

Venezuelansk, Vestlig og Østlig hesteencephalitis, herunder Madariaga-virus

René Bødker

1. Zoonotisk betydning

Alle fire agens er begrænset til Syd- og Nordamerikanske. De kan føre til alvorlig sygdom og til permanente skader på nervesystemet hos mennesker. Case fatality kan være høj, og overlevende kan have følgevirkninger, der varer fra nogle uger til livsvarige samt meget alvorlige hjerneskader. Infektionen er myggebåren, og derfor er risikoen i tempererede områder begrænset til sommeren. Det er uklart om eller hvordan virus overvintrer i tempererede områder, og det er muligt at virus introduceres af trækfugle om foråret. Nogle agens er endemiske, mens andre er epidemiske og optræder i store udbrud. I udbrud af Venezuelansk hesteencephalitis (VEE) kan op til 10 % af befolkningen i det berørte område smittes. De fleste humane VEE-infektioner er dog milde, om end case fatality blandt børn med neurologiske symptomer kan være så høj som 35%, men de overlevende kommer sig fuldstændigt. Human østlig equin encephalomyelitis (EEE) er sjælden i Nordamerika, men er en alvorligere infektion med høj dødelighed og livsvarige neurologiske skader i patienter, der har udviklet hjernebetændelse. Den sydamerikanske Madariaga virus vurderes at være mildere end EEE (OIE, 2017). Human vestlig equin encephalomyelitis (WEE) er væsentlig mildere, men er omvendt mere prævalent i Nordamerika med humane seroprævalencer på 3-34% (OIE, 2017).

2. Beskrivelse af agens

VEE samt både EEE og WEE er alle Alphavirus i familien Togaviridae (OIE 2017). VEE-virus (VEEV) blev allerede isoleret fra en hest i 1938, men først sidst i 1950'erne opdagede man det zoonotiske aspekt af denne virus (Weaver et al., 2004).

Table 1. Slægtskabsforholdene indenfor hesteencephalitis vira er komplekse og må ofte justeres når nye data bliver tilgængelige. Alle vira er begrænset til den nye verden, men WEEV er nærtbeslægtet med den myggebårne Sindbis virus, der er en hyppig zoonose i Sverige.

Virus kompleks	Undertype/linje	Virus	Serotype
VEE	I	VEEV	I-AB (epidemisk)
VEE	I	VEEV	I-C (epidemisk)
VEE	I	VEEV	I-E (endemisk)
VEE	I	VEEV	I-F (endemisk)
VEE	I	Mosso das Pedras virus	
VEE	II	Everglades virus	
VEE	III	Mucambo virus	
VEE	III	Tonate virus (inkl. Bijou Bridge virus)	
VEE	IV	Pixuna virus	
VEE	V	Cabassou virus	
VEE	VI	Rio Negro virus	
EEE	1	EEEV	
EEE	2, 3 og 4	Madariaga virus	
WEE		WEEV	

VEE-viruskomplekset er opdelt i 6 undertyper (I til VI). VEEV tilhører undertype I og er opdelt i yderligere 4 serotyper. I undertype I findes de to eneste epidemiske serotyper i komplekset (I-AB og I-C) og ligeledes den endemiske I-E, der giver sygdom i heste (tabel). I undertype I findes desuden Mosso das Pedras virus med sin egen serotype. Undertype II består af Everglades virus. Undertype III består af Mucambo virus med tre serotyper samt af Tonate virus (hertil hører også Bijou Bridge virus). Undertype IV består af Pixuna virus, undertype V af Cabassou virus og undertype VI af Rio Negro virus (OIE, 2017). Nogle gange refereres der i litteraturen alene til kombinationen af undertype og serotype uden af anvende virus-navnene direkte

(dette gøres også i det følgende). De endemiske VEE-virus (VEEV) findes i Syd- og Mellemerika ind i Mexico med enkelte fund i USA, men er helt fraværende i Canada. En variant af I-E, der er patogen i heste, findes kun i Mexico. De to epidemiske I-AB og I-C findes primært i det nordlige Sydamerika, men rammer også andre dele af Sydamerika, Mellemerika og udbrud har været spredt helt op i Nordamerika. EEE findes primært i det østlige Canada og det østlige USA men med en ujævn fordeling, hvor virus er mest forekommende nær vådområder. EEE-Virus (EEEV) har fire linjer, hvoraf linje 1 er begrænset til Nordamerika, mens linje 2, 3 og 4 findes i Sydamerika. Linje 2, 3 og 4 er dog i dag klassificeret som en ny virus - Madariaga virus (OIE, 2017).

