



# Risikovurdering TBE (Tick-borne encephalitis, centraleuropæisk hjernebetændelse)

6. dec. 2023





## Indhold

1. Sammendrag .....	3
2. Opdrag, baggrund og formål .....	4
3. Indhold af besvarelsen .....	5
Risikospørgsmål .....	5
4. Situationsbillede .....	6
Nationalt/Regionalt .....	6
Påviste mikrofoci i Danmark .....	8
Testaktivitet for TBEV-infektion .....	8
Overvågningsaktiviteter for TBE i Danmark .....	11
Aktuel vaccinationsaktivitet .....	14
Internationalt .....	15
Afgrænsninger af risikoområder .....	15
Vaccinationsanbefalinger .....	15
Betalingsforhold .....	16
WHO's anbefalinger .....	16
5. Sygdomskaraktistik .....	17
Sygdomsagens .....	17
Smitteveje .....	17
Mikrofoci og risikoområder .....	18
Diagnostik .....	19
TBE hos børn .....	20
Behandlingsmuligheder .....	21
Vaccination .....	21
Kvaliteten af evidens .....	22
6. Risikovurdering .....	22
Estimering af sandsynligheden for introduktion .....	22
Estimering af sygdomsbelastning .....	23
Estimering af sandsynlighed for smitte og folkesundhedsmæssig konsekvens .....	23
Konklusion .....	25
7. Smitteforebyggende tiltag .....	26
8. Referencer .....	26
9. Bilag .....	30



## 1. Sammendrag

TBE (Tick-borne encephalitis, centraleuropæisk hjernebetændelse) er den alvorlige manifestation af en virus sygdom, der overføres til mennesker med flåter. Kun ca. én ud af ti til tolv af dem, som smittes med TBE-virus (TBEV) udvikler TBE. Antal påviste TBE-tilfælde med formodet smitte i Danmark har vist en stigende tendens siden 2018, herunder med påvist smitte i mulige nye risikoområder. Overordnet set anses der at være en meget lille sandsynlighed for den enkelte person for at blive smittet med TBEV i Danmark og også udvikle TBE hjernebetændelse, både på nuværende tidspunkt og de kommende fem år, selvom der forventes en stigning i antallet af patienter med TBE og en øget geografisk udbredelse. Sygdomsbelastningen for TBE-virus vurderes at være meget lav til lav for alle områder af Danmark, også i de næste 5 transmissions-sæsoner.

Der er kendte TBE risikoområder på Bornholm og i Tisvilde Hegn og omegn, men i de seneste 2-3 år er der set sporadiske eller ophobede tilfælde af TBE hos patienter fra flere nye områder, især i Nordsjælland, som derfor må opfattes som et udtryk for en vis geografisk ekspansion af smitterisikoen. Dette understøttes af undersøgelser af rådyr med antistoffer mod TBEV samt påvisning af TBEV i indsamlede flåter i udbredte områder af Danmark, inkl. Jylland og Fyn.

Testaktiviteten har været stigende i mange landsdele i løbet af de seneste 5 år, men især i Nordsjælland. Bornholm er dog fortsat den landsdel, hvor der tages flest prøver i forhold til befolkningsantallet. Diagnostikken er centraliseret på Statens Serum Institut (SSI), men flere hospitalers klinisk mikrobiologiske afdelinger (KMA'er) udfører hurtigtests til undersøgelse for TBE.

Der ses tilfælde med TBE-smitte til personer, som efter det oplyste ikke har udvist særlig risikoadfærd m.h.t. at blive bidt af flåter. TBE forekommer som få sporadiske tilfælde og det er ikke muligt nøjagtigt at identificere og afgrænse særlige risikopopulationer, men sandsynligheden for smitte vurderes størst for personer, som færdes jævnligt i kendte risikoområder og udviser risikoadfærd.

Det estimeres, at der årligt forventes at blive indlagt 5-11 patienter med TBE smittet i disse områder og samlet set 12-25 patienter årligt i hele Danmark svarende til en fortsat lav sygdomsbelastning, selv ved en fordobling ift. det nuværende niveau af TBE i Danmark. Dette er forudsat et uændret vaccinationsniveau.

SSI har kun begrænsede data om alvorlighed og sequelae for påviste TBE-tilfælde i Danmark, og kan derfor ikke vurdere evt. tab i livskvalitet for TBE-patienter som gruppe. I litteraturen angives sequelae at optræde hos 10-40 % hos voksne og børn. I praksis er alle patienter med TBE indlagt.

Børn får sjældent påvist TBE i Danmark, og får almindeligvis mildere sygdomsforløb, men sequelae i form af hukommelses- og indlæringsvanskeligheder er beskrevet fra fx Sverige, hvis barnet har haft neurologisk symptomgivende TBE.

Der påvises væsentligt færre tilfælde i Danmark end i fx Norge og Sverige. I disse lande defineres et område som værende et risikoområde ved blot ét påvist tilfælde (Norge) og ved en gennemsnitlig incidens over 5 år på mindst 1/100.000/år (Tyskland, Sverige og Finland). Aktuelt er det Bornholm og de kommuner, der udgør det nordsjællandske risikoområde, der overstiger denne grænse. SSI definerer et risikoområde som et



område med mindst to TBE-tilfælde indenfor en periode på 3 år, uafhængigt af størrelsen af populationen i området, mens et muligt risikoområde defineres som et område, hvor der har været ét tilfælde.

Vaccination mod TBE er effektiv og sikker og kan overvejes til personer, som færdes på stier i risikoområder, og jævnligt får flåter på sig, eller som færdes uden for stier i skov og krat i transmissionssæsonen fra maj til og med oktober. På grund af det lille antal tilfælde vurderer SSI, at der for personer som udviser risikoadfærd i kendte risikoområder, og derfor har den højeste sandsynlighed for smitte, vil skulle vaccineres ca. 50.000 personer for at forhindre ét tilfælde af TBE. Der er dog usikkerhed på dette estimat, som bygger på antagelser, og derfor både kan være lavere og højere.

I mulige risikoområder, hvor der kun er påvist ét tilfælde i alt, vil det antal som skal vaccineres for at forhindre ét tilfælde af TBE være endnu højere, og SSI vurderer, at risikoen for TBE er så lav, at vaccination normalt ikke vil være relevant.

Et særligt opmærksomhedspunkt for TBE har været, om børn og personale i fx skovbørnehaver burde anbefales vaccination. Der er set meget få tilfælde af TBE hos børn i Danmark på trods af, at børn hyppigt eksponeres for flåtbid. Litteraturen tyder på, at børn generelt får et mildere forløb end voksne, men at der en vis risiko for sequelae.

## 2. Opdrag, baggrund og formål

Statens Serum Institut (SSI) har den 30. august 2023 modtaget en bestilling fra Sundhedsstyrelsen (SST) på en risikovurdering af TBE i Danmark samt en vurdering af evt. behov for ændrede anbefalinger om forebyggelse af TBE.

SST's bestilling har følgende indhold:

1. En oversigt over årlige antal totale prøver for TBE i Danmark fordelt på rekvirerende hospital/region samt bekræftede tilfælde fordelt på alder og formodet smittested i fx de seneste 10 år. Kun tilfælde der vurderes lokalt erhvervet skal medtages. Herunder også, i det omfang der foreligger oplysninger herom, en beskrivelse af alvorligheden af tilfældene, sequelae mv.
2. En oversigt over aktuelle og evt. planlagte indsatser ift. overvågning af TBE hos mennesker, dyr og flåter i DK.
3. Vurdering af nuværende udbredelse af TBE inficerede flåter i Danmark og (så vidt muligt) forventet udvikling samt vurdering af risikoen for human sundhed herved.
4. På baggrund af risikovurderingen ønskes rådgivning i forhold til mulige forebyggende foranstaltninger og anbefalinger til befolkningen eller sundhedspersoner i forhold til flåter og TBE. Herunder ønskes overvejelser om evt. forebyggende tiltag til udvalgte målgrupper som fx personer bosiddende i områder med TBE-bærende flåter, besøgende i samme områder (fx motionister, sommerhusejere), børn i skovbørnehaver o.lign.
5. I muligt omfang bedes notatet inddrage erfaringer, vurderinger og anbefalinger fra andre sammenlignelige lande.



TBE har ikke været en anmeldelsespligtig sygdom i Danmark før den 1. november 2023, hvor en ny meldebekendtgørelse trådte i kraft, men SSI har løbende fulgt og rapporteret forekomsten af TBE i den danske befolkning (EPI-NYT og ECDC via Tessa). De fleste registrerede tilfælde med TBE i Danmark er smittet i andre lande (primært Sverige). Nærværende risikovurdering vil fokusere på de tilfælde, hvor smitte formodes at være sket i Danmark. SSI inddrager i risikovurderingen data fra Skåne, da det vurderes sammenligneligt med Sjælland og derfor muligvis kan bidrage til vurdering af den forventede udvikling af TBE-tilfælde i de kommende år.

Til arbejdet med indeværende risikovurdering har SSI nedsat en faglig arbejdsgruppe. Desuden er en række eksperter med kliniske erfaringer med TBE-patienter samt eksperter med viden om flåter og hjortevildt blevet konsulteret. Til brug for risikovurderingen er data fra nyere danske studier af udbredelsen af flåter og TBE-inficeret vildt i Danmark samt af serologiske studier i mennesker blevet anvendt.

### 3. Indhold af besvarelsen

Nærværende risikovurdering vil give en oversigt over de årlige antal prøver for TBEV i Danmark fordelt på landsdelsniveau, samt bekræftede tilfælde fordelt på alder og formodet smittested i de seneste 10 år. Kun tilfælde, der vurderes lokalt erhvervet, vil blive medtaget i risikovurderingen. Alvorligheden af smittetilfældene og evt. sequelae beskrives i det omfang, SSI har oplysninger om dette.

I vurderingen vil der fremgå en beskrivelse af aktuelle og planlagte indsatser ift. overvågning af TBE hos mennesker, dyr og flåter i DK samt en vurdering af den epidemiologiske udvikling i de kommende år.

På baggrund af risikovurderingen vil SSI så vidt muligt give rådgivning til fremtidige anbefalinger og forebyggende tiltag, med inddragelse af erfaringer, vurderinger og anbefalinger fra andre sammenlignelige lande.

SSI har med afsæt i Sundhedsstyrelsens bestilling formuleret nedenstående risikospørgsmål.

#### Risikospørgsmål

*Hvad er sandsynligheden for TBE-smitte fra flåter til et menneske i Danmark, der udviser risikoadfærd eller ej, i henholdsvis et kendt risikoområde, et muligt risikoområde og et ikke-risikoområde i de kommende fem transmissionssæsoner?<sup>a</sup>*

*Hvad er den forventede sygdomsbelastning i de forskellige områder afhængig af, om personer udviser risikoadfærd?*

<sup>a</sup> "TBE"-smitte forstås her som smitte med TBEV fra flåter, som giver anledning til symptomer på TBE fra centralnervesystemet.



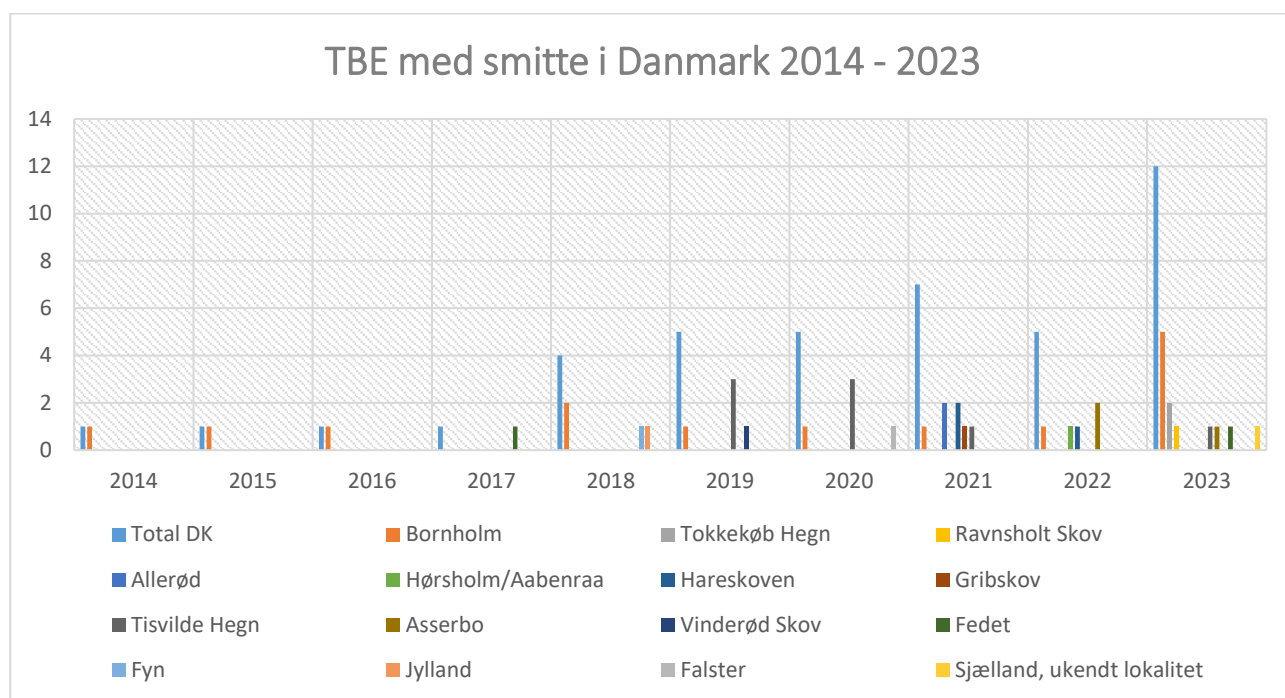
## 4. Situationsbillede

### Nationalt/Regionalt

I Danmark har TBEV været kendt endemisk forekommende på Bornholm siden 1950'erne (1). Undersøgelser fra 1958-1962 viste en seroprævalens på 1,4 % i bloddonorer og 30 % i skovarbejdere.

