

Influenza A virus i svin (Svineinfluenza – SwIAV)

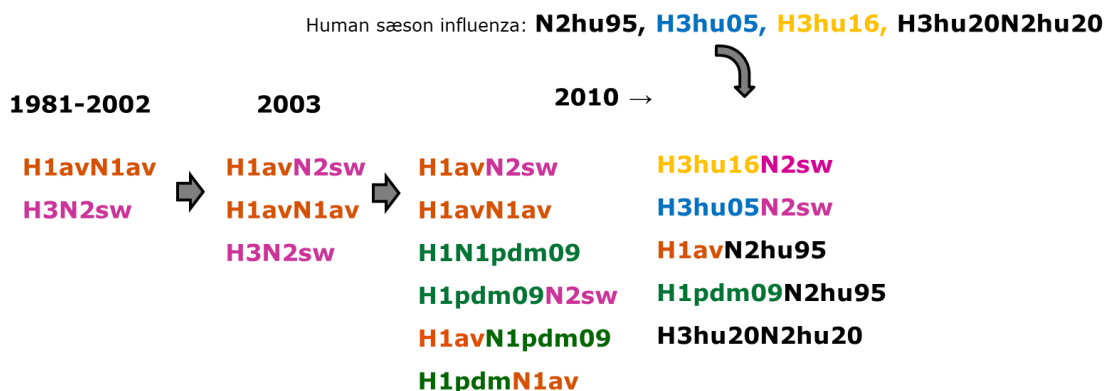
Lars Erik Larsen, Ramona Trebbien

1. Zoonotisk betydning

Antallet af influenzavirus-varianter, der cirkulerer i svin, er globalt og i Danmark steget drastisk de seneste 10-15 år, og der er en stigning i antallet af rapporteringer med påvisning af svineinflenzavirus i mennesker. Influenzapandemien i 2009 var den første pandemi, hvor introduktionen tilsyneladende skete fra svin til mennesker. Det er ikke med den nuværende viden muligt at forudse, hvilke varianter fra svin, der har et øget zoonotisk potentiale. De sporadiske påvisninger i mennesker både i udlandet og i Danmark understreger, at mennesker kan smittes med influenzavirus fra svin, og derved er der også en høj grad af sandsynlighed for at virus kan ændre sig og smitte mellem mennesker. Zoonotiske influenzavirus betragtes derfor af flere lande, herunder USA, som den globalt største pandemiske trussel.

2. Agens

Influenza A virus, herunder svineinflenzavirus (swIAV), forårsages af vira af familien *Orthomyxoviridae*, slægten influenzavirus A. Influenza A-virus inddeles i undertyper på baggrund af deres H- og N-antigener. Influenzavirusgenomet består af 8 segmenter, som hver koder for minimum et virusprotein. Nye virus kan opstå ved, at generne for to forskellige virus blandes på en ny måde – såkaldte reassortments eller genetisk skift. Herudover ændrer virus sig hurtigt ved at akkumulere mutationer (genetisk drift). Der er globalt identificeret mere end 100 forskellige cirkulerende swIAV stammer. I Danmark er der identificeret mere end 20 forskellige varianter (kombinationer af de 8 gensegmenter) og 7 subtyper (kombination af H og N genet) (Figur 4.1). Herudover er der adskillige rapporter om sporadiske fund af andre subtyper i svin, som indeholder gener fra fugle, mennesker og svin. Svin kan derfor betragtes som et reservoir for influenzavirus - og influenzavirusgener - der kan indgå i nye influenzavirus, som potentielt kan smitte mennesker. De enzootisk cirkulerende swIAV indeholder typisk H gener af typerne H1 og H3 samt N typerne N1 og N2.



Figur 1. Skematisk oversigt over de hyppigst påviste varianter af influenza A virus i danske grise siden 1981.