WEE-Virus (WEEV) er nært beslægtet med sindbisvirus, som er en zoonotisk myggebåren infektion, der kan give feber, udslet og ledsmerter. Sindbis er endemisk i Sverige og Finland og andre lande i Europa. WEEV findes fra det vestlige Canada til Argentina (OIE, 2017).

2.1. Vektor

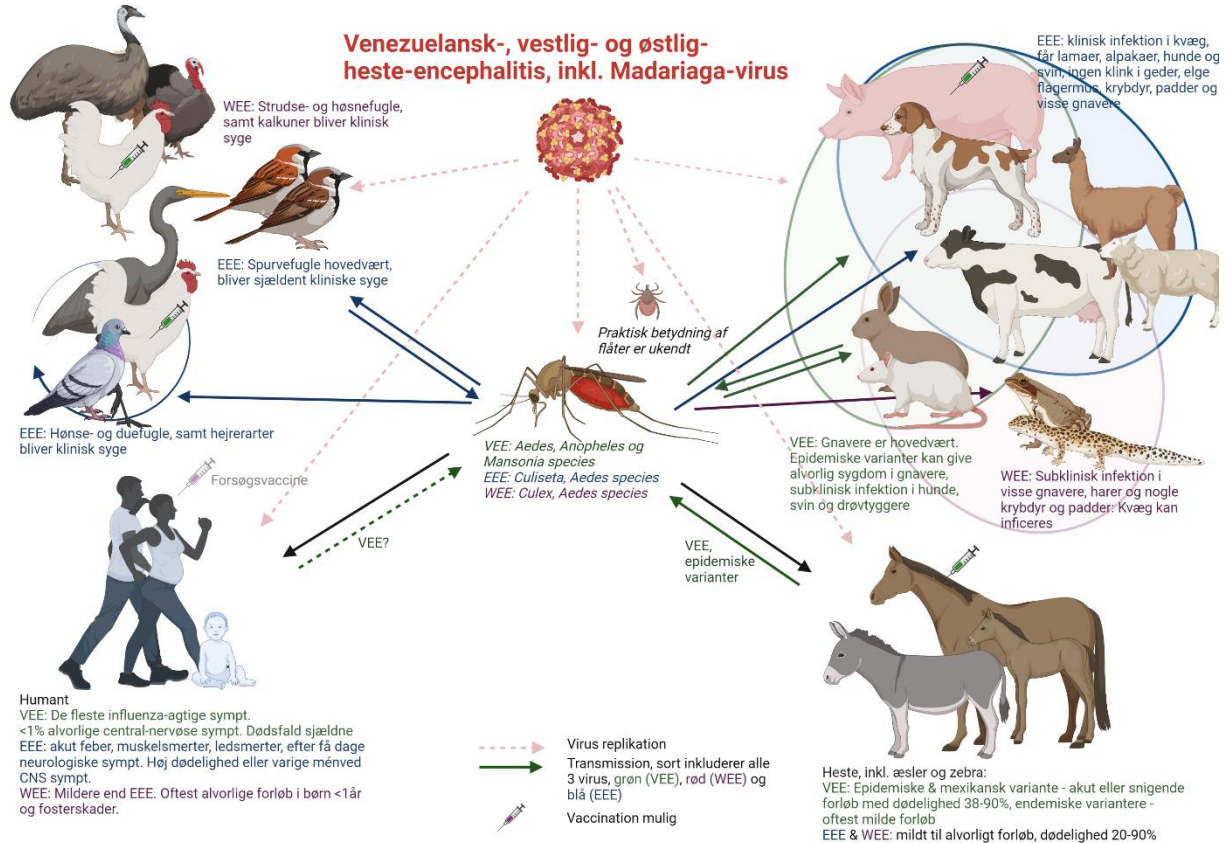
VEEV kan overføres af en lang række vektorer. Stikmyg er identificeret som biologiske vektorer i flere stikmyggeslægter; vigtigst er slægterne *Aedes*, *Anopheles* og *Mansonia*. Kvægmyg og mider er mistænkt for at kunne være mekaniske vektorer, og nogle flåtarter kan inficeres, men spiller muligvis ingen praktisk rolle i smittespredningen (OIE, 2017).