De seneste ti år har et stigende antal danskere udviklet TBE efter at være blevet bidt af en flåt med TBEV i Danmark, og de geografiske områder, hvor der forekommer smitte til mennesker, ser ud til at have udvidet sig, således at der fra 2017 er set smitte i en række nye områder udenfor Bornholm (Figur 1). For en samlet oversigt og beskrivelse over formodet smittested henvises til bilag 1. Der er indsamlet oplysninger om evt. indlæggelse hos patienter, men ikke uddybende oplysninger om indlæggelsen, fx behov for intensiv terapi, eller oplysninger om sequelae hos danske tilfælde. I praksis har alle patienter med påvist TBE været indlagt.

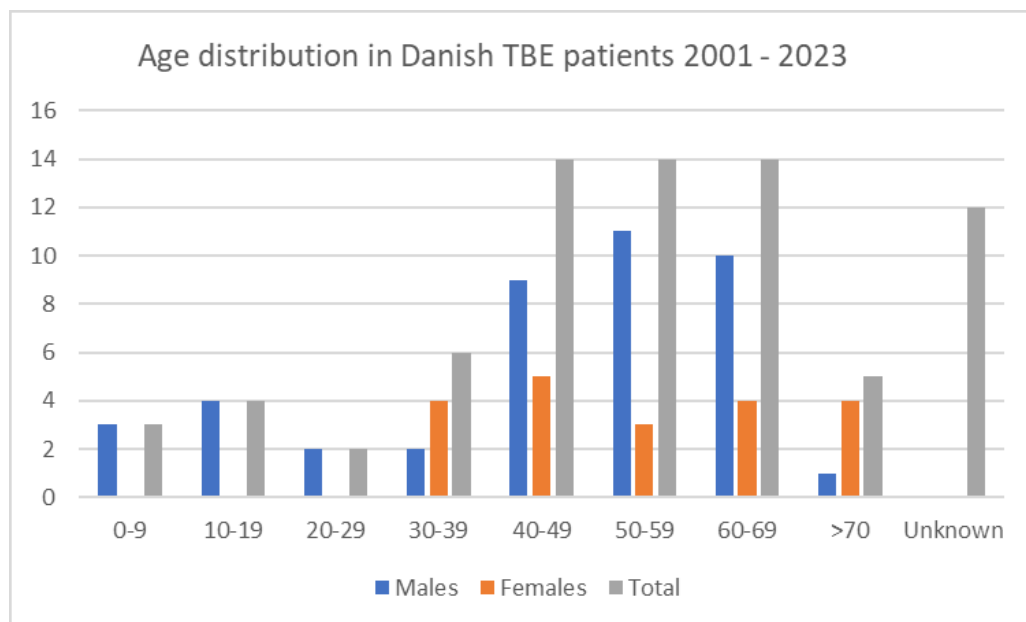
Figur 1. Den epidemiologiske udvikling af TBE i Danmark de seneste 10 år



Aldersfordelingen for påviste TBE-tilfælde i Danmark i perioden fra 2001 til 2023, for de tilfælde hvor alder og køn er kendt, er vist i Figur 2.



**Figur 2. Aldersfordeling for patienter påvist med TBE og formodet smitte i Danmark, 2001-2023**



Som det fremgår, har der været påvist meget få TBE-tilfælde blandt børn, blot tre tilfælde hos børn under 10 år og fire i aldersgruppen 10-19 år, svarende til 11,2 % af alle tilfælde med kendt alder (n=62). Der er en klar overvægt af mænd (42/62) blandt alle påviste tilfælde, dog er der flere kvinder end mænd i aldersgruppen 30-39 og > 70 år, men tallene er små.

Frem til 2017 blev der, fraset to tilfælde i Tokkekøb Hegn<sup>b</sup>, kun påvist tilfælde med formodet smittested på Bornholm, hvor der i perioden fra 2001 til 2017 blev påvist gennemsnitligt ca. 2 tilfælde årligt (spændvidde 0-8). Siden 2017 er der dog sket en stigning i TBE-tilfælde og samtidig ses en øget geografisk spredning med påvisning af adskillige tilfælde med formodet smittested uden for Bornholm (Figur 1). Se bilag 1 for en oversigt over detaljer om TBE-tilfælde i de enkelte år.

Tilfælde med formodet smitte i Danmark udgør i 2023 omkring halvdelen af alle påviste TBE-tilfælde. Langt de fleste tilfælde med formodet smitte i udlandet er smittet i Sydsverige, hvor 13 personer med fast bopæl i Danmark er påvist smittet i 2023. I forhold til den samlede sygdomsbyrde af TBE i Danmark udgør smittede i nabolandet Sverige altså en væsentlig andel.

Omvendt har SSI tilsvarende efterspurgt data fra Sverige på personer, som er påvist i Sverige men med formodet smitte i Danmark. Disse udgør kun enkelte tilfælde og bidrager derfor ikke substantielt til det samlede "smittetryk" i Danmark. Det er værd at bemærke, at der i Sverige er set en fordobling i antallet af påviste TBE-tilfælde til ca. 500 tilfælde årligt, herunder også i Skåne, gennem de seneste 10 år (2).

Der har været set en spredning til sydligere områder i Sverige. En artikel publiceret i 2023 har fundet en sammenhæng mellem luftfugtighed og forekomsten af TBE-inficerede flåter i Norge og Sverige (3), men de senere års klimaforandrings mulige indflydelse på udbredelsen af TBE er endnu kun mangelfuldt belyst og

<sup>b</sup> Der er påvist to tilfælde af TBE i Tokkekøb Hegn i hhv. 2008 og 2009.



er derfor usikre.

### Påviste mikrofoci i Danmark

Overvågningsaktiviteter i forhold til vektorer (flåter) udgør et ben i den samlede overvågning og beskrives nærmere i et efterfølgende afsnit.

TBEV-inficerede flåter optræder i små pletter betegnet mikrofoci. Områderne er svære at afgrænse og er derfor svære at finde ved såkaldt flagging, hvor et hvidt klæde trækkes hen over skovbunden/vegetationen og opsamler flåter, som derefter samles i pools og testes for tilstedeværelsen af TBEV.

I Danmark er der i de senere år identificeret en række nye mikrofoci. I 2009 identificeredes et TBEV-mikrofokus i Tokkekøb Hegn bestående af en lille græsplæne med en offentlig grill mod en sø. To personer blev indlagt i hhv. 2008 og 2009 med TBE-infektion efter flåtbid i dette område. Dette mikrofokus kunne påvises i otte år, frem til 2016, hvorefter det blev vurderet som forsvundet eftersom de indsamlede flåter over flere sæsoner blev fundet PCR-negative for TBEV (4,5).

Et TBEV-mikrofokus er ligeledes blevet identificeret i flåter ved Rubinsøen på det vestlige Bornholm (6).

Endnu et TBEV-mikrofokus på Sjælland blev identificeret i 2019 efter to indlagte TBE-tilfælde havde færdes samme sted omkring en naturlegeplads i Tisvilde Hegn i 2019 (6,7). TBEV-inficerede flåter blev identificeret på et meget begrænset areal omkring legepladsen og med en usædvanlig høj positivprocent på 10 % i de indsamlede prøveområder.

Et mikrofokus er sædvanligvis meget lille, men størrelsen der anslås, afhænger blandt andet af, hvor intensivt der samles og testes flåter i det geografiske område, man angiver. De kliniske tilfælde var i 2019 og 2020 begrænset til Tisvilde Hegn og den nærliggende Vinderød skov. I 2021 og 2022 voksede udbredelsen af kliniske TBE-tilfælde til Asserbo plantage og til nye mulige smitteområder omkring Allerød og Hareskoven. Mulige mekanismer til spredning kunne være med hjorte fra Tisvilde Hegn, via personer og deres hunde, eller inficerede trækfugle fra fx Sverige eller Norge med inficerede flåter på sig.

Siden 2019 har der årligt været 3-4 TBE-tilfælde i Tisvilde Hegn og omegn, og i 2023 har der foreløbig været otte indlagte TBE-tilfælde med formodet smitte på Sjælland: to med eksponering i Tisvilde Hegn og omegn, to i Tokkekøb Hegn, en ved søområder i Allerød, én i Ravnholt skov og to på Sydsjælland; hhv. Feddet ved Præstø/Faxe og ved Stensved. Ikke alle de otte indlagte opfylder de aktuelle kriterier for risikoadfærd<sup>c</sup>, som kunne have ført til en anbefaling om vaccination.

### Testaktivitet for TBEV-infektion

TBE mistænkes klinisk hos patienter med relevant eksposition og relevante symptomer, herunder et tofaset sygdomsforløb. Diagnosen stilles ved serologisk undersøgelse for antistoffer mod TBEV, som består af på-

---

<sup>c</sup> Definition af risikoadfærd kan ses under afsnit 5. Risikovurdering

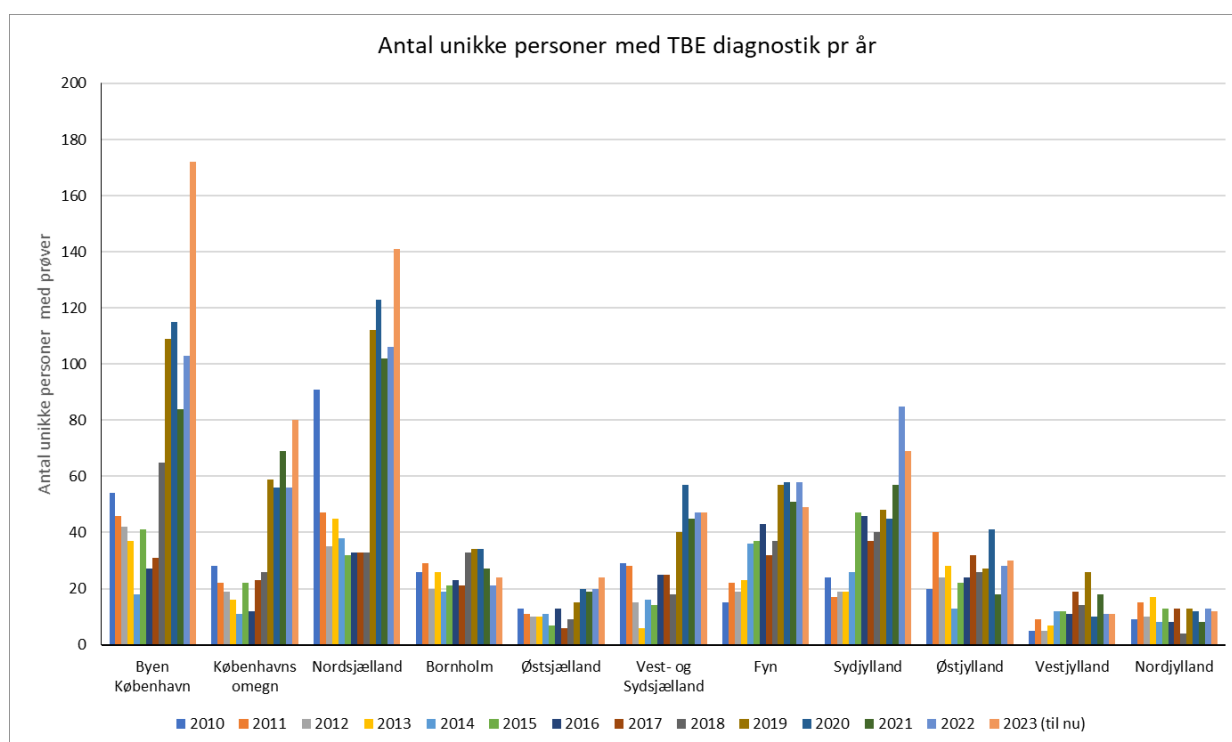




visning af høje IgM- og IgG-antistoffer i blodet eventuelt med titerstigning og/eller påvisning af IgM i cerebrospinalvæske. Diagnostik af TBEV-infektion kan også ske ved påvisning af TBEV RNA i blod, cerebrospinalvæske og urin<sup>d</sup>.

TBEV-testaktiviteten har varieret over tid. Udtræk fra den danske mikrobiologidatabase (MiBa) viser, at TBEV-testaktiviteten også varierer meget mellem landsdele, se figur 3 og figur 4. Testning kan omfatte både IgM, IgG og/eller TBEV RNA.