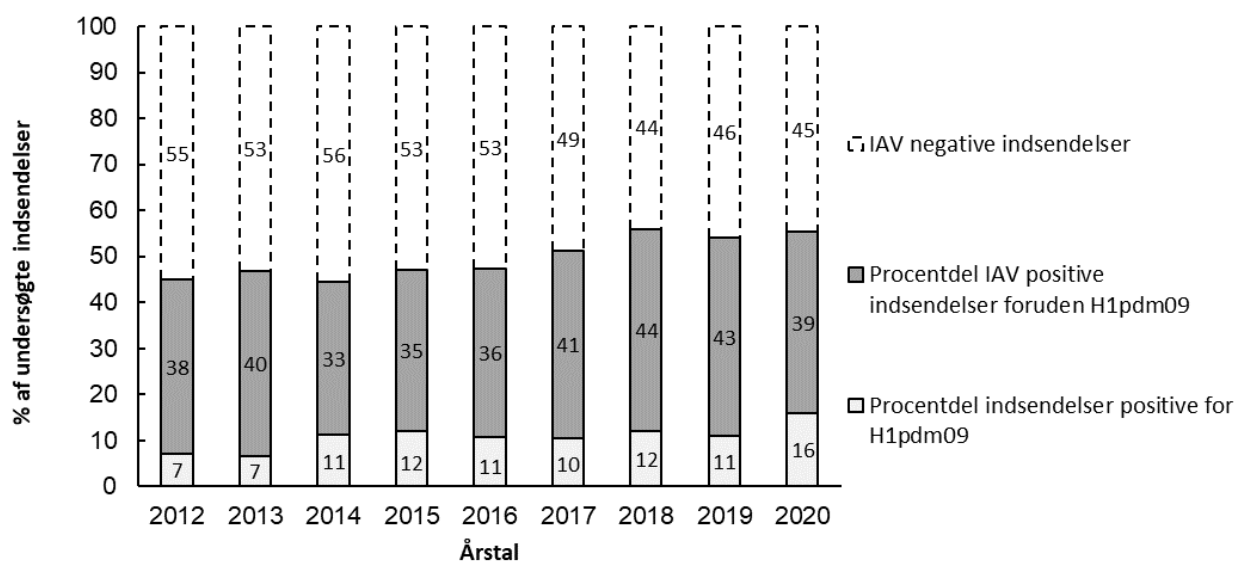
3. Human medicinsk betydning

Fund af influenzavirus i svin er ikke anmeldeligt i EU herunder Danmark, hvis det ikke drejer sig om subtyperne H5 og H7, eller hvis der ikke er mistanke om, at virusset har potentiale til at smitte mennesker. Besætninger med udbrud af influenza hos svin pålægges derfor ikke restriktioner af myndighederne. Besætninger med udbrud af influenza hos svin pålægges ikke restriktioner af myndighederne, men alle fund af nye influenzavirus hos mennesker, herunder zoonotiske virus, er anmeldelige og skal rapporteres både til nationale og internationale sundhedsmyndigheder.

Influenza i mennesker kommer oprindeligt fra dyr. Nye influenzavirus kan smitte mennesker direkte fra fugle (eksempelvis H5N1 og H7N7), og kan give dødeligt forløbende infektioner, men fugle-influenzavirus smitter generelt dårligt til mennesker. Influenzavirus fra svin er tættere relateret til virus, der optræder hos mennesker og udgør derfor en større zoonotisk risiko sammenlignet med f.eks. aviær influenza. I langt de fleste af de sporadiske tilfælde af smitte til mennesker med svineinfluenzavirus har der ikke været efterfølgende smitte mellem mennesker og smitten har derfor ikke udviklet sig til en pandemi. Pandemien i 2009 dokumenterer dog at et svineinfluenzavirus, kan blive introduceret i den humane population og i løbet af få måneder sprede sig globalt. Påvisning i mennesker af influenza A virus fra dyr betegnes som et variantvirus "v" som f.eks. vH3N2. I USA er der de seneste 15 år konstateret mere end 500 tilfælde af sporadisk infektion af mennesker med typerne vH3N2 og vH1N2. Også i Kina er der påvist en del infektioner med variantvirus af forskellige typer, og der er også rapporteret om sporadiske fund i Europa, herunder to cases fra Danmark i 2021. Bortset fra den pandemiske H1N1 virus i 2009, er der ikke er konstateret efterfølgende spredning mellem mennesker. På baggrund af de mange forskellige virus der nu cirkulerer i svin både i Danmark og andre lande, kan det dog ikke udelukkes at et nyt pandemisk virus igen opstår i svin.