Nordamerikansk EEEV spredes primært mellem vildfugle af den ornitofile stikmyg *Culiseta melanura*, der ikke findes i Danmark, hvor andre ornitofile *Culiseta* arter dog er almindelige. *Cu. melanura* fungerer tilsyneladende også som en vigtig "bridge vektor" ved også at stikke pattedyr ind i mellem og således føre virus fra vilde fugle til mennesker og heste (OIE, 2017). Laboratorieforsøg har vist, at de i Europa invasive stikmyg *Aedes japonicus* og *Aedes albopictus* kan opformere virus og formodentlig sprede denne (Sardelid et al., 2002). Begge arter stikker gerne mennesker, og *Ae. japonicus* er i dag kun 250 km syd for den danske grænse. Et laboratorieforsøg med engelske *Ae. detritus* fandt ikke, at denne art var en realistisk vektor for VEE (Chapman et al., 2020). Nordamerikansk WEEV spredes primært af *Culex tarsalis*, der ikke findes i Danmark, hvor vi i stedet har *Cx. pipiens*, men WEEV kan også spredes af nogle *Aedes* arter f.eks. *Aedes melanimon* (OIE, 2017).

3. Human-medicinsk betydning

Der er set klinisk sygdom hos mennesker i forbindelse med både epidemiske og endemiske varianter af VEE, samt EEE (inkl. Madariaga, der dog er mindre virulent end den nordamerikanske variant) og WEE. Inkubationstiden for humane infektioner med VEE er 1-7 dage, for EEE 4-10 dage og for WEE 2-10 dage. Der er ikke forskel på humane symptomer ved sygdom forårsaget af epidemisk og endemisk VEEV. Alvorlig sygdom i mennesker ses oftere efter infektion med de epidemiske VEE-varianter I-AB og I-C. Infektionen er ofte mild startende med feber, utilpashed, stærk hovedpine, lysfølsomhed og muskelsmerter. Symptomerne kan ledsages af ondt i halsen, hoste, opkastninger og diarre. Milde til svære neurologiske symptomer ses i en lille andel af inficerede børn, i voksne over 50 år men kun i under 1% af ellers raske unge voksne. Sygdommen varer 1-2 uger med ophør af akutte symptomer efter 4-6 dage, og dødsfald er sjældne. Der kan ske smitte til foster, hvilket kan resultere i aborter eller varige neurologiske skader i barnet. Mennesker smittes af inficerede stikmyg, men der er set laboratorieinfektioner i forbindelse med uheld eller ved kontakt med aerosoler fra rede-materiale fra inficerede gnavere i bure (OIE, 2017). Infektioner med EEE begynder ofte med meget brat feber, muskelsmerter, ledsmerter og nogle gange stærke mavesmerter. Få dage efter kan der opstå neurologiske symptomer med hovedpine, nakkestivhed, patienten kan blive forvirret og desorienteret, og der kan opstå lammelser og eventuelt koma. Infektion kan nogle gange have et tofaset forløb, hvor patienten tilsyneladende kommer sig, før der opstår hjernebetændelse. Patienter, der ikke udvikler neurologiske symptomer, kommer sig normalt efter 1-2 uger, men patienter med hjernebetændelse har en høj dødelighed og alvorlige permanente hjerneskader optræder ofte i overlevende patienter (OIE, 2017).

Infektioner med VEE minder om infektioner med EEE, men er ofte mildere. Alvorlige symptomer ses oftest i børn under 1 år og er ualmindelige i ellers raske voksne. Hvis der har været hjernebetændelse, kan der være træthed og hovedpine op til 2 år efter. Spædbørn kan udvikle permanente skader på nervesystemet. VEE kan også smitte vertikalt i gravide til fosteret (OIE, 2017).



Figur 1. Venezuelansk (VEE) og både østlig og vestlig (EEE og WEE) hesteencephalitis er myggebårne infektioner, der alle har reservoir i vilde fugle eller gnavere. De kan spredes til mennesker og heste, der generelt anses for at være "dead-end" værter. Epidemisk VEE smitter dog effektivt fra heste til myg, og for denne virus er heste i praksis den eneste kilde til inficerede myg. Epidemisk VEE kan muligvis også smitte fra mennesker til myg. Epidemisk VEEV opstår spontant ved mutationer fra endemisk VEEV og uddør, når der er opbygget flokkimmunitet i hestene i et område.

4. Veterinær-medicinsk betydning (herunder afficerede dyrearter)

Selv om denne store virusgruppe generelt cirkulerer mellem fugle eller gnavere, udgør de primært et veterinært problem for heste, æsler og mulddyr.