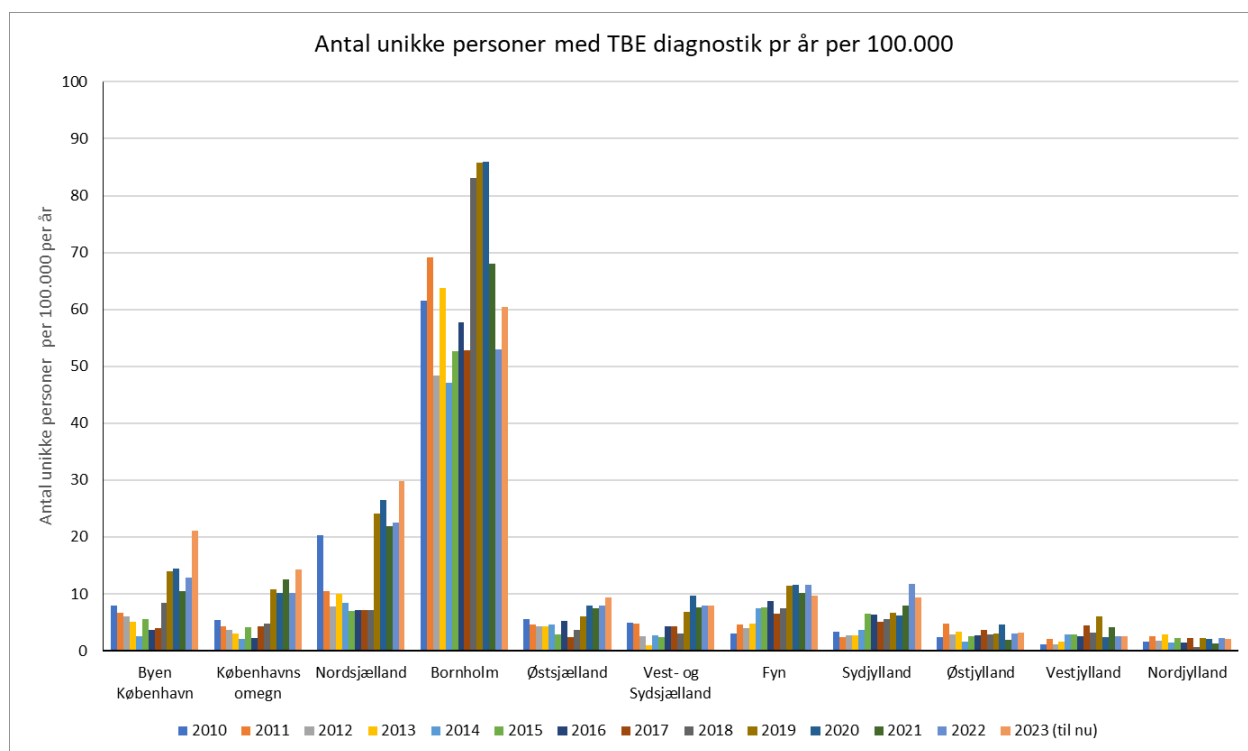
**Figur 3: Oversigt over antal unikke personer testet for TBE pr. år, fordelt på landsdele. Testning kan omfatte både IgM, IgG og/eller TBEV RNA.**



<sup>d</sup>Læs mere om diagnostik her: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/t/tbe>



**Figur 4: Oversigt over incidens af unikke personer testet for TBE pr. 100.000 population pr. år, fordelt på landsdele. Testning kan omfatte både IgM, IgG og/eller TBEV RNA.**

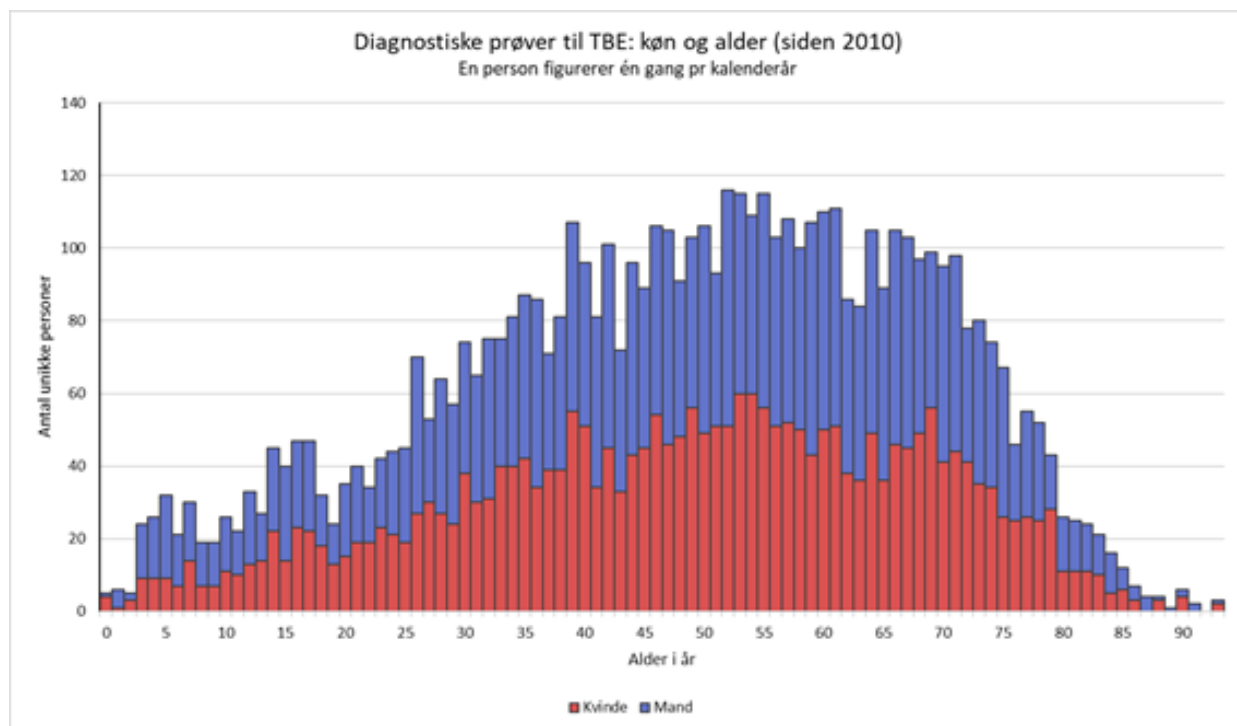


Testincidensen er højest på Bornholm, mens den er næsthøjest i landsdelen Nordsjælland, hvor den også har været kraftigt stigende i de seneste fem år. I samme periode har der været en stigende testaktivitet på resten af Sjælland samt på Fyn og i Syddjælland.

Hypigheden af prøver til påvisning af TBEV-infektion er mindre blandt børn end hos voksne, se figur 5, hvilket kunne være et udtryk for, at børn mindre hyppigt præsenterer sig med typiske symptomer, der er foreneligt med TBE.



**Figur 5. Diagnostiske prøver til TBE-diagnostik, fordelt på alder, 2010-oktober 2023. Én person optræder én gang pr. kalenderår**



### Overvågningsaktiviteter for TBE i Danmark

TBE har hidtil ikke været en anmeldelsespligtig sygdom i Danmark, men blev laboratoriemeldepligtig ved ikrafttræden af det reviderede meldesystem den 1. november 2023. TBE har dog været anmeldelsespligtig til ECDC siden 2013, og disse data indrapporteres årligt af SSI på individ-niveau.

Overvågning af TBE kan bestå af følgende tre komponenter: 1) påvisning af humane tilfælde, 2) prævalens af antistoffer hos raske mennesker og 3) overvågning i vektorer (flåter) og værtsdyr. De to førstnævnte kan ses som overvågning af smitteforekomst i den humane population, mens den sidste er en supplerende indikator for udbredelsen af TBEV i Danmark.

I Danmark er det kun overvågning af TBE-tilfælde, der gennemføres systematisk, mens forekomst i bloddonorer, værtsdyr og flåter ofte udføres i forbindelse med forskningsprojekter. Flagging for flåter udføres dog også som led i overvågningen ved konkret mistanke til et lokaliseret smittested. De tre overvågningsmetoder uddybes nedenfor.



## Overvågning i den humane population

### 1. Påvisning af humane tilfælde

SSI har indtil nu været det eneste sted, som udfører mikrobiologisk/serologisk laboratoriediagnostik for TBE. Dog anvender Rigshospitalets KMA nu en kommercielt tilgængelig hurtigtest (Rea-Scan TBE IgM), og KMA Skejby anvender en in-house PCR, men prøvemateriale sendes herfra også til TBE-testning på SSI (Afd. Virologi og & Mikrobiologisk specialdiagnostik). SSI opgør de påviste tilfælde med smitte i hhv. Danmark og udlandet i EPI-NYT med jævne mellemrum, senest i EPI-NYT 23/2023 (8). Derudover er der oprettet en overvågningsside på SSI's hjemmeside, som løbende opdateres med tal for antal påviste tilfælde i Danmark<sup>e</sup>.

Eftersom TBEV i sundhedsvæsenet næsten udelukkende påvises hos indlæggelseskrævende patienter, kunne overvågning af antistoffer hos raske mennesker i udvalgte geografiske områder give et bedre indtryk af udbredelsen af TBE.

### 2. Antistoffer hos raske mennesker (serosurvey)

Serologiske undersøgelser er indtil nu primært udført på Bornholm blandt skovarbejdere, hvor man tilbage i 1958-62 fandt en seroprævalens på 30 % i en dengang uvaccineret befolkningsgruppe (9,10). Der er dog også udført en nyere undersøgelse af jægere i Danmark, hvor man fandt en seroprævalens på 0.45 % (CI 95 % 0.05-1.6 %)<sup>f</sup>, og i år er gennemført en landsdækkende undersøgelse af (voksne) bloddonorer, hvor man fandt en seroprævalens på 0,1 %<sup>g</sup>. I begge de to sidstnævnte undersøgelser blev der korrigeret for tidligere TBE-vaccination.

## Overvågning i vektorer

Påvisning af TBE i flåter og antistoffer i sentineldyr:

Den hyppigst anvendte metode til påvisning af TBEV i flåter er ved virologisk analyse af flåter indsamlet ved såkaldt flagging, se tidligere. Ved denne metode blev der påvist et mikrofokus i Tokkekøb Hegn i 2009 (11) og et nyt mikrofokus i Tisvilde Hegn i 2019 tæt på en naturlegeplads (12). Derudover er TBEV også påvist hos flåter indsamlet på Bornholm omkring Rubinsøen (6). Metoden er ressourcekrævende og kræver ret specifik viden om sandsynligt smittested for et menneske, da man af ressourcemæssige årsager kun kan flagge i et begrænset geografisk område. Enkeltstående negative fund udelukker ikke, at der kan være en smitterisiko.

I 2023 er desuden publiceret en artikel (3), som påviser genomisk forekomst af TBEV i flåter indsamlet fra en række lokaliteter i Danmark. Metoden (pyrosequencing af kort PCR-produkt) kan dog kritiseres for at

<sup>e</sup> Link til SSI's overvågningsside for TBE: [www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/t/tbe--opgoerelser](http://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/t/tbe--opgoerelser)

<sup>f</sup> Upubliceret, Nanna Skaaarup Andersen, PhD, Speciallæge i Klinisk Mikrobiologi, SDU.

<sup>g</sup> Upubliceret, Anne-Mette Lebech, Overlæge, Rigshospitalet. Data er præsenteret på et internationalt Symposium i efteråret 2023. Se evt. link: <http://www.itpd-tickborne.com/2023/>.

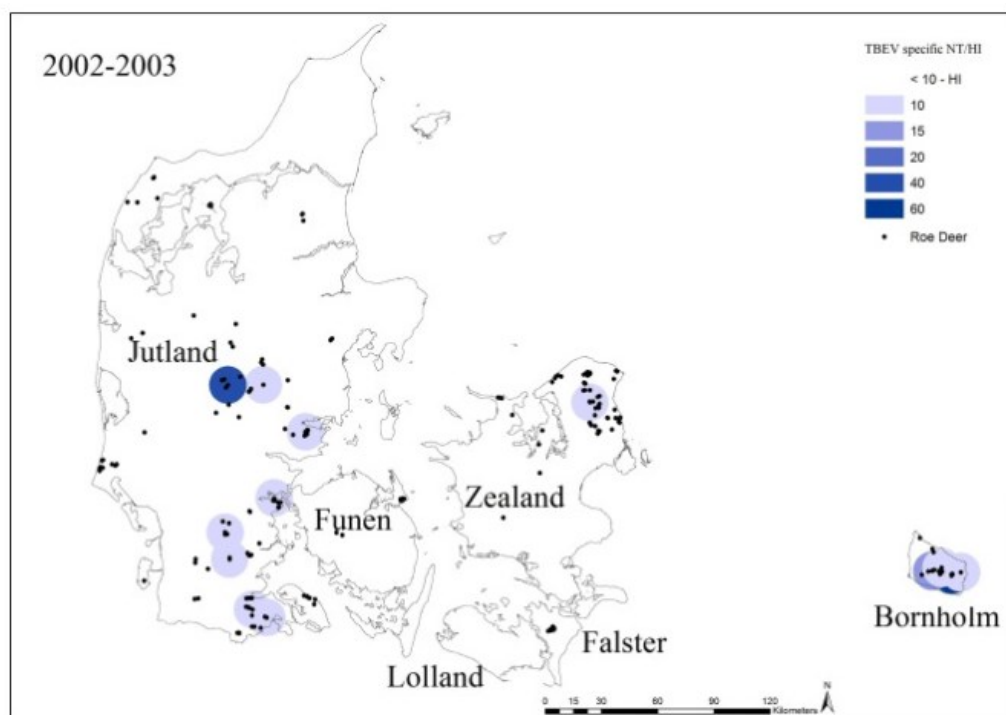


undersøge en for kort gensekvens til at være tilstrækkelig specifik for TBEV, og de indsamlede flåter bør derfor reanalyseres med helgenomsekventering, hvilket SSI har tilbudt.

På Roskilde Universitet er oprettet et flåtcener, som bl.a. har oprettet et sentinelsystem, hvor de opfordrer borgere, der får en flåt på sig, til at indsende denne i et prøverør mhp. undersøgelse for en række patogener, herunder TBEV<sup>h</sup>. Der foreligger endnu ikke resultater for påvisning af TBEV blandt de indsamlede flåter.