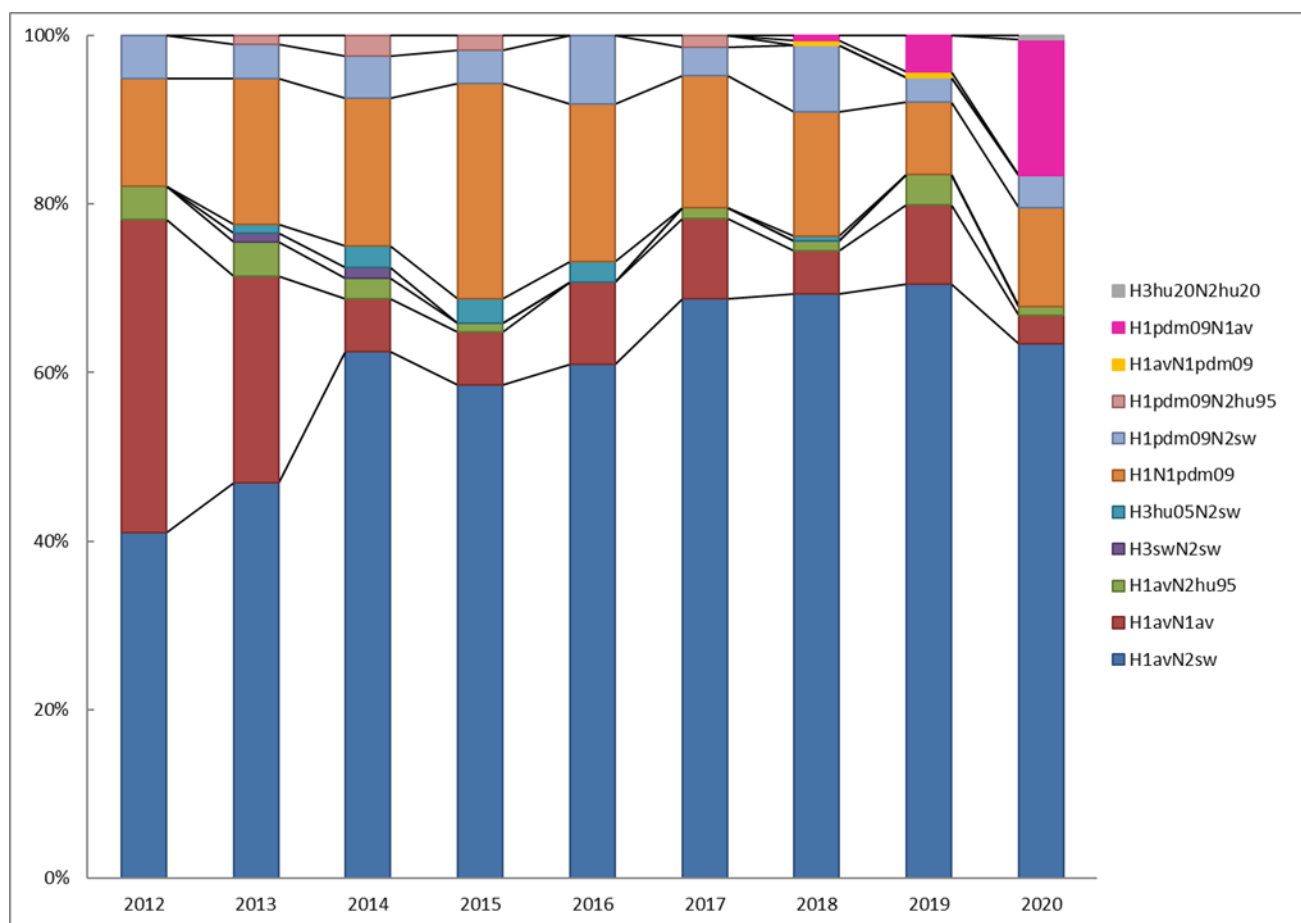
4. Veterinær medicinsk betydning (herunder afficerede dyrearter)