VEE: De endemiske VEEV giver ikke sygdom i produktionsdyr eller i hunde og katte, og kun varianten I-E i Mexico er sygdomsfremkaldende i heste (inkl. æsler og zebraer). I-E har givet store udbrud i heste i Mexico, siden den blev fundet i 1990'erne (OIE, 2017). De to epidemiske varianter I-AB og I-C giver også sygdom i heste. De to epidemiske varianter kan også inficere gnavere og forårsage alvorlig sygdom hos flere arter. Selv om I-AB og I-C også kan inficere hunde, svin og flere drøvtyggere, ser det ud til, at infektionerne som oftest er subkliniske (OIE, 2017).

EEE: Spurvefugle er hovedvært for EEE, men de bliver meget sjældent klinisk syge af infektionen. Fugle uden for spurvefugle-ordenen f.eks. nogle hønsfugle-, due- og hejrearter kan dog udvikle klinisk sygdom. EEEV giver primært anledning til sygdom i heste, men der er også set klinik i kvæg og får og i lamaer og alpakaer, samt i svin og i hunde. Til gengæld er der ikke observeret symptomer i en lang række andre inficerede arter (geder, elge, flagermus, krybdyr og padder og nogle gnaverarter (OIE, 2017)). Under et

udbrud i Louisiana i 1947 omkom 12.000 heste, men forebyggende vaccinationer har i dag reduceret udbrud i heste.

WEEV giver sygdom i heste. Flere fuglearter kan også blive kliniske syge bl.a. nogle strudsefugle, kalkuner og nogle hønsfugle. Kvæg, nogle gnaverarter, harer og nogle krybdyr og padder kan inficeres, men udvikler ikke sygdom (OIE, 2017). Før vaccination var muligt kunne udbrud være omfattende. I 1937-38 bredte et udbrud i Nordamerika sig til 350.000 heste og muldyr.

5. Velfærd og sundhed for dyrene

VEEV: I heste kan infektioner med de epidemiske varianter I-AB og I-C enten resultere i milde eller ingen symptomer eller i stedet føre til alvorlig sygdom. Heste kan udvikle feber med depression, forhøjet puls, appetitløshed, diarre og kolik. Senere kan komme neurologiske symptomer. Heste kan dø bare få timer efter de første neurologiske tegn. Døden kan også indtræffe efter længere sygdom med dehydrering og vægttab. Heste kan dø uden forudgående neurologiske tegn og pludseligt. Dyr, der overlever, kan have permanente skader (OIE, 2017). Dødeligheden varierer mellem 38-90% for de epidemiske varianter. I modsætning til de epidemiske VEEV giver de endemiske VEEV som regel kun mild sygdom og uspecifikke symptomer, bortset fra den mexicanske I-E variant, der kan føre til alvorlig sygdom med hjernebetændelse og høj dødelighed (30-50% i Mexico). Andre pattedyr kan inficeres med VEEV, og der er rapporter om hunde, geder, får og kaniner, der er døde under udbrud, men det er formodentlig sjældent. I heste ses de første tegn på infektionen efter 1 til 5 dage. Neurologiske symptomer ses typisk omkring dag 5. Fugle bliver kun sjældent inficeret eller syge med VEE (OIE, 2017).

EEEV og WEEV: Infektioner med EEEV og WEEV er ens i heste men kan have et kortere forløb for EEEV's vedkommende. Som med epidemisk VEE kan nogle heste være uden symptomer eller med milde symptomer, mens andre udvikler hjernebetændelse med feber, spiseværing, depression og en lang række neurologiske symptomer. Hestene kan dø i løbet af få dage, særligt hvis infektionen er med EEEV. Dødeligheden i heste med EEE-forårsaget hjernebetændelse kan være 90%. WEE har en lavere dødelighed på 20-30% i heste med neurologiske symptomer. En stor andel af de heste, der overlever infektionen, har permanente skader. I heste er inkubationstiden for EEE og WEE 5 til 14 dage. EEEV kan også give neurologiske symptomer i andre pattedyr, og både unge hunde og pattegrise er døde af infektionen under udbrud, men også hjorte, lamaer, får og kvæg kan udvise neurologiske symptomer. EEEV- og WEEV-infektioner er asymptomatiske i flere fuglearter. Dette gælder særligt for WEEV, men der ses også alvorlig sygdom i nogle arter, f.eks. er dødeligheden høj i strudsefugle. Høns og kalkuner kan udvikle sygdom med reduceret æglægning eller død (OIE, 2017).