Rådyr er kendte bærere af flåter, og der er gennemført flere undersøgelser af udbredelsen af rådyr med antistoffer mod TBEV i Danmark, første gang tilbage i 1950'erne, hvor man ikke fandt TBE-antistoffer i rådyr uden for Bornholm (9), i 2002-2003 (13) og igen i 2013-2014 (14). Den seneste undersøgelse viste en tiltagende geografisk spredning med påvisning af antistoffer i rådyr i størstedelen af Danmark, figur 6 og 7.

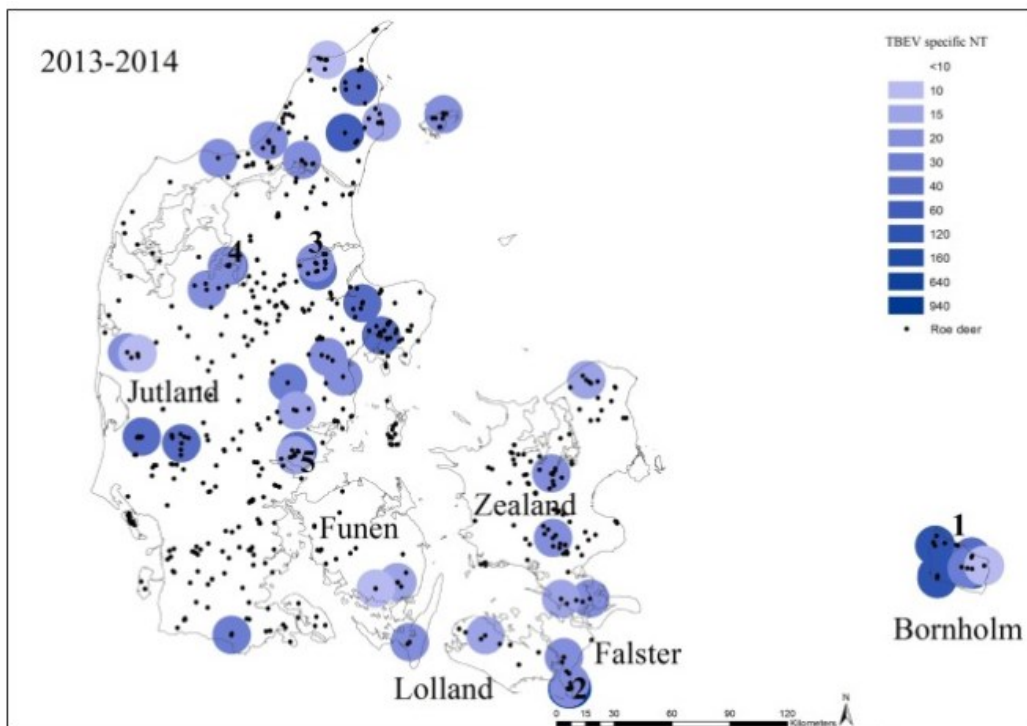
**Figur 6. Den geografiske udbredelse af rådyr med antistoffer mod TBEV, 2002-2003**



<sup>h</sup> [www.flåtinfo.dk](http://www.flåtinfo.dk)



Figur 7. Den geografiske udbredelse af rådyr med antistoffer mod TBEV, 2013-2014 la



Afhængig af den anvendte diagnostiske metode er der dog risiko for krydsreaktion med Louping ill virus, som inficerer rådyr, men ikke mennesker. Dette kan kun til dels undgås ved brug af såkaldte neutralisationsstests.

Det vil være hensigtsmæssigt med en mere systematisk overvågning af TBE og andre vektorbårne infektioner i Danmark, hvis der ønskes et mere komplet overblik over forekomsten og udviklingen i denne, både på den humane og den veterinære side. Dette vil dog kræve tilførsel af yderligere ressourcer.

#### Aktuel vaccinationsaktivitet

Vaccination mod TBE er tilgængelig ved egenbetaling og består af en vaccinationsserie med flere doser (se hovedafsnittet "Vaccination").

På basis af data fra Det Danske Vaccinationsregister ses en stigende interesse for at lade sig vaccinere (se Figur 8, bilag 2). I 2023 har knap 34.000 personer indtil videre modtaget deres første vaccination mod TBE. Det er især de 50-70-årige, der lader sig vaccinere, men derudover er en del børn i førskolealderen blevet vaccineret (se Figur 9, bilag 2). I de fleste landsdele ses en stigende vaccinationstendens. Vaccinationsincidensen har indtil 2022 ligget højest for bosiddende på Bornholm og dernæst Nordsjælland, hvorimod incidensen i 2023 ligger højere end nogensinde i Nordsjælland med ca. 2.000 vaccinerede pr. 100.000 indbyggere, efterfulgt af Københavns Omegn, København By, Bornholm og Østsjælland (se Figur 10, bilag 2).



## Internationalt

Det følgende afsnit beskriver definitioner til brug for afgrænsning af risikoområder og vaccinationsanbefalinger ved ophold i risikoområder, fordelt på risikogrupper samt betalingsforhold, i de nordiske lande samt Tyskland. Dernæst beskrives WHO's anbefalinger vedrørende TBE-vaccination.

### Afgrænsninger af risikoområder

Der findes ikke en alment accepteret definition af "risikoområder". ECDC foreslår som definition: "Any area where the chances of transmission of an arthropod-borne disease to humans are higher than nil is a risk area" (15). Nogle af begrænsningerne heri kan illustreres ved identifikation af TBEV i flåter men ingen humane tilfælde (Sydkorea), eller TBE-tilfælde uden at TBEV foci kan findes (16).

Sverige definerer en kommune som værende i forhøjet risiko for smitte (og derved TBE-risikoområde) såfremt den statistiske påviste forekomst er på ét tilfælde eller derover pr. 100.000 indbyggere, indenfor en periode på fem år siden 2005 (17).

Norge angiver et område som TBE-risikoområde, såfremt der er ét bekræftet humant tilfælde af TBE. Området defineres i form af en kommune<sup>i</sup>.

Finland angiver, at såfremt forekomsten af TBE-tilfælde er mindre end 1 tilfælde pr. 100.000 indbyggere, er der normalt ikke grundlag for TBE-vaccination (18).

Tyskland definerer et distrikt som et TBE-risikoområde, hvis antallet af rapporterede TBE-tilfælde er signifikant højere ( $p < 0,05$ ) end 1 tilfælde/100.000 indbyggere, i mindst én af de 17 femårsperioder i perioden 2002-2022 i amtet eller i amtsregionen (bestående af det pågældende distrikt plus alle tilstødende distrikter) (19).

### Vaccinationsanbefalinger

Sverige har regionale anbefalinger om TBE-vaccination af personer med fast bopæl eller sommer/fritidshus i risikoområder, samt til personer der opholder sig i skov og på mark, og som ofte bliver bidt af flåter. Personer som færdes i våd- og skovområder i Finland (især Åland), Baltikum eller Centraleuropa, som fx ornitologer og orienteringsløbere, anbefales også vaccination (20). Sverige er ved at vurdere disse anbefalinger mhp. udvikling af nationale anbefalinger og forventer at være færdige i 2024 (20).

Norge anbefaler vaccination af børn og voksne som ofte oplever at blive bidt af flåter ved kystområder i Norge, hvor der har været rapporteret om TBE-tilfælde hos mennesker. Vaccination ved udlandsrejser anbefales normalt ikke for turistrejser til endemiske områder, men kun til rejsende der skal opholde sig i skovområder (fx i forbindelse med orienteringsløb, skovarbejde, vandring eller camping) i områder hvor sygdommen er endemisk (21).

De norske myndigheder anbefaler ikke TBE-vaccine efter eksponering (dvs. flåtbid), da det ikke er sandsynligt, at én vaccinedosis efter et flåtbid kan føre til tilstrækkelig beskyttende antistofniveau før sygdommen

<sup>i</sup> Informationen stammer fra en dialog med Solveig Jore fra Folkehelseinstituttet.



bryder ud. Ligeledes anbefales vaccination ikke for personer, der har haft en bekræftet TBE-infektion, grundet langvarig immunitet som følge af infektionen.

I Finland anbefales personer, der er bosiddende i Finland, og som har en permanent bolig eller fritidsbolig i nedenstående områder, og som planlægger at tilbringe tid i naturen i mindst 4 uger i sommerperioden, at blive vaccineret i nedenstående tilfælde (18):

- Personer der opholder sig i længere tid i områder, hvor incidensen for TBE-tilfælde overstiger 15/100.000 personer.
- Personer der bor eller færdes i naturen i områder, hvor incidensen overstiger 5/100.000 personer.
- Personer, der opholder sig i naturen i mere end 4 uger i områder, hvor der har været 1-5 TBE-tilfælde pr. år.

Tyskland anbefaler TBE-vaccination til personer, der (22):

- Er bosiddende i højrisikoområder og som opholder sig meget udendørs.
- Rejsende der opholder sig i områder med risiko for TBE, hvis der er mulighed for kontakt med flåter.
- Specifikke fagpersoner, fx skovarbejdere, jægere o.lign.

## Betalingsforhold

### Sverige

Det er op til den enkelte region at bestemme, om TBE-vaccination skal være selvfinansieret. Det har ikke været muligt at finde en oversigt over, hvilke regioner der kræver egenbetaling (20).

### Norge

TBE-vaccination er selvfinansieret (23).

### Finland

Det nationale vaccinationsprogram tilbyder gratis TBE-vaccination til personer på 3 år og opefter, som er bosiddende i Finland, og som har en permanent- eller feriebolig i risikoområder, samt Ålandsøerne. Personer, der ikke tidligere er blevet vaccineret mod TBE, er berettiget til 3 gratis doser. En person, som ikke er færdigvaccineret, er berettiget til gratis booster-vaccination. Personer, der har fået de tre grundvaccinationer, er ikke berettiget til gratis booster-vaccination (24).

### Tyskland

TBE-vaccination af risikogrupper med forhøjet risiko for eksponering, infektion eller komplikationer er dækket af egen sygeforsikring (22).

## WHO's anbefalinger

I områder, hvor sygdommen er højendemisk (dvs. hvor den gennemsnitlige hyppighed af klinisk sygdom over en 5-års periode er  $\geq 5$  tilfælde/100 000 indbyggere om året), hvilket betyder, at der er en høj individuel risiko for infektion, anbefaler WHO, at vaccination tilbydes til alle aldersgrupper, herunder børn (25).





Inkludering af vaccination mod TBE i vaccinationsprogrammer på regionalt eller nationalt plan bør overvejes afhængigt af den epidemiologiske situation.

Eftersom sygdommen har en tendens til at være mere alvorlig hos personer i alderen >50-60 år, udgør denne aldersgruppe et vigtigt mål for vaccinering.

Hvor hyppigheden af sygdommen inden et evt. vaccinationsprogram er moderat eller lav (det vil sige det årlige gennemsnit i en 5-års periode er < 5/100 000) eller er begrænset til særlige geografiske placeringer eller visse udendørs aktiviteter, bør immuniseringen målrettes mod individer i persongrupper med størst risiko.

Ifølge WHO bør personer der rejser fra ikke-endemiske områder til endemiske områder tilbydes vaccination, hvis deres besøg inkluderer omfattende udendørsaktiviteter (25).

## 5. Sygdomskaraktistik

### Sygdomsagens

Tick-borne encephalitis virus (TBEV), også kaldet Centraleuropæisk hjernebetændelsesvirus, er en enkeltstretiget positiv-orienteret RNA-virus (ca. 11 kilobaser) og medlem af Flaviviridae-familien. Virus koder for et polyprotein, der kløves til 3 strukturelle proteiner (C, prM, E) og 7 non-strukturelle proteiner (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5).

Andre sygdomsfremkaldende medlemmer af flavivirus-familien er fx mygge-komplekset af flavivirus denguevirus, vestnilfebervirus, Japansk hjernebetændelsesvirus, zikavirus, gulfebervirus samt flåt-komplekset med den dyrepato gene louping ill virus, som er meget udbredt blandt hjorte i Danmark. Dette har betydning for den diagnostiske specificitet ved testning for TBEV.

En konsekvens af at TBEV er en RNA-virus i flavivirus-familien er den genetiske variation, som er typisk for disse virus. Der er således tre hoved-subtyper eller genotyper: Europæisk, Sibirisk og Far Eastern, og to yderligere genetiske linjer er beskrevet. Med helgenomsekventering og fylogeni-undersøgelser er variationen over hele TBEV-genomet dog stor nok til at følge, hvor forskellige TBEV-stammer fra (molekylær epidemiologi).

TBEV er en del af "TBEV antigen- eller sero-komplekset" kaldet "flåt-komplekset", som omfatter TBEV, Louping ill, Langat, Omsk hæmoragisk feber, Kyasanur forest disease, Powassan virus, og der ses kryds-neutralisation af antistoffer imellem dem. En konsekvens er, at seroprævalensmålinger af TBEV i fx rådyr, som kan være inficeret med TBEV og/eller Louping ill virus, er vanskelige at tolke selv ved konfirmering med neutralisations tests.

### Smitteveje

TBEV er et zoonotisk virus som kan inficere flere værter og vektorer. Dyr og mennesker kan inficeres, oftest gennem bid fra skovflåter inficerede med TBEV. Vigtigt for skovflåtternes cyklus er især mus, hvor de små flåtlarver suger blod for at blive til nymfer, og hvor nymfer suger blod for at blive til voksne flåter, samt større dyr som ræve og hjorte/rådyr, hvor voksne flåthanner og hunner suger blod for at blive kønsmodne



og blive gravide med æg. Gravide flåter har typisk ca. 2000 æg, og transovariel TBEV-smitte af disse æg forekommer. Transovariel TBEV-smitte kan være med til at forklare den særlig store forekomst af TBEV-positive flåter målt ved første etablering af et TBEV-mikrofokus ved skovlegepladsen i Tisvilde Hegn i 2019, hvor 10 % af flåterne var TBEV-positive (26). De større flåter overlever bedst på større dyr, idet mus æder de synlige større flåter, hvis de sætter sig på musene. Sådanne museår kan forekomme ved Oldenår, som forekommer hvert tredje til fjerde år, hvor træerne har særlig mange agern etc. og kan resultere i særlig mange mus og dermed flåter. Klimatiske forhold som temperaturer og fugt kan være med til at øge forekomsten af TBEV hos mus og flåter, blandt andet ved co-feeding på samme mus (27). I Nordeuropa har skovflåterne to aktivitetstoppe årligt, ét i maj-juni og ét i september-oktober (28,29).

