret til OIE i perioden 2013-19 fra 16 lande, har seks lande haft udbrud inden for en afstand af 30 km fra en international lufthavn (maksimal flyveafstand for en stikmyg), mens 14 lande har

haft udbrud inden for en afstand af 295 km (den estimerede maksimale afstand for vindspredning af stikmyg) herunder et udbrud i Kenya (Van Bortel et al., 2020).

Infektion med RVF har historisk holdt sig til Afrika syd for Sahara. Spredning til det nordlige Egypten, den arabiske halvø og Comorerne viser dog, at virus nu er i stand til at ramme områder uden for de historisk endemiske områder. Der vurderes generelt at være en risiko for, at infektionen kan spredes over Middelhavet eller via Mellemøsten til Europa, som det f.eks. er set med den vektorbårne kvægsygdom Lumpy Skin Disease, der via Tyrkiet nåede frem til Grækenland og Bulgarien i årene 2015-16. Det er i den forbindelse vigtigt at bemærke, at RVF-seropositive dyr er rapporteret fra Tyrkiet (herunder fra den europæiske side af Bosporustrædet), Libyen, Algeriet, Tunesien og Vest-Sahara, om end selve RVF-viruset ikke er fundet (Nielsen et al., 2020).

## 15. Litteratur

- Agerholm J, Wernike K. (2021) Occurrence of malformed calves in April - May 2021 indicates an unnoticed 2020 emergence of Schmallenberg virus in Denmark. *Authorea*. October 14, 2021. DOI: [10.22541/au.163424110.09214326/v1](https://doi.org/10.22541/au.163424110.09214326/v1)
- Adel I. Al-Afaleq and Mansour F. Hussein (2011). *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 1513-1520. <http://doi.org/10.1089/vbz.2010.0245>
- Al-Afaleq AI, Hussein MF (2011) The Status of Rift Valley Fever in Animals in Saudi Arabia: A Mini Review. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* Vol. 11, No. 12. <https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0245>
- Al-Hazmi M, Ephraim Ayoola A, Abdurahman M, Banzal S, Ashraf J, El-Bushra A, Hazmi A, Abdullah M, Abbo H, Elamin A, Al-Sammani ET, Gadour M, Menon C, Hamza M, Rahim I, Hafez M, Jambavalikar M, Arishi H, Aqeel A (2003) Epidemic Rift Valley Fever in Saudi Arabia: A Clinical Study of Severe Illness in Humans, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 36, Issue 3, 1 February 2003, Pages 245–252, <https://doi.org/10.1086/345671>
- Birnberg, L, Talavera S, Aranda C *et al.* (2019) Field-captured *Aedes vexans* (Meigen, 1830) is a competent vector for Rift Valley fever phlebovirus in Europe. *Parasites Vectors* 12, 484 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3728-9>
- Brustolin M, Talavera S, Nuñez A, Santamaria C, Rivas R, Pujol N, Valle M, Verdún M, Brun A, Pagès N, Busquets N (2017) Rift Valley fever virus and European mosquitoes: vector competence of *Culex pipiens* and *Stegomyia albopicta* (= *Aedes albopictus*). *Med Vet Entomol*, 31: 365–372. <https://doi.org/10.1111/mve.12254>
- Gerdes GH (2004) Rift Valley Fever. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2004, **23** (2), 613-623. <https://doi.org/10.20506/rst.23.2.1500>
- Gratz NG, Steffen R, Cocksedge W (2000). Why aircraft disinsection? *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78 (8) p995. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/268195/PMC2560818.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Fischer, E.A., Boender, GJ., Nodelijk, G. *et al.* (2013) The transmission potential of Rift Valley fever virus among livestock in the Netherlands: a modelling study. *Vet Res* **44**, 58 (2013). <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-58>
- Jouan A, Coulibaly I, Adam F, Philippe B, Riou O, Leguenno B, Christie R, Merzoug O, Ksiazek T, Digoutte JP (1989). Analytical study of a rift valley fever epidemic, *Research in Virology*, Volume 140, 1989, Pages 175-186, [https://doi.org/10.1016/S0923-2516\(89\)80096-2](https://doi.org/10.1016/S0923-2516(89)80096-2).
- Jupp G, Kemp A, Leman GP, Grobbelaar A, Leman P., Burt FJ, Alahmed AM, Almajalli D., Alkhamees M, Swanepoel R (2002) The 2000 epidemic of Rift Valley fever in Saudi Arabia: mosquito vector studies. *Medical and Veterinary Entomology* 16, 245-252 2002. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2915.2002.00371.x>.
- Lumley S, Horton DL, Hernandez-Triana LLM, Johnson N, Fooks AR, Hewson R (2017). Rift Valley fever virus: strategies for maintenance, survival and vertical transmission in mosquitoes. *Journal of general virology* Volume 98, Issue 5. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000765>
- Mansfield KL, Banyard AC, McElhinney L, Johnson N, Horton DL, Hernández-Triana LM, Fooks AR. (2015). Rift Valley fever virus: A review of diagnosis and vaccination, and implications for emergence in Europe. *Vaccine*, Volume 33, Issue 42, 2015, Pages 5520-5531, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.020>.

- Meegan JM (1979) The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977–1978 1. Description of the epizootic and virological studies, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 73, Issue 6, 1979, Pages 618–623, [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(79\)90004-X](https://doi.org/10.1016/0035-9203(79)90004-X)
- Moutailler S, Krida G, Schaffner F, Vazeille M, Failloux AB (2008) Vector-Borne and Zoonotic Diseases. Dec 2008. 749-754. <http://doi.org/10.1089/vbz.2008.0009>
- Nielsen SS, Alvarez J, Bicout DJ, Calistri P et al. (2020), EFSA scientific opinion. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6041>.
- Scholte EJ, Ibañez-Justicia A, Stroo A, Zeeuw J, den Hartog W, Reusken C. (2014). Mosquito collections on incoming intercontinental flights at Schiphol International airport, the Netherlands, 2010-2011. *Journal of the European Mosquito Control Association*. 32. 17-21. [www.researchgate.net/publication/266911609\\_Mosquito\\_collections\\_on\\_incoming\\_intercontinental\\_flights\\_at\\_Schiphol\\_International\\_airport\\_the\\_Netherlands\\_2010-2011](http://www.researchgate.net/publication/266911609_Mosquito_collections_on_incoming_intercontinental_flights_at_Schiphol_International_airport_the_Netherlands_2010-2011)
- Van Bortel W, Petric D, Ibañez Justicia A, Wint W, Krit M, Mariën J, Vanslembrouck A, Braks M (2020) Assessment of the probability of entry of Rift Valley fever virus into the EU through active or passive movement of vectors. EFSA supporting publication 2020:EN-1801.24pp.doi:10.2903/sp.efsa.2020.EN-1801
- WHO. Rift Valley Fever Facts Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>