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

Disse virus inficerer en lang række vilde dyr, produktionsdyr, samt hobby- og kæledyr. Virus spredes med stikmyg, men der er en risiko for, at virus også kan smitte ved direkte kontakt mellem dyr, og virus kan ydermere spredes til mennesker i laboratorier. Hos gravide kan infektionerne smitte til fostre. Fostre, børn, unge og især ældre mennesker kan have høj dødelighed, og overlevende kan lide af svære skader på nervesystemet. Nogle virus optræder i store epidemier. Der er ingen godkendt vaccine til mennesker, og det kan være vanskeligt helt at beskytte sig mod myggestik, ligesom det er meget vanskeligt at bekæmpe sygdomme med reservoir i vilde fugle. Vi ved ikke, hvordan disse infektioner vil opføre sig, hvis de uheldigvis introduceres til Europa, men de har potentialet til at ramme samfundet meget bredt og udgøre et betydeligt sundhedsproblem. VEEV er desuden klassificeret som et potentielt bioterrorvåben (Weaver et al., 2009), og det er også muligt at en stor epidemi i Venezuela og Colombia i 1995 startede med et laboratorieuDSLip (Weaver et al., 2004). Omvendt er antallet af smittede mennesker i Nordamerika meget begrænset, de fleste mennesker får kun milde symptomer, og mange heste er beskyttede af forebyggende vaccinationer. Ved risiko for spredning af de to epidemiske VEE (I-AB og I-C) vil det være nødvendigt at massevaccinere heste. I tilfælde af et egentligt udbrud af epidemisk VEE vil det sandsynligvis være

nødvendigt at slå heste ned. På grund af hestes høje værdi og især deres status som hobbydyr/kæledyr vil mange borgere formodentlig opleve en beslutning om nedslåning af heste som et meget voldsomt og muligvis endda uacceptabelt indgreb.

Det er ukendt, om en introduktion af VEEV, EEEV eller WEEV til Europa vil være meget patogen for enkelte fuglearter. Dette er dog før set i Europa, hvor den nye myggebårne Usutu-virus reducerer antallet af solsorte betydeligt. Tilsvarende har introduktionen af West Nile virus til Nordamerika haft økologiske konsekvenser, da dødeligheden i nogle arter f.eks. krager har været 100%.

7. Handelsmæssig og økonomisk betydning

Da en lang række dyr fra hunde til grise og kvæg over heste kan inficeres og blive syge af disse infektioner, og fordi det er en zoonotisk infektion, er det sandsynligt, at der i starten af et udbrud kan komme et omfattende eksportforbud. Spredning af epidemisk VEEV drives af heste, og et udbrud af I-AB og I-C vil kræve hurtigt vaccination eller nedslåning af heste. Sidstnævnte løsning vil være kostbar, da der alene i Danmark er 175.000 heste (Danmarks Statistik), og mange mennesker er beskæftiget med hestehold og rideaktiviteter.

8. Epidemiologi

VEE-viruskomplekset indeholder endemiske virusvarianter med reservoir i vilde gnavere eller for nogle varianter vedkommende vilde fugle, og heste regnes for "dead-end" værter (Figur 1). Heste regnes også som "dead-end" værter for den mexicanske variant I-E, selv om denne kan resultere i alvorlig sygdom i heste. De to epidemiske varianter I-AB og I-C opformerer til gengæld i heste. I-AB og I-C er ikke fundet i perioderne mellem udbrud, og de har tilsyneladende slet ikke et vildt reservoir. En teori er, at de begge opstår som en enkelt mutation i endemiske VEEV-varianter. Mutationen ændrer toppen af spike E2 glycoproteinerne på overfladen (Brault et al., 2002). Den nye mutation får evnen til at opformerer i heste, men mister tilsyneladende evnen til at opformerer i de oprindelige reservoirværter. Mutationen forsvinder derfor igen, når udbruddet dør ud, fordi heste er det eneste epidemiologiske reservoir af betydning for disse to muterede VEEV. Dog er der målt viruskoncentrationer i mennesker og enkelte andre dyr som kvæg, svin og hunde, der burde være høje nok til at kunne inficere stikmygge-vektorerne. I mennesker ses VEEV i sekreter fra halsen, og det kan teoretisk set smitte til andre mennesker. Heste udskiller virus i kropsvæsker, og det er muligt, at heste kan smitte hinanden direkte ved kontakt, men der er ikke rapporteret kontaktsmitte fra heste til mennesker eller andre heste (OIE, 2017).