Spredning af TBEV og TBEV-inficerede flåter sker typisk med mus i et TBE-mikrofokus, mens inficerede eller flåt-bærende ræve og hjorte/rådyr typisk spreder TBEV og TBEV-inficerede flåter over lidt større afstande. Hjorte bevæger sig typisk i en radius på op til ca. 10 km, mens fugle, fx fasaner og trækfugle, kan sprede inficerede flåter over store afstande (30).

Når mennesker og dyr smittes gennem flåtbid, begynder TBEV-overførslen fra flåtens spyt, hvor virus findes i spytkirtlerne. Flåtens spyt indeholder henholdsvis antikoagulerende, smertedæpende og immunmodulerende faktorer, og flåten alternerer mellem at spytte ind og suge blod ud. Selvom TBEV-overførslen starter straks, sker hele overførslen af virus over længere tid, og det kan derfor altid anbefales at fjerne flåten hurtigst muligt fra bidstedet for at begrænse mængden af overført virus.

Mennesker kan potentielt smittes direkte fra andre TBEV-inficerede dyr end flåter. Især TBEV-inficerede drøvtyggere som græssende køer, geder og får, kan være TBEV-inficerede, evt. asymptomatisk, og smitte mennesker gennem upasteuriserede mælkeprodukter, som mælk og ost fra upasteuriseret mælk eller bære på TBEV-inficerede flåter (31). Denne form for smitte anses dog som yderst sjælden hos danske TBE-patienter.

Hunde kan inficeres med TBEV gennem inficerede flåter. De fleste hunde udvikler ikke sygdom og er mindre modtagelige end mennesker, men kan godt få et sygdomsforløb som i mennesker. Dødeligheden er opgjort til 16-50 % af symptomatiske hunde (fx feber, symmetriske pareser, hemipareser, muskelsitren) indenfor en uge af sygdommen. Seroprævalensen blandt hunde i endemiske områder er gennemsnitlig anslået til 11,6 % (32,33), fx 2,1 % i Tyskland, 16 % i Norge, 7 % i Sverige, og 4,8-30 % i Danmark (34). TBE-inficerede flåter på hunde (eller katte) vil principielt kunne tages med hjem og udgøre en risiko for smitte til mennesker, forudsat at flåten endnu ikke har bidt sig fast og suget blod på hunden.

Diagnostik af dyr som fx hunde og heste omfatter relevant eksposition (flåtbid), neurologiske symptomer og feber, samt serologiske tests.

### Mikrofoci og risikoområder

Nogle TBEV-mikrofoci er midlertidige, mens andre har mere permanent karakter, ligesom TBE mikrofoci kan variere i størrelse (36,37).

TBEV PCR-analyse med pyrosekventering af et kun 16 bp amplificeret genområde er foretaget på flåter indsamlet (flagging) fra Danmark (og Norge og Sverige), og en uventet geografisk meget udbredt TBEV-smitte af flåter blev fundet i stort set hele Danmark (3). Da *in house* PCR/pyrosekventeringsmetoden (37) kan kriti-



seres for at analysere et kun 16 basepar stort område i E-genet, hvor TBEV gen variationerne ikke kan skelnes fra den udbredte *Louping ill* flavivirus hos rådyr, bør disse PCR-fund bekræftes ved en anden metode, helst helgenomsekventering.

Men i Danmark er det muligt, at de nypåviste mikrofoci kommer og går med års mellemrum, fordi betingelserne for deres fortsatte tilstedeværelse efter introduktion kan ændre sig fra år til år afhængig af klimatiske udsving (fugtighed og varme), floraen, bestanden af mus, ræve og rådyr samt menneskers færden.

## Diagnostik

Ifølge ECDC er diagnostik af TBE (TBE-case definition) sammensat af epidemiologiske kriterier, kliniske kriterier og laboratoriekriterier (16). Dette kunne eksempelvis være epidemiologisk relevant eksposition (fx flåtbid i kendt risikoområde); et typisk to-faset klinisk forløb og CNS-infektion; samt TBE-specifikke IgM og IgG antistoffer i blodet, TBE-specifik IgM i cerebrospinalvæske, TBE IgG intratekal-index, eller serokonversion og titerstigning i blodprøver over tid. Alternativt kan anvendes detektion af TBEV-gener (PCR, sekventeringsekventering) eller dyrkningspositivitet i kliniske prøver. Man kan ud fra case-definitionen definere mulige tilfælde, sandsynlige tilfælde og bekræftede tilfælde. I Danmark rapporteres sandsynlige og bekræftede tilfælde i SSI's opgørelser på hjemmesiden og i EPI-NYT.

De mest almindelige laboratorietests for TBE er serologiske tests (ELISA og IFA), helst i parrede blodprøver på relevante tidspunkter i infektionens forløb. TBE-specifikke IgM-antistoffer i CSF er diagnostisk, men optræder ikke altid (50 %). TBEV kan ved PCR påvises i blod, hvis der testes i sygdommens første fase, mens tilstedeværelse af virus i CSF er så kortvarig, at chancen for at finde det ved PCR er lav. TBEV kan findes i urinen flere dage efter den første fase og ind i anden fase, hvor virusudskillelsen fra inficeret hjerne/nervevæv til blod og dermed til urin er lille (38).

Tolkningen af disse laboratorietests for TBE kræver viden og forståelse for TBE-infektionens patogenese og immunologi. Fx vides TBE-antistoffer at kunne kryds reagere til en vis grad med andre flavivirus, fx ved tidligere infektioner og/eller vaccinationer, hvorfor disse oplysninger bør indhentes for tolkningen. I nogle tilfælde kan positive TBE-antistoffer bekræftes for TBEV-specificitet med neutralisationstests.

## Symptomer og alvorlighed

Infektion med TBEV forløber asymptomatisk hos ca. 75 %, og hos de resterende ca. 25 % ses symptomgivende infektion. Efter en inkubationsperiode på 7-14 dage efter flåtbiddet indtræffer typisk en første "viræmisk" (PCR positiv i blod) fase med 2-4 dages ukarakteristiske, influenzalignende symptomer som feber, træthed og hovedpine, der kan føre til indlæggelser (39). Der kan også ses symptomer fra mave-tarm-kanalen. Der er ingen symptomer fra øvre og nedre luftveje. De influenzalignende symptomer forsvinder ofte helt, inden sygdommen hos ca. 1/3-2/3 med symptomatisk TBEV-infektion (op til 83% er for nylig rapporteret fra Slovenien) progredierer sygdommen i løbet af få dage eller 1-2 uger til anden fase med symptomer fra CNS (40) af forskellig sværhedsgrad, forårsaget af lymfocytær-meningitis (43-55 %), meningo-encephalitis (36-43 %), meningo-encephalo-myelitis (8-12 %) eller meningo-encephalo-radicalitis (11 %) (40). CNS-symptomerne adskiller sig ikke fra andre virale CNS-infektioner og kan omfatte hovedpine, lys- og lydoverfølsomhed, ataksi, dysfagi, dyastesi, respirationsinsufficiens, tremor og ekstremitetspareser samt kognitive ændringer, f.eks. nedsat koncentrationsevne og hukommelse (4/2). Det vil sige, at ud af de smittede er det



kun ca. 5-10 %, der udvikler TBE (encefalitis). Omvendt vil der være 10-20 TBEV-infektioner, enten helt uden symptomer eller med "sommerinfluenza", for hver erkendt indlagte TBE-tilfælde.

Sygdommens sværhedsgrad stiger med alderen. Der er beskrevet meget få dødsfald efter infektion med TBEV-Eu, hvorimod mortaliteten er højere for nogle af de andre TBEV-subtyper (sibirisk TBEV-si og Fjernøsten TBE-fe), som dog ikke findes i Danmark.

Omkring 1/3 af patienterne med CNS-symptomer kan have sequelae i form af ensidige lammelser, høretab, tremor og/eller kognitiv dysfunktion. Disse kan vare 1-2 år eller være irreversible (41). (I det pågældende studie var medianalderen for kvinder og mænd hhv. 41 og 45 år, spredning 11-74).

Der er ikke nogen systematisk opfølgning af dette for patienter påvist med TBE i Danmark, så den reelle byrde af sequelae af TBE i Danmark er ukendt.

### TBE hos børn

TBEV kan smitte børn i alle aldre, men størstedelen forbliver asymptomatiske (42). Den europæiske variant af TBEV (TBEV-Eu) giver kun sjældent sygdom hos børn. I svenske opgørelser er omkring 2 % af patienterne under 7 år, mens 10 % er under 15 år. Der er beskrevet påvirket koncentrations- og indlæringssevne efter TBE hos børn bl.a. i Sverige (40,43).

TBE ses sjældent hos børn i Danmark. I 2014 blev påvist ét tilfælde, hvor et fem år gammelt barn fik flåtbid ved et sommerhus på Bornholm (Rø plantage). Barnet var ikke TBE-vaccineret. Barnet havde feber i 16 dage og blev indlagt med meningo-encefalitis. TBEV blev påvist ved PCR (hvilket er sjældent). Barnet kom sig helt efter to måneder.

I 2023 er også påvist et tilfælde hos en 16-årig, som menes smittet under en ferie på Bornholm. SSI har ikke oplysninger om sygdomsforløbet alvorlighed og om evt. sequelae.

Børn får oftere flåtbid end voksne. Der er cirka 5-10 gange flere tilfælde af den flåt-overførte Borreliabakterie hos børn i forhold til voksne som tegn på, at børn nok er mere eksponeret for flåter og flåt-overførte infektioner end voksne. Det foreslås derfor i internationale opgørelser, at TBE kan være underdiagnosticeret hos børn især i områder og lande med færre TBE-tilfælde (44). I de lande, som har mange TBE-tilfælde årligt (Estland, Letland, Litauen, Tyskland, Slovenien og Polen) ser de faktisk flere tilfælde hos børn, herunder også spædbørn. Jo mere de tester syge børn for TBE i fx i skadestuer, jo flere TBE-tilfælde opspores (44).

Børn i førskolealderen har oftere uspecifikke og milde symptomer og opdages ikke så nemt, og sygdomsforløbet er generelt også mildere hos børn (42,43). Selv i lande med den højeste endemiske forekomst af TBE er indlæggelseskrævende sygdom lav blandt uvaccinerede børn i den generelle befolkning (45)<sup>j</sup>. Symptomerne på TBE er vage og uklare hos børn i førskolealderen end hos voksne. Det kan spille ind, at små børn ikke kan tale og forklare så detaljeret om deres symptomer (46). Symptomer hos børn kan være først feber, træthed, mindre dynamik, utilpashed, opkastning, ondt i maven og symptomer fra øvre luftveje. Hvis TBE-sygdommen udvikles til anden fase ses rysten, svimmelhed, ændret opførsel, lammelser af fx den ene side

---

<sup>j</sup> Fx beskrives fra Letland, hvor generel vaccination anbefales, en incidens for indlæggelseskrævende TBE hos <15 årige på 8,3/100.000/år



af ansigtet eller en arm eller et ben. Med kun få kendte TBE-tilfælde i Danmark og flere andre lande, særligt blandt børn er det vanskeligt at opnå mere detaljeret viden om alvorligheden af TBE hos børn. I 2019 blev publiceret et systematisk review om TBE hos børn i Europa (42).

Udenlandske undersøgelser af de børn, der udvikler egentlig TBE-hjernebetændelse har påvist efterfølgende sequelae hos 10-40 % af børnene i form af et neurologisk udviklingsdeficit og indlærings- og koncentrationsbesvær (44). Nogle af disse mén forsvinder eller bedres muligvis inden for ét til to år. Et tysk studie af 523 voksne og børn med TBE fandt persistierende sequelae efter 18 mdr. hos 36 % af de voksne patienter, højest i aldersgruppen 18-39 år, og hos 5 % af børn (47). Jo mere alvorlig TBE, des højere forekomst af persistierende sequelae (55 %). Sequelae omfattede langvarig træthed, svaghedsfornemmelse, koncentrationsbesvær og balanceproblemer.

## Behandlingsmuligheder

Der findes ingen behandlingsmuligheder specifikt for infektion med TBEV. Behandlingen er derfor udelukkende symptomatisk.

## Vaccination

Der findes to TBE-vacciner tilgængelig i Danmark: TicoVac<sup>®</sup> (også kaldet FSME-IMMUN) fra Pfizer, og Encepur<sup>®</sup> fra Bavarian-Nordic. Begge findes i en voksen- og en børneudgave. De er begge baseret på dræbte (formalin-inaktiverede) vaccinevirus dyrket i primære kyllingefibroblastceller, men fra to ret forskellige TBEV stammer: TicoVac<sup>®</sup> er baseret på Neudörfl virusstammen, som blev isoleret i det østlige Østrig i 1971, og Encepur<sup>®</sup> er baseret på K23 virusstammen, som blev isoleret ved Karlsruhe i Tyskland i 1975 (48).