Influenza er en vidt udbredt sygdom blandt danske svin, hvilket bl.a. kan konkluderes ud fra, at influenza A virus er det mest prævalente patogen fundet i diagnostiske indsendelser med historik om respiratorisk sygdom (Figur 2). Tilmed har et tidligere studie påvist, at mere end 90 % af danske svinebesætninger har influenzaantistof-positive svin.



Figur 2. Andelen (%) af de undersøgte indsendelser, der testede positiv for influenza A virus og andelen der var positiv for H1pdm09 i årene 2012 til 2020.

Fire subtyper af swIAV kan betragtes som enzootiske i danske svin; H1avN1av og H1avN2sw, som har cirkuleret de sidste hhv. 35 og 15 år, samt H1N1pdm09 virus, der var pandemisk i mennesker i 2009, og første gang blev påvist i danske svin i 2010. H1N1pdm09 har sidenhen givet anledning til fire nye subtyper, hvoraf den ene af disse, "H1pdmN1av", nu er mere prævalent end den originale H1N1pdm09 virus, og må derfor også antages at være enzootisk forekommende. Introduktionen af H1N1pdm09 har ledt til et stort antal af nye influenzavirusvarianter med ukendt zoonotisk potentiale. En del af disse virus indeholder gener fra human sæsoninfluenzavirus, hvilket viser, at der er en konstant overførsel af virus fra mennesker til grise, som efterfølgende blander sig med swIAV og danner nye virus varianter/genotyper (Figur 3).



Figur 3. Fordeling af subtyper i procent ud af de subtypede influenza A virus positive indsendelser for årene 2012-2020.

Svineinfluenza er endvidere årsag til infektion hos mink, og der er i de senere år påvist svineinfluenza i en del minkbesætninger i Danmark. Infektionen formodes at stamme fra fodring med foder, der indeholder ubehandlet slagteaffald fra svineslagterier. Infektion af specielt unge minkhvalpe kan have et meget alvorligt forløb.

5. Velfærd og sundhed for dyrene

Influenzainfektioner hos svin forårsager en lokal infektion i de øvre luftveje, og en vis andel af grisene vil udvikle en reel lungebetændelse. Virus findes ikke i kødprodukter. Influenzavirus, i sig selv, ødelægger cellerne i de øvre luftveje, og giver således anledning til hoste, nysen, næseflåd, nedsat ædelyst og feber. Tilmed forårsager influenzavirus også en generel svækkelse af immunsystemet, og sammen med en ødelagt cellebarriere kan dette medføre sekundære bakterielle infektioner, hvilket vil være behandlingskrævende i form af antibiotika.