Nordamerikansk EEEV har reservoir i vilde spurvefugle, og så vidt vides kan ingen produktionsdyr inficere myg med EEEV. Den sydamerikanske EEEV (Madariaga-virus) har tilsyneladende et mere udvidet reservoir, der inkluderer mindre pattedyr. EEEV kan også spredes i kyllingeflokkene via andre blodsugende insekter end stikmyg (lus og mider). Nogle fugle udskiller virus oralt og rektalt, og virus kan findes på fjerene i høje koncentrationer. Det er også vist, at fasaner ved kontakt kan smitte hinanden oralt og uden vektorer. Heste kan kortvarigt udvikle høje koncentrationer af virus, der formodentligt kan inficere modtagelige stikmyg, men generelt anses større pattedyr for "dead-end" værter for EEEV (OIE, 2017).

WEEV har normalt reservoir i spurvefugle men er også observeret i prærieharer og kan måske overvintre i krybdyr. Større produktionsdyr og heste er med stor sikkerhed "dead-end" værter for WEE (OIE, 2017).

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

Overvågning af infektioner i vilde fugle og heste kan fungere som en "early warning" for mennesker, på samme måde som man i Europa anvender sentinel-fugle og passiv overvågning af heste som "early warning" for udbrud af zoonotisk West Nile virus (WNV). Emerging udbrud i Europa af VEE, EEE eller WEE bør kunne detekteres relativt hurtigt, hvis heste med neurologiske tegn konsekvent testes for disse infektioner. I Syd-

og Nordamerika bliver fugle kun sjældent klinisk syge, men skulle en af disse infektioner indføres til Europa, er det muligt, at nogle fugle vil blive meget syge. I så fald vil test for virus i døde vildfugle derfor kunne anvendes som "early warning". Dette er analogt med introduktionen af West Nile virus fra Afrika/Europa til Nordamerika, hvor der i nogle lokale fuglearter også forekommer høj dødelighed, eller analogt med introduktionen af Usutu-virus fra Afrika til Europa, hvor europæiske drosler har stor dødelighed og effektivt kan bruges til at detektere udbrud af Usutu. I Florida man i mange år anvendt kyllinger til serologisk sentinel-overvågning af EEE. En passiv overvågning af vildfugle i Danmark kan måske detektere en introduktion af VEEV, EEEV eller WEEV. Vi ved dog ikke, om europæiske fugle faktisk vil blive så syge, at de kan opdages og indsamles, mens vi dog er sikre på, at nogle af disse virus-varianter vil give neurologiske symptomer i heste. En passiv overvågning af neurologiske symptomer i heste synes derfor at være et oplagt første skridt. En risikobaseret tilgang til dette kunne være at fokusere på heste nær internationale lufthavne.

10. Diagnostik

VEE i heste diagnosticeres enten med serologi eller ved detektion af virus. Når heste først udviser serologiske tegn, er virus som oftest forsvundet fra blodbanen. Virus kan nogle gange isoleres fra hjernen eller bugspytkirtlen fra døde heste og identificeres til subtype med RT-PCR eller andet. Serologiske tests inkluderer virus IgM ELISA, neutralisations tests, komplementfiksering og agglunitions inhibering. Der er en række udfordringer med serologi i heste. Antistoffer udvikles hurtigt, således at parrede prøver ikke nødvendigvis vil vise en stigning i antistofkoncentrationen. Ligeledes kan der i endemiske områder være krydsreaktioner med vacciner og ikke-patogene endemiske varianter af VEEV, men dette er naturligvis ikke et problem ved et dansk udbrud af emerging VEE.

EEE og WEE i heste diagnosticeres med serologi, serum-IgM ELISA med mere. Når neurologiske symptomer sætter ind, er der sjældent virus i blodet, men virus kan isoleres fra hjernen fra døde heste. Virus-isolering lykkes sjældent med WEE.