Dette kan muligvis forklare, hvorfor nogle vaccinerede er bedre beskyttet end andre, selvom niveauet af TBE-antistoffer er nogenlunde ens hos de vaccinerede. Der ses også *break-through* TBEV-infektioner trods korrekt vaccination, og især hos ældre over 60 år. Der er dog altid en vis individuel variation i antistofniveauet efter vaccination, og den virusmængde man inficeres med, varierer også, men den genetiske forskel og variation der er blandt TBEV i et geografisk område kan være større og mere betydende, end den individuelle forskel i vaccinationsrespons (48).

En nylig undersøgelse samlede 16 TBEV-varianter i et større TBE-område i den centrale del af Europa og viste, at TicoVac passede bedst med de cirkulerende TBEV Envelopes og gav bedre neutralisation end Encepur. Bedste krydsreaktion til flest TBEV-isolater blev dog opnået hos personer, der var vaccineret med begge vacciner. Det er derfor muligt, at det ville være mere optimalt at udnytte begge TBE-vacciner alternerende i et vaccinationsprogram, men der foreligger endnu ikke officielle anbefalinger om dette. Det vil derfor være ønskeligt at finde og sekvensere E-genet for også danske eller skandinaviske TBEV-isolater (48).

TBE-vaccinationsregimet består primært af 3 doser: De første 2 doser skal gives med 1-3 måneders interval. Hvis der er behov for at opnå en hurtig immunrespons, kan anden dosis gives to uger efter første dosis. Derefter gives en booster 5-12 måneder senere, normalt året efter, helst planlagt til senest april måned lige inden flåt-sæsonen. Næste booster bør gives tre år senere og derefter bør man boostes hvert femte år, hvis man er under 60 år gammel, eller hvert tredje år, hvis man er ældre end 60 år.

I Sverige anbefaler man (på baggrund af et 10-årigt retrospektivt studie og vaccinesvigt hos 1-6 %) personer over 50 år at få en ekstra dosis i den primære vaccinationsserie (fx dag 0, efter 1 måned, og så igen en 3.



dosis 2 måneder senere) (49). Dette er dog ikke en del af det godkendte produktresumé for hverken Tico-Vac eller Encepur.

I Danmark blev der i 2020 beskrevet det første tilfælde af TBE vaccinesvigt hos en 76-kvinde, formodet smittet i Tisvilde Hegn (50).

SSI vurderer, at TBE-vaccination især kan overvejes til personer, der færdes i skov og krat i TBE-risikoområder i transmissionsæsonen. Det vil typisk være fastboende eller personer med fast sommerresidens i disse områder, men også personer med særlig stor smitterisiko, der færdes jævnligt i disse TBEV risikoområder, eksempelvis skovarbejdere, jægere, orienteringsløbere, soldater, svampe- og bærplukkere, og personer, hvor skoven er det faste tilholdssted for leg, sport eller andre hobbyaktiviteter. I 2023 er der også set TBE-tilfælde blandt personer uden påviselig risikoadfærd, fx hundeluftere, som kun har gået på stier.

Hvis man tager udgangspunkt i antal smittede i kendte risikoområder i 2023 (n=7) og en risikopopulation på 408.000 personer, vil man skulle vaccinere ca. 58.000 personer for at forhindre ét tilfælde af TBE. Det skal dog understreges, at dette tal er baseret på forudsætninger som kan ændre sig, og som derfor både kan være højere eller lavere end estimeret.

### Kvaliteten af evidens

Der er sparsomt med vidensmateriale om udbredelsen af TBEV i Danmark. Eftersom der kun er få danske tilfælde med TBE-smitte årligt og kun udføres sporadisk flagging, bygger viden om udbredelsen af TBEV i Danmark på ikke-publicerede seroprævalensstudier samt vektorstudier i form af udbredelsen af antistoffer hos rådyr og en enkelt studie om udbredelsen af TBE-inficerede flåter. Udenlandske studier er inkluderet for at gøre evidensgrundlaget stærkere. Niveauet af evidens er samlet set tilfredsstillende.

## 6. Risikovurdering

### Estimering af sandsynligheden for introduktion

Siden 2018 er den årlige forekomst af patienter med påvist TBE-infektion i Danmark steget, samtidig med en øget geografisk udbredelse og nye formodede smitteområder, hvorfra der er påvist flere tilfælde. Samtidig er der sket en stigning i mere sporadiske tilfælde.

At estimere sandsynligheden for TBE-smitte/introduktion til mennesker i et bestemt geografisk område er en kompleks opgave, da smitterisikoen påvirkes af et samspil af dyrereservoirs, fugle, flåter, planter, klimatiske udsving, vejr, menneskers færden og opførsel, vaccinationer, diagnostik, underrapportering m.m., og alle disse faktorer varierer fra år til år i de forskellige geografiske områder (16).

Sandsynligheden for introduktion angiver sandsynligheden for ét tilfælde af TBE-smitte (i form af hjernebetændelse) fra flåt til menneske i den pågældende population indenfor et afgrænset geografisk område, som enten udviser risikoadfærd eller ikke; vurderingen af sandsynligheden afhænger således af både geografi og risikoadfærd. De estimerede sandsynligheder for introduktion af TBE i Danmark er baseret på ekspertvurderinger og fremgår af tabel 1.



### **Geografi:**

I nærværende risikovurdering klassificeres Danmark geografisk i tre risikoniveauer: "Risikoområde", "muligt risikoområde" og "ikke-risikoområde". Disse niveauer er nærmere defineret således:

**Risikoområde:** mindst to påviste humane tilfælde indenfor tre år og/eller påvisning af TBEV i vektorer (flåtter) i et skov- og naturområde.

**Muligt risikoområde:** skov- og naturområde med sporadiske tilfælde, dvs. højst ét påvist tilfælde indenfor samme område. Kendte risikoområder, hvor der ikke er påvist tilfælde i de seneste 3 år, vil fremover være kategoriseret som mulige risikoområder.

**Ikke-risikoområde:** Skov-og naturområde, hvor der aldrig er påvist TBE-tilfælde.

### **Adfærd:**

**Risikopopulation:** Personer der jævnligt eller i en længere periode opholder sig i et risikoområde eller i et muligt risikoområde.

**Risikoadfærd:** alle der færdes i skov- og naturområder med vildtbestand, og som får flere flåtbid, eller bevæger sig uden for stierne i transmissionssæsonen, hovedsageligt fra maj til og med oktober.

**Ikke-risikoadfærd:** alle, der ikke opfylder kriterier for risikoadfærd

## **Estimering af sygdomsbelastning**

Sygdomsbelastningen vurderes på folkesundhedsniveau. Da TBE-infektion langt overvejende diagnosticeres i relation til indlæggelseskrævende sygdom, er forekomsten af mildere TBE-infektion estimeret ud fra forekomsten af indlæggelseskrævende sygdom og den i litteraturen beskrevne indlæggelsesfrekvens for TBE-smittede. På baggrunden af udviklingen i fx Sverige samt udviklingen i Danmark indtil nu, forventes det at der vil ske en fortsat stigning i TBE-tilfælde i Danmark, og der anvendes i nedenstående vurdering et muligt scenarie med en fordobling over de kommende fem år.

Størrelsen af risikopopulationen er beregnet på baggrund af indbyggertal for kommuner i de respektive geografiske områder, hhv. kommuner der omfatter risikoområder, mulige risikoområder og ikke-risikoområder, se bilag 3. Det er ikke muligt at estimere populationen af personer, der ikke har bopæl i risikoområder, men som besøger risikoområder jævnligt eller i længere perioder, fx sommerhusejere eller turister. Til vurdering af hvor stor en del af populationen, der udviser risikoadfærd, er benyttet oplysninger fra Friluftsrådet om danskeres brug af naturen, hvor 85 % af personer angiver, at de i sommerhalvåret opholder sig i naturen mindst én gang ugentligt (51).

Estimering af den forventede sandsynlighed for TBEV-smitte de næste fem sæsoner kan ses i nedenstående tabel 1.

## **Estimering af sandsynlighed for smitte og folkesundhedsmæssig konsekvens**

Nedenstående tabel 1 viser den estimerede årlige risiko i de næste fem sæsoner i form af sandsynligheden for smitte med TBEV til mennesker samt sygdomsbelastningen for populationen ved smitte. Ved vurdering





af sygdomsbelastningen er anvendt den incidens/konsekvensmatrix, som er udarbejdet på SSI til brug for risikovurderinger. Incidenser er beregnet for de tre definerede niveauer af risikoområder på basis af de observerede tilfælde og den anslåede risikopopulation. Det er i beregningerne antaget et stabilt populations- og vaccinationsniveau.

**Tabel 1. Vurdering af sandsynlighed for smitte og konsekvens (sygdomsbelastning) ved påvisning af TBEV-smitte førende til TBE i de næste 5 transmissionssæsoner.**

Geografi	Risikoområde		Muligt risikoområde		Ikke risikoområde	
	+	-	+	-	+	-
<b>Risikoadfærd</b>	Ekstremt sandsynligt (95-99 %)	Sandsynligt til meget sandsynligt (66-95 %)	Lige så sandsynligt som ikke sandsynligt (33-66 %)	Mindre sandsynligt (10-33 %)	Mindre sandsynligt (10-33 %)	Usandsynligt til mindre sandsynligt (1-33 %)
<b>Konsekvens</b>	Lav	Lav	Lav	Meget lav - lav	Meget lav	Meget lav

For personer, der opholder sig i et risikoområde i en kommune, afhænger smitterisikoen af, om personer udviser risikoadfærd. I gruppen med risikoadfærd forventes med ekstrem høj sandsynlighed (95-99 %) smitte til mennesker, men med en lav sygdomsbelastning med mellem 5 og 11 indlæggelser årligt blandt en estimeret risikopopulation på ca. 408.000 personer (se bilag 3) i de kommende fem år. For gruppen uden risikoadfærd er det sandsynligt til meget sandsynligt (66-95 %), at der vil ske smitte til mennesker, men med lav sygdomsbelastning med mellem 2 og 4 indlæggelser årligt blandt en estimeret risikopopulation på ca. 72.000 personer (se bilag 3).

For personer, der opholder sig i et muligt risikoområde, er det lige så sandsynligt som ikke sandsynligt (33-66 %), at der vil ske smitte til personer med risikoadfærd, og mindre sandsynligt (10-33 %) at der vil ske smitte til personer uden risikoadfærd. Sygdomsbelastningen i de to grupper er henholdsvis lav og meget lav til lav svarende til 1-3 indlæggelser årligt i de næste fem år blandt en risikopopulation på i alt ca. 84.000 personer (se bilag 3).

For personer, der opholder sig i et ikke-risikoområde, er der mindre sandsynlighed (10-33 %) for smitte til personer med risikoadfærd, mens det usandsynligt til mindre sandsynligt (1-33 %), at personer uden risikoadfærd blive smittet, idet et ikke-risikoområde er defineret som et område uden kendt TBE-smitte i dag, men hvor en introduktion i løbet af de næste fem år er en mulighed, angivet med den pågældende sandsynlighed. Sygdomsbelastningen vil derfor være meget lav i begge grupper svarende til 4-7 indlæggelser for personer med risikoadfærd, hvor risikopopulationen estimeres til ca. 4,6 mio. personer og ingen indlæggelser for personer uden risikoadfærd.

### TBE hos børn

Der er i Danmark set ganske få tilfælde af indlæggelseskrævende TBE hos børn. Dette på trods af, at børn formodes eksponeret for flåter i højere grad end voksne. Evidensgrundlaget for TBE hos børn i Danmark er altså sparsomt grundet det lave antal påviste tilfælde hos børn.





I litteraturen er det sandsynliggjort, at børn og særligt de mindste børn har mildere forløb ved smitte med TBE end voksne. For de børn, der udvikler hjernebetændelse, er der dog 10-40 % risiko for sequelae, fx i form af neurologiske udviklingsdeficit og indlærings- og koncentrationsbesvær (43).

## Konklusion

Det kan konkluderes, at sandsynligheden for, at der ses tilfælde af TBE i Danmark er meget varierende afhængig af geografi, men at sygdomsbelastningen vurderes at forblive meget lav til lav i de næste fem år. Eftersom det er vanskeligt at afgrænse risikoområder geografisk, både mht. etablerede og fremtidige nye TBE mikrofoci, er det vanskeligt nærmere at identificere en risikopopulation, hvor "number needed to vaccinate, NNV" er på et niveau tilsvarende andre anbefalede vacciner i Danmark, som indgår i et risikobaseret vaccinationsprogram. Selv i de områder med den største formodede risiko vil det som tidligere anført være nødvendigt at vaccinere et meget højt antal personer for at undgå ét tilfælde af TBE. Det skal dog understreges, at dette estimat er baseret på forudsætninger som kan ændre sig, og som derfor både kan være højere eller lavere end estimeret.

På Bornholm har der, fraset et enkelt år, de seneste 10 år været mindst ét påvist tilfælde af TBE, og i 2023 fem tilfælde, dog både blandt fastboende og blandt turister. Bornholm har ca. 40.000 indbyggere og opfylder derfor grænsen for et risikoområde, som anvendes i flere af de skandinaviske lande og i Tyskland på mindst ét tilfælde af TBE pr. 100.000 pr. år over en periode på 5 år. SSI har i en lang årrække klassificeret Bornholm som et kendt risikoområde og i den sammenhæng anbefalet vaccination ved særlige typer af færden i skov- og naturområder. Den aktuelle vaccinationsinducerede immunitet blandt indbyggere på Bornholm er vanskelig at estimere, men formentlig ikke ubetydelig, da der i de seneste år er opstartet vaccinationsserie for ca. 400 indbyggere årligt på Bornholm. Andelen af immune via vaccination vil naturligvis påvirke smitterisikoen for de fastboende.