Svin i alle aldre kan smittes med influenza A virus og er årsag til sygdom og mistrivsel i både pattegrise (under 4 uger) og klimastaldsgrise (4-12 uger), mens der sjældent ses alvorlige forløb i slagtesvin. Andelen af alvorlige, behandlingskrævende infektioner varierer mellem besætninger og afhænger af opstalningsforhold og management. Influenza virus er det patogen, der hyppigst påvises hos svin med luftvejsproblemer i Danmark og betragtes af både producenter og dyrlæge som et betydende sundhedsproblem i svineproduktionen

6. Samfundsmæssig betydning, herunder borgernes subjektive risikoopfattelse

Som følge af den øgede offentlige fokus og interesse for zoonotiske virus i forbindelse med covid-19 pandemien har det zoonotiske aspekt af influenza hos svin været omtalt i en række artikler i pressen, og en række NGO'er har også bragt truslen på dagsorden. Der er kun konstateret to tilfælde af svine-relateret infektion hos mennesker i Danmark, så der er ikke bred samfundsmæssig negativ effekt af influenza hos svin. I tilfælde af en ny influenza pandemi, hvor grise kan optræde som reservoir for virus, vil de kunne bidrage til spredning af virus på samme måde som mink bidrog til samfundssmitte med SARS-CoV-2 viruset.

Subjektivt forbinder borgerne sygdomme hos svin – herunder influenza – med den øgede intensivering af den animalske produktion, og der er en øget bekymring for betydningen også for den humane sundhed.

7. Handelsmæssig og økonomisk betydning

Influenza A virus hos svin er ikke en anmeldeligt infektion, så bort set fra krav om test for influenza virus ved eksport af avlsdyr til nogle få lande har influenza A virus ikke handelsmæssig betydning udover at klinisk syge grise ikke kan omsættes. Dette vil kunne ændre sig, hvis der opstår en ny variant med zoonotisk potentiale i danske grise, da nogle eksportmarkeder i så fald må forventes at stoppe for import af dansk svinekød. Den danske eksport af svin og svinekød udgjorde i 2020 en værdi af 35,8 milliarder kr., heraf 19,8 milliarder kr. (55%) til lande uden for EU.

Der findes ikke solide data for den produktionsmæssige betydning af influenzavirusinfektion, men et enkelt studie har estimeret et provenu-tab på 10-35 % i besætninger, der er smittet med influenza A virus. Influenza A virus er det hyppigst påviste patogen i lunger fra grise med luftvejsinfektion, som er et af de mest tabsvoldende sygdomskomplekser i dansk svineproduktion. Det vurderes derfor, at infektionen har stor betydning for produktiviteten og udgifter relateret til forebyggelse og behandling af sekundære infektioner.

8. Epidemiologi

Svineinfluenza er vidt udbredt globalt, men der er forskel på, hvilke subtyper og varianter der cirkulerer i de forskellige regioner af verdenen. I Danmark har tidligere serologiske undersøgelser vist, at andelen af positive besætninger er mere end 90%. Den passive overvågning dækker ca. 15% af besætningerne og viser at virus påvises i mere endhalvdelen af besætninger, der indsender prøver fra syge grise, men den reelle andel af influenza positive besætninger kendes ikke.

Virus smitter fra besætning til besætning ved flytning af grise, herunder rekruttering af nye avlsdyr, og kan også introduceres i besætninger fra mennesker smittet med influenzavirus. Indirekte passiv overførsel via mennesker, udstyr og luft kan ikke udelukkes, men dette er ikke veldokumenteret.

Dynamikken af svineinfluenza indenfor besætningen har ændret sig i takt med strukturudviklingen i dansk svineproduktion. Tidligere havde udbrud af svineinfluenza i so-besætninger et kortvarigt akut forløb over nogle uger, hvorefter virus forsvandt fra besætningen. I takt med at so-besætningerne er blevet større, har virusdynamikken ændret sig, idet virus nu persisterer i besætningen i længere tid, da der hele tiden tilføres nye modtagelige individer. Endvidere kan infektionen have et længerevarende forløb i den enkelte gris, idet flere undersøgelser har vist, at en del af de smittede grise udskiller virus i op til 3 uger. Disse forhold gør, at risikoen for, at der opstår nye virus ved reassortment samt antigenisk drift, øges. Virus spredes i besætningen primært via flytning af grise, og specielt den udtalte praksis med kuldudjævning vurderes at spille en stor rolle. Generelt har graden af intern sektionering og hygiejne stor betydning for spredningen af virus, men spredning via aerosoler kan heller ikke udelukkes. Eksperimentelle infektionsforsøg har vist, at R_0 for svineinfluenza er 3-4 i modtagelige populationer.