VEE, EEE og WEE i mennesker diagnosticeres primært med serologi. Diagnosen anses for sikker, hvis der er specifik IgM i spinalvæsken, hvis der er minimum fire gange titer-stigning i parrede prøver, eller hvis der ses et skifte fra IgM til IgG, dog anses et højt antistofresultat fra en enkelt prøve ikke for sikker. Detektion af virus er vanskeligt, da det hurtigt forsvinder fra blodbanen, men WEEV og EEEV kan nogle gange detekteres i spinalvæsken, hvis der er neurologiske symptomer. Detaljerede beskrivelser af diagnostiske metoder er beskrevet af OIE (OIE, 2019).

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

Ligesom WNV i 1999 blev spredt fra den gamle til den nye Verden, er der risiko for, at virus fra den nye Verden kan spredes til den gamle. Da WNV kom til Nordamerika i 1999 spredtes det effektivt og hurtig. Man kan derfor frygte, at VEEV, EEEV eller WEEV på tilsvarende vis kan spredes i Europa, hvis de tilfældigt indføres. Der var ikke noget, der pegede på, at WNV ville blive et stort problem i Nordamerika, men ligesom gul feber og dengue historisk set og i de seneste år nu også chikungunya har udviklet sig til at blive alvorlige myggebårne infektioner i den nye Verden, kan man forestille sig en risiko for at VEE, EEE eller WEE kan udvikle sig til et væsentligt sundhedsproblem i Europa. Det er derfor vigtigt at forebygge en introduktion.

Den bedste beskyttelse af heste er forebyggende vaccination. Dette vil også beskytte mennesker i tilfælde af epidemisk VEE, hvor netop heste spiller en afgørende rolle i infektionen af nye vektorer. Det er også muligt at vaccinere nogle tamfugle for EEE (OIE, 2017). Det vigtigste er dog at forhindre introduktion af virus. Epidemisk VEEV kan introduceres med heste, der importeres fra Nordamerika eller midlertidige indrejser i forbindelse med sportsstævner. VEEV kan muligvis også introduceres af rejsende inficerede mennesker. Mennesker er normalt "dead-end"-værter for VEEV, men enkelte kan udvikle høje viruskoncentrationer (OIE, 2017) og dermed risikere at inficere myg i modtagerlandet. Dette gælder dog ikke for EEEV eller WEEV. Den største risiko udgøres formodentlig af inficerede stikmyg, der tilfældigt

indføres med international flytransport. Direkte fly fra f.eks. Florida til Kastrup lufthavn vil således kunne frigive inficerede myg nær fuglereservatet på Vestamager, hvor der er mange græsende heste i vektorperioden.

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

De to epidemiske varianter I-AB og I-C opformerer i heste, og heste er vigtige for viderespredningen til mennesker. Det er derfor vigtigt at kontrollere infektionen i af disse to varianter i heste f.eks. ved nedslåning af heste. Heste er dog "dead-end" for de øvrige virus og spiller derfor ingen rolle for menneskers sundhed. Det er vanskeligt helt at beskytte mennesker mod myg og meget vanskeligt at beskytte heste. Det er dog muligt at reducere antallet af myggestik betydeligt på både mennesker og heste med myggemidler og ved at tage dyrene på stald. I Danmark er der ikke tradition for kontrol af stikmyg. Der er derfor ikke ekspertise eller teknisk udstyr til myggebekæmpelse i forbindelse med et pludseligt opstået udbrud. Der er ingen godkendt vaccine til mennesker (bortset fra en forsøgsvaccine til udsatte, der arbejder i laboratorier). Til gengæld er det muligt at vaccinere heste under et udbrud. Forebyggende vaccination har meget effektivt reduceret incidensen i heste i Nordamerika. Kontrol af smitte ved at bekæmpe vilde fugle vil være meget vanskelig, da vi ikke på forhånd ved, hvilke arter der vil udgøre det primære reservoir givet, at virus introduceres til Danmark. "Stand still" strategier for heste er kun relevante for udbrud af epidemisk VEE. Virus spredes med stikmyg og vilde fugle, og vil være meget vanskeligt at begrænse spredningen geografisk.

VEEV kan overleve nogle timer i miljøet, og EEEV kan isoleres fra fuglefjer op til 6 dage. Det forventes, at de fleste almindelige desinfektionsmidler er virksomme (OIE, 2017)

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

Der findes ingen specifik behandling til mennesker eller dyr, der er smittede.