For det nordsjællandske risikoområde er det vanskeligere at beregne og anvende en incidens af TBE som grundlag for vaccinationsanbefalinger, da de kendte smitteområder typisk kun omfatter en afgrænset del af en kommune, og at der ikke er valide tal for risikopopulationen i de afgrænsede risikoområder, fx i Tisvilde Hegn. I det nordsjællandske risikoområde er den gennemsnitlige årlig incidens på ca. 1,1 TBE-tilfælde pr. 100.000 over de seneste 5 år.

Både Bornholm og de kommuner, der udgør det nordsjællandske risikoområde, lægger altså over grænseværdien for risikoområder, som det er defineret af nabolande som Tyskland, Sverige og Finland. Ingen områder i Danmark opfylder i øjeblikket WHO's definition af et højrisikoområde, hvor vaccination til en større gruppe i befolkningen bør overvejes, og det er heller ikke forventningen, at det vil ske inden for de kommende 5 år.



## 7. Smitteforebyggende tiltag

Risikoen for flåtbid ved ophold i naturområder i skov og krat kan mindskes ved at bære støvler og lange bukser og ved brug af visse insecticidmidler mod myg, som har afskrækkende effekt på flåter (fx Autan, der indeholder Icaridin).

Endvidere bør man hyppigt se huden grundigt efter for flåter efter ophold i naturen, og hurtigt børste disse af eller fjerne dem med en pincet, flåtfjerner eller bare med neglene. Dette gælder både fra én selv, fra børn og hunde etc. Hvis flåten har bidt sig fast, fjernes den bedst ved at tage fat i flåten så tæt på huden som muligt. Hos børn er det vigtigt at se godt efter i hårbunden, håmgrænsen og bag ørene.

Forebyggelse af TBE hos hunde består af acaricidale midler (permethrin) som "spot on", tabletter, shampoo, og Halsbånd. Flåter, som har bidt hunde, udgør ikke nogen smitterisiko for mennesker, men "løse" flåter i hundens pels kan principielt overføres til huden på et menneske og bide sig fast her.

Vaccination mod TBE er beskrevet andetsteds. Det er vigtigt at være opmærksom på, at vaccination kun forebygger TBE-smitte og ikke flåtbid, og at der generelt er betydeligt højere risiko for at blive smittet med borrelia efter et flåtbid, hvorfor det er vigtigt fortsat at være opmærksom på at undgå flåter og at fjerne disse så hurtigt som muligt – også blandt personer, der er vaccineret mod TBE – da risikoen for andre flåt-overførbare sygdomme fortsat er til stede.

Uden for Danmark er TBE-risikoområderne typisk Skandinavien med de Baltiske lande, og især de centrale dele af Europa, som Polen, Tyskland og Østrig, hvorfor vaccination kan overvejes ved rejser hertil, og især hvis den samlede eksponeringstid er på mindst fire uger, evt. fordelt over flere separate ophold.

## 8. Referencer

1. Fomsgaard A. TBE in Denmark (kapitel 12b). In: Dobler G, Erbber W, Bröker M, Schmidt H-J. The TBE book, 6th edition. Elsevier; 2023.
2. Tick Borne Encephalitis (TBE) – sygdomsstatistik [Internet]. [henvist 9. november 2023]. Tilgængelig hos: <https://www.folkhalsomyndigheden.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/tick-borne-encephalitis-tbe/>
3. Lamsal A, Edgar KS, Jenkins A, Renssen H, Kjær LJ, Alfsnes K, m.fl. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in questing Ixodes ricinus nymphs in southern Scandinavia and the possible influence of meteorological factors. *Zoonoses and Public Health*. 2023;70(6):473–84.
4. Fomsgaard A, Fertner ME, Essbauer S, Nielsen AY, Frey S, Lindblom P, m.fl. Tick-borne Encephalitis Virus, Zealand, Denmark, 2011. *Emerg Infect Dis*. juli 2013;19(7):1171–3.
5. Fomsgaard A, Christiansen C, Bodker R. First identification of tick-borne encephalitis in Denmark outside of Bornholm, August 2009. *Euro Surveill*. 10. september 2009;14(36):19325.



6. Andersen NS, Bestehorn M, Chitimia-Dobler L, Kolmos HJ, Jensen PM, Dobler G, m.fl. Phylogenetic characterization of tick-borne encephalitis virus from Bornholm, Denmark. *Ticks Tick Borne Dis.* april 2019;10(3):533–9.
7. Petersen A, Rosenstjerne MW, Rasmussen M, Fuursted K, Nielsen HV, O'Brien Andersen L, m.fl. Field samplings of *Ixodes ricinus* ticks from a tick-borne encephalitis virus micro-focus in Northern Zealand, Denmark. *Ticks Tick Borne Dis.* august 2019;10(5):1028–32.
8. EPI-NYT. ssi.dk. [henvist 9. november 2023]. Uge 23 - 2023. Tilgængelig hos: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2023/uge-23---2023>
9. Freundt EA. The incidence of antibodies to the Russian Spring-Summer encephalitis complex of viruses in man and animals on Bornholm. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1962;Suppl 154:334–6.
10. Freundt EA. Endemic occurrence in Bornholm of Central European virus meningo-encephalitis transmitted by ticks. *Ugeskr Laeger.* 9. august 1963;125:1098–104.
11. EPI-NYT ssi. dk. Uge 35 - 2009 [Internet]. [henvist 29. november 2023]. Tilgængelig hos: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2009>
12. Flåter indsamlet i Tisvilde Hegn har TBE-virus i sig [Internet]. [henvist 6. november 2023]. Tilgængelig hos: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2019/flater-indsamlet-i-tisvilde-hegn-har-tbe-virus-i-sig>
13. Skarphéðinsson S, Jensen PM, Kristiansen K. Survey of Tickborne Infections in Denmark. *Emerg Infect Dis.* juli 2005;11(7):1055–61.
14. Andersen NS, Larsen SL, Olesen CR, Stiasny K, Kolmos HJ, Jensen PM, m.fl. Continued expansion of tick-borne pathogens: Tick-borne encephalitis virus complex and *Anaplasma phagocytophilum* in Denmark. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 1. januar 2019;10(1):115–23.
15. Domanovic D, Giesecke J. How to define an area where transmission of arthropod-borne disease is occurring? *Euro Surveill.* 17. maj 2012;17(20):20171.
16. Ber W, Schmidt HJ. TBE by country – contry data. Kapitel 12A, In: *The TBE Book.* Elsevier;
17. Områden med förhöjd förekomst av TBE [Internet]. 2023 [henvist 6. november 2023]. Tilgængelig hos: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/tick-borne-encephalitis-tbe/omraden-med-forhojd-forekomst-av-tbe/>
18. THL Infektiotautien seuranta ja riskinarviointi Atlas [Internet]. [henvist 6. november 2023]. Tilgængelig hos: [https://www.thl.fi/ttr/gen/atlas/html/atlas.html?show=tbe\\_riskienarviointi](https://www.thl.fi/ttr/gen/atlas/html/atlas.html?show=tbe_riskienarviointi)
19. Koch-Institut R. *Epidemiologisches Bulletin.* 2023; Tilgængelig hos: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/09\\_23.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/09_23.pdf?__blob=publicationFile)
20. Vaccination mot Tick Borne Encephalitis (TBE) – fästingburen encefalit [Internet]. 2023 [henvist 6. november 2023]. Tilgængelig hos: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/tick-borne-encefalitis-tbe/>



21. Folkehelseinstituttet [Internet]. 2023 [henvist 6. november 2023]. Skogflåttencefalittvaksine (TBE-vaksine). Tilgjengelig hos: [https://www.fhi.no/va/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/skogflattencefalittvaksinasjon-tbe-/](https://www.fhi.no/va/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/skogflattencefalittvaksinasjon-tbe/)
22. Vaccinations | Federal Ministry of Health [Internet]. [henvist 6. november 2023]. Tilgjengelig hos: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/topics/vaccinations>
23. Folkehelseinstituttet [Internet]. 2023 [henvist 6. november 2023]. Preparater og priser. Tilgjengelig hos: [https://www.fhi.no/va/bestilling/preparater-og-priser-/](https://www.fhi.no/va/bestilling/preparater-og-priser/)
24. Finnish Institute for Health and Welfare [Internet]. [henvist 6. november 2023]. TBE, or 'tick vaccine' - THL. Tilgjengelig hos: <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/vaccines-a-to-z/tbe-or-tick-vaccine->
25. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper - 2011 [Internet]. [henvist 6. november 2023]. Tilgjengelig hos: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-WER8624>
26. Agergaard CN, Rosenstjerne MW, Bødker R, Rasmussen M, Andersen PHS, Fomsgaard A. New tick-borne encephalitis virus hot spot in Northern Zealand, Denmark, October 2019. *Eurosurveillance*. 24. oktober 2019;24(43):1900639.
27. Karbowski G, Biernat B. The role of particular tick developmental stages in the circulation of tick-borne pathogens affecting humans in Central Europe. 2. Tick-borne encephalitis virus. *Ann Parasitol*. 2016;62(1):3–9.
28. Randolph SE, Green RM, Peacey MF, Rogers DJ. Seasonal synchrony: the key to tick-borne encephalitis foci identified by satellite data. *Parasitology*. juli 2000;121 ( Pt 1):15–23.
29. Lidia CD, Mackenstedt U, Kahl O. Chapter 3: Transmission/Natural cycle. Tick-borne encephalitis - The Book. 16. maj 2023;
30. Klaus C, Gethmann J, Hoffmann B, Ziegler U, Heller M, Beer M. Tick infestation in birds and prevalence of pathogens in ticks collected from different places in Germany. *Parasitol Res*. juli 2016;115(7):2729–40.
31. Gaidamovich S. Tick-borne flavivirus infections. *Exotic Viral Infect*. 1995.
32. Dobler G, Erber W, Schmitt HJ. TBE in animals. TBE Book, 2nd. chapter 8. Bd. 2019.
33. Leschnik M, Feiler A, Duscher GG, Joachim A. Effect of owner-controlled acaricidal treatment on tick infestation and immune response to tick-borne pathogens in naturally infested dogs from Eastern Austria. *Parasit Vectors*. 9. marts 2013;6:62.
34. Lindhe KES, Meldgaard DS, Jensen PM, Houser GA, Berendt M. Prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in dogs from Denmark. *Acta Vet Scand*. 29. december 2009;51(1):56.
35. Dobler G, Erber W. The TBE Book. Global Health press 2nd ed 2019;



36. Uzcátegui NY, Sironen T, Golovljova I, Jääskeläinen AE, Välimaa H, Lundkvist Å, m.fl. Rate of evolution and molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus in Europe, including two isolations from the same focus 44 years apart. *J Gen Virol.* april 2012;93(Pt 4):786–96.
37. Andreassen A, Jore S, Cuber P, Dudman S, Tengs T, Isaksen K, m.fl. Prevalence of tick borne encephalitis virus in tick nymphs in relation to climatic factors on the southern coast of Norway. *Parasit Vectors.* 22. august 2012;5:177.
38. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 1. april 2003;21 Suppl 1:S36-40.
39. Bogovič P, Kastrin A, Lotrič-Furlan S, Ogrinc K, Županc TA, Korva M, m.fl. Clinical and Laboratory Characteristics and Outcome of Illness Caused by Tick-Borne Encephalitis Virus without Central Nervous System Involvement. *Emerg Infect Dis.* februar 2022;28(2):291–301.
40. Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis--pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine.* 1. april 2003;21 Suppl 1:S11-18.
41. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(3):217–24.
42. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 1. januar 2019;10(1):100–10.
43. Fowler Å, Forsman L, Eriksson M, Wickström R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr.* august 2013;163(2):555–60.
44. Dobler G, Schmitt HJ, Bröker M. "TBE in children" Mikael Sundin, kapitel 6, side 125-134, I "The TBE Book". Bd. 2022. Global Health Press;
45. Zavadska D, Freimane Z, Karelis G, Ermina I, Harper LR, Bender C, m.fl. Effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Latvia, 2018–2020: an observational study. *Clinical Microbiology and Infection.* november 2023;29(11):1443–8.
46. Hansson MEA, Orvell C, Engman ML, Wide K, Lindquist L, Lidfelt KJ, m.fl. Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? *Pediatr Infect Dis J.* april 2011;30(4):355–7.
47. Nygren TM, Pilic A, Böhmer MM, Wagner-Wiening C, Wichmann O, Hellenbrand W. Recovery and sequelae in 523 adults and children with tick-borne encephalitis in Germany. *Infection.* oktober 2023;51(5):1503–11.
48. Bestehorn-Willmann M, Girl P, Greiner F, Mackenstedt U, Dobler G, Lang D. Increased Vaccination Diversity Leads to Higher and Less-Variable Neutralization of TBE Viruses of the European Subtype. *Vaccines.* juni 2023;11(6):1044.
49. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M, Vene S, Lindquist L, Gredmark-Russ S, m.fl. Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years. *Clin Infect Dis.* 2. januar 2020;70(2):245–51.



50. Andersen N, Fomsgaard A. Uge 34/35 - 2020 [Internet]. [henvist 27. november 2023]. Tilgængelig hos: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2020/uge-34-35---2020>
51. Undersøgelsen Danskernes friluftsliv | Friluftsrådet [Internet]. 2017 [henvist 27. november 2023]. Tilgængelig hos: <https://friluftsradet.dk/om-os/viden-fakta-om-friluftsliv/undersoegelsen-dansker-nes-friluftsliv>

## 9. Bilag

### **Bilag 1: Detaljer om tilfælde af påvist TBE hos patienter smittet i Danmark i perioden 2017-2023**

I 2017 blev et tilfælde påvist (retrospektivt, idet patienten først blev vurderet som smittet i udlandet) med formodet smitte på Fedet ved Faxe/Præstø.

I 2018 blev påvist to sporadiske tilfælde med formodet smitte på hhv. Sydfyn og et ikke nærmere identificeret sted i Jylland (patienten boede i Værløse). Efter tilfældet på Sydfyn blev der flagget i et specificeret område af Piptornskoven nord for Fåborg, hvor den pågældende jævnligt gik ture. I 2018 var der også to tilfælde på Bornholm.

I 2019 blev der for første gang påvist fire tilfælde i Nordsjælland i Tisvilde Hegn (3) og Vinderød skov (1), og ved flagging lykkedes det at påvise TBE i flåter i et afgrænset område op til en naturlejeplads tæt på Liseleje Strand. Denne blev lukket midlertidigt i 2019 og permanent i 2020. Der blev også påvist ét tilfælde på Bornholm i 2019.

I 2020 blev påvist yderligere tre TBE-smittede fra Tisvilde Hegn, et sporadisk tilfælde fra Falster samt ét tilfælde på Bornholm.

I 2021 blev der påvist TBE i flere nye mulige risikoområder. Fem tilfælde blev påvist med formodet smitte hhv. omkring Allerød (2) og i Hareskoven (2). Derudover var der et sporadisk tilfælde i Gribskov uden nærmere lokalisering. Endelig blev påvist ét tilfælde fra Tisvilde Hegn og ét fra Bornholm.

I 2022 blev der påvist to smittede fra Asserbo/Tisvilde Hegn og ét tilfælde fra hhv. Hareskoven og Bornholm. Derudover blev påvist et sporadisk tilfælde med formodet smitte fra Aboretet i Hørsholm, hvorfra der ikke tidligere er rapporteret om smittetilfælde.

I 2023 er der indtil nu påvist i alt 12 tilfælde med formodet smitte i Danmark: fem på Bornholm, to i Tokkekøb Hegn, to i Asserbo/Tisvilde Hegn, et sporadisk tilfælde i Ravnsholt skov, ét sporadisk tilfælde på Fedet ved Præstø samt ét sporadisk tilfælde ved Ørslev på Sydsjælland. Der kan fortsat blive påvist enkelte tilfælde, men oktober er den normale grænse for transmissionssæsonen.

De angivne smittesteder er baseret på interviews med den smittede eller den behandlende læge, og angivet som det mest sandsynlige. I nogle tilfælde er der potentielt flere mulige smittesteder.



**Tabel 2. Oversigt over antallet af påvist TBE-smitte samt formodede smittelokation og årstal.**

Årstal	Formodet smittelokation	Antal personer smittet
2017	Ét tilfælde på "Fedet" ved Faxe/Præstø.	1
2018	Ét tilfælde på Sydfyn Ét tilfælde i Jylland (patienten boede i Værløse) To tilfælde på Bornholm	4
2019	Fire tilfælde i Nordsjælland (tre tilfælde i Tisvilde Hegn og ét tilfælde i Vinderød skov).	5
2020	Tre tilfælde i Tisvilde Hegn. Ét tilfælde på Falster. Ét tilfælde på Bornholm.	5
2021	Fem tilfælde i Nordsjælland (to i Allerød, to i Hareskoven. Samt ét sporadisk tilfælde i Gribskov uden nærmere lokalisering). Ét tilfælde ved Tisvilde Hegn Ét tilfælde på Bornholm	7
2022	To tilfælde ved Asserbo/Tisvilde Hegn. Ét tilfælde fra hhv. Hareskoven. Ét tilfælde på Bornholm. Ét sporadisk tilfælde med formodet smitte ved Aboretet i Hørsholm, hvorfra der ikke tidligere er rapporteret om smittetilfælde.	5
2023 (jan-sept)	Fem tilfælde på Bornholm. To tilfælde i Tokkekøb Hegn. To tilfælde i Asserbo/Tisvilde Hegn Ét sporadisk tilfælde i Ravnholt skov. Ét sporadisk tilfælde på Fedet ved Faxe/Præstø. Ét sporadisk tilfælde ved Ørslev på Sydsjælland.	12



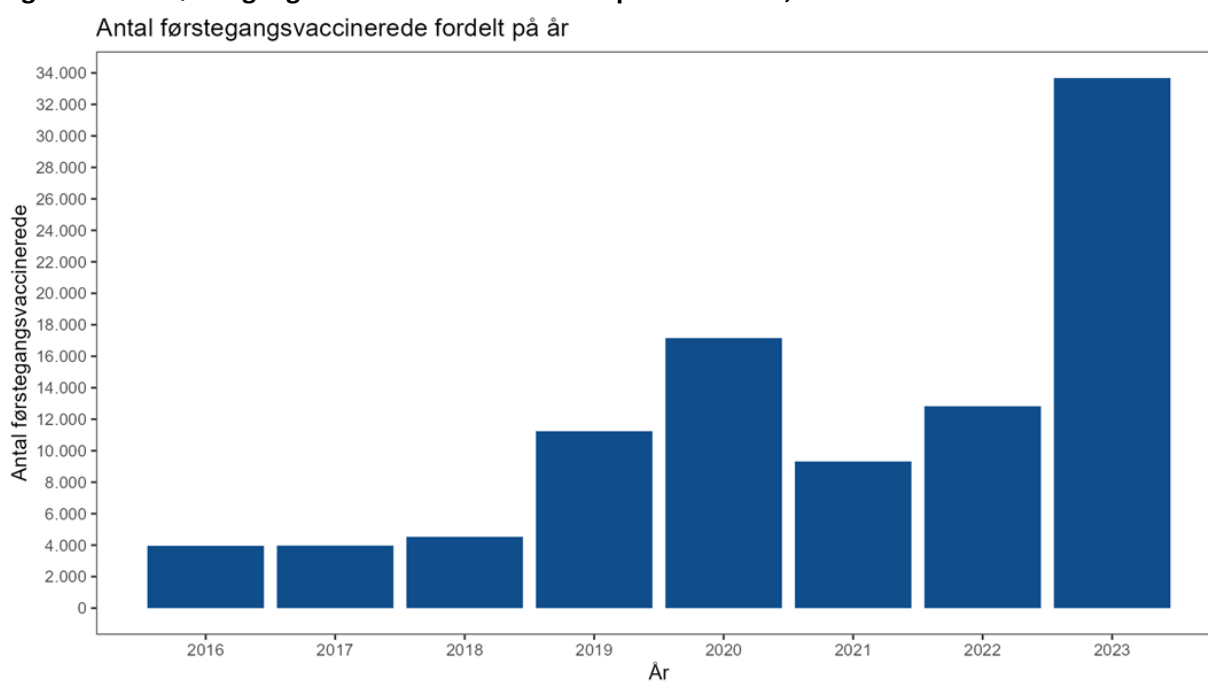
## Bilag 2: Vaccination mod TBE

Data stammer fra Det Danske Vaccinationsregister og er opgjort for perioden fra 1. januar 2016 til 27. september 2023.

Incidensberegninger for landsdele er for alle år baseret på befolkningstal i oktober 2023.

Landsdele er opgjort på baggrund af patientens bopælsadressens kommunekode ([Regioner, landsdele og kommuner, v1:2007 - - Danmarks Statistik \(dst.dk\)](#)) på vaccinationstidspunktet.

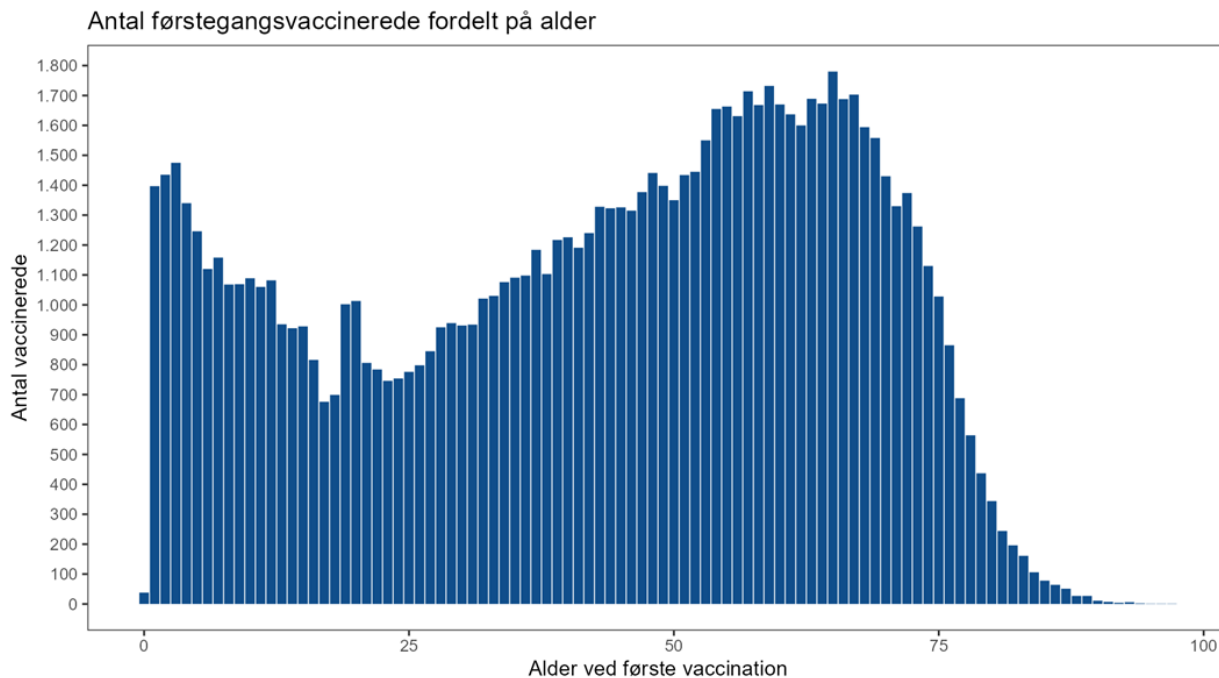
**Figur 8. Antal førstegangsvaccinerede fordelt på kalenderår, 2016-2023**



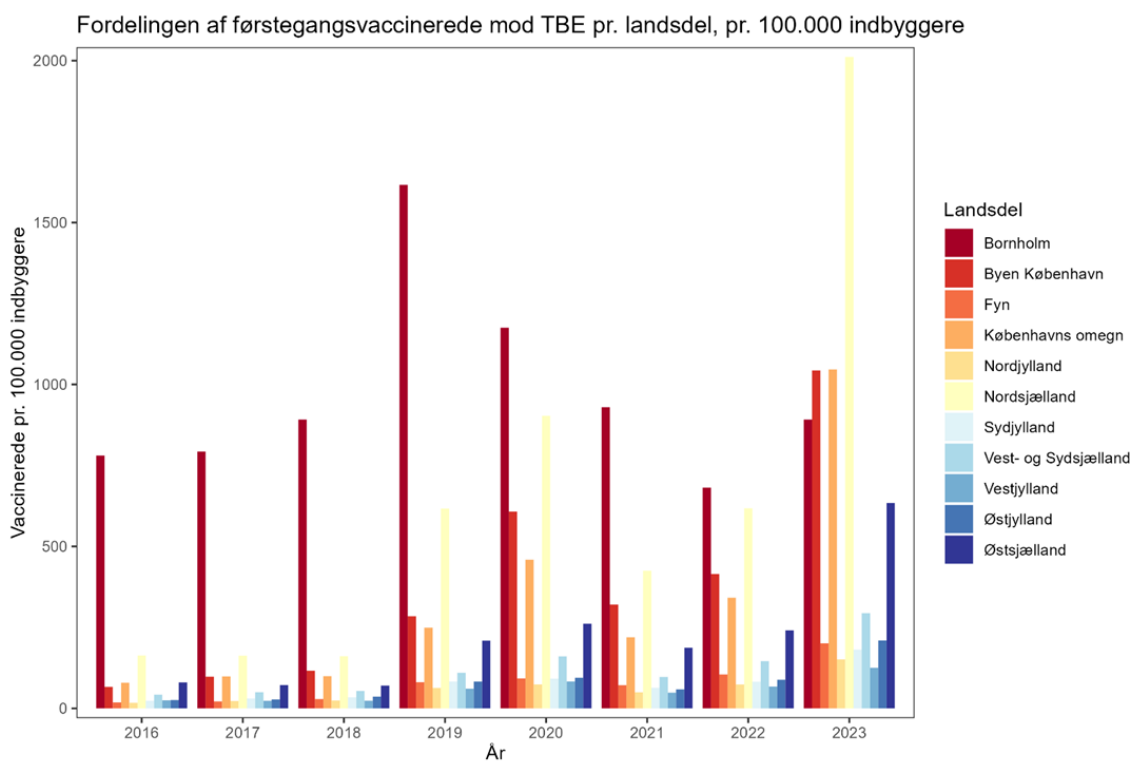




**Figur 9. Antal førstegangsvaccinerede mod TBE, fordelt på alder, 2016-2023**



**Figur 10. Incidens pr. 100.000 af førstegangsvaccinerede mod TBE, fordelt på landsdele, 2016-2023**





**Bilag 3: Kommuner som er omfattet af risikoområder eller mulige risikoområder**

**Risiko-områder (kommuner): Total population = 480.000**

Lyngby-Taarbæk

Allerød

Fredensborg

Furesø

Gribskov

Halsnæs

Helsingør

Hillerød

Hørsholm

Rudersdal

Bornholm

**Mulige risikoområder (kommuner): Total population = 84.000**

Vordingborg

Faxe

**Ikke risikoområder: Total population = 4.600.000**

Resterende kommuner