Der findes ikke godkendte humane vacciner, om end der findes en forsøgsvaccine mod VEEV og EEEV til laboratoriepersonale. Denne er dog ikke uden bivirkninger (OIE, 2017). Inaktiverede vacciner til heste mod EEE og WEE er sikre og giver immunitet, men skal gives årligt. Der findes også en inaktiveret vaccine til heste mod VEE. Desuden findes en række svækkede vacciner, som OIE fraråder (OIE, 2019)

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

EEE og WEE findes allerede i tempererede områder i den nye Verden helt op til Canada. Desuden har epidemisk VEE flere gange bredt sig op i Nordamerika. Spredning i Nordeuropa synes derfor ikke umiddelbart at forudsætte stigende temperaturer. Dette understreges af, at Sindbisvirus, der er nærtbeslægtet med WEE og har reservoir i vilde fugle, allerede findes i Skandinavien. Zoonotisk Sindbis er kendt som Ockelbo sygdom i Sverige og Pogosta i Finland. Her optræder Sindbis ofte i meget store zoonotiske udbrud i en 7-års cyklus i det nordlige Skandinavien i et klima, der er betydeligt køligere end det nuværende danske klima. I udbrudsår er fundet høje prævalencer (1%) af sindbisvirus i midtsvenske *Culex pipiens/torrentium* vektorer (Lundström et al, 2019), ligesom der ses Sindbis-seropositive heste i Sverige.

Virus synes også tilpasset til mange forskellige fuglearter, pattedyrarter og vektorarter, hvorfor der er en risiko for, at også nogle Europæiske værtsdyr og vektorarter kan indgå i en cyklus. Fraværet af udbrud og etablering af VEEV, WEEV og EEEV inklusiv Madariaga virus skyldes derfor muligvis blot, at virus aldrig er blevet introduceret til Europa. Denne risiko er analog med introduktion af WNV i Nordamerika så sent som 1999. Virus tilpassede sig meget hurtigt lokale vektorer og spredtes hurtigt blandt nordamerikanske fugle, der ikke havde medført immunitet mod denne nye virus (Weaver et al., 2009). Risikoen er, at VEE, EEE eller

WEE, hvis introduceret til Europa, vil kunne spredes på tilsvarende vis. En stigende samhandel mellem Europa og den nye Verden øger risikoen for, at virus introduceres til Europa med inficerede stikmyg, transport af levende heste (VEE) eller med mennesker, der undtagelsesvist ikke er "dead-end" værter for VEEV. Hvordan West Nile virus blev introduceret til New York er aldrig blevet afklaret.

VEE-udbrud har hidtil ikke ramt egentlige urbane områder, men der er en bekymring for, at VEEV kan tilpasse sig urbane myg, hvilket potentielt kunne medføre alvorlige humane udbrud, hvor mennesker er den vigtigste vært (Weaver, 2009). Hvis noget sådant skulle ske i Europa, kunne det f.eks. være urban smitte med en for få år siden introduceret stikmyg, *Aedes japonicus*, der i dag er etableret i Hannovers forstæder og mange andre steder i Europa.

15. Litteratur

- Brault AC, Powers AM, Holmes EC, Woelk CH, Weaver SC. (2002). Positively charged amino acid substitutions in the E2 envelope glycoprotein are associated with the emergence of Venezuelan equine encephalitis virus. *J Virol* 2002a;76:1718–30.
- Chapman GE, Sherlock K, Hesson JC et al. (2020). Laboratory transmission potential of British mosquitoes for equine arboviruses. *Parasites Vectors* 13, 413 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04285-x>
- ECDC (2021) Sindbis virus fact sheet. <https://www.ecdc.europa.eu/en/sindbis-fever/facts>
- Lundström JO, Hesson JC, Schäfer ML, et al. (2019). Sindbis virus polyarthritis outbreak signalled by virus prevalence in the mosquito vectors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(8):e0007702. Published 2019 Aug 29. doi:10.1371/journal.pntd.0007702
- OIE (2017). Eastern, Western and Venezuelan Equine Encephalomyelitis. Facts sheets. https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/easter_wester_venezuelan_equine_encephalomyelitis.pdf
- [OIE \(2019\) Manual Terrestrial chapter 3.5.5.](#)
- Sardelis MR, Dohm DJ, Pagac B, Andre RG, Turell MJ. (2002) Experimental transmission of eastern equine encephalitis virus by *Ochlerotatus j. japonicus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 2002 May;39(3):480-4. doi: 10.1603/0022-2585-39.3.480. PMID: 12061444.
- 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.
- Weaver SC, Reisen WK (2009). Present and future arboviral threats. *Antiviral Res.* 2010;85(2):328-345. doi:10.1016/j.antiviral.2009.10.008