9. Eksisterende overvågningsstrategier; early detection, silent spread, risk based surveillance af transmission

I Danmark har der siden 2011 været foretaget en passiv overvågning af forekomst af influenzavirus i danske svinebesætninger. Overvågningen består af diagnostiske undersøgelser af lunger fra grise med luftvejsproblemer. Formålene med overvågningen er at undersøge, hvilke influenza A virus subtyper og varianter, der cirkulerer blandt danske svin, at kortlægge sygdomsårsager i svinepopulationen med henblik på at sikre det strategiske mål: at mindske antibiotikaforbruget i danske svinebesætninger samt en tidlig påvisning (early warning) af virus med forøget zoonotisk potentiale.

Ved sammenligning af antallet af svinebesætninger, der hvert år indsender prøver til swIAV-diagnostik (n=276-488) med det samlede antal svinebesætninger, der var til stede i Danmark samme år (n=2741-4529), var det tydeligt, at 6-15 % af de danske svinebesætninger indgik i overvågningen med en støt stigning over årene. Beregningen blev korrigeret for gentagne indsendelser fra samme besætning.

10. Diagnostik

Undersøgelse for influenzavirus foregår vha. pan-influenza A virus real time RT-PCR på brugerbetalte diagnostiske indsendelser til influenzavirusundersøgelse på Center for Diagnostik DTU, Statens Serum Institut (SSI) eller SEGES Laboratorium for Svinesygdomme, Kjellerup. Influenza A virus-positive prøver testes efterfølgende for pandemisk H1N1 (H1N1pdm09) ved real time RT-PCR, der specifikt detekterer HA-genet i H1N1pdm09 virus (H1pdm09) og yderligere subtypning baseret på multiplex real time RT-PCR. Prøver, der ikke kan subtypes ved multiplex PCR, undersøges ved sekvensanalyse. Endvidere isoleres udvalgte virus i cellekultur. Udvalgte isolater undersøges endvidere ved fuldgenomsekventering (NGS).

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

I øjeblikket er de eneste kommercielle vaccintyper, der er tilgængelige for at kontrollere swIAV i Europa inaktiverede vacciner (WIV). Disse omfatter mono-, di- eller trivalente vacciner, der indeholder de forskellige swIAV-subtyper. WIV-vacciner administreres som intramuskulære prime-boost-injektioner og stimulerer hovedsageligt et humoralt systemisk antistofrespons i værten domineret af produktionen af IgG, hvilket kan reducere spredningen af swIAV til lungerne og i begrænset udstrækning virusudskillelsen. I mange europæiske lande er den primære strategi, der anvendes til kontrol af swIAV, so-vaccinationsprogrammer. Overordnet set er der to hovedstrategier for so-vaccination. Den første kaldes "masse/blitz/tæppe"-vaccination og den anden betegnes "pre-farrow/rolling"-vaccination. Massevaccination er en vaccinationsstrategi, hvor landmanden vaccinerer alle søer til stede i besætningen på definerede tidspunkter i løbet af året, normalt med mellem en til fire vaccinationer hvert år. "Pre-farrow" vaccination er derimod en strategi, hvor de forskellige partier søer vaccineres ud fra reproduktionscyklussen.

I øjeblikket er der to kommercielle vacciner tilgængelige i Europa. Respiport FLU3 er den mest udbredte vaccine og indeholder tre forskellige stammer: Bakum/IDT1769/2003 (H3N2), Haselünne/IDT2617/2003 (H1N1) og Bakum/1832/2000 (H1N2). Disse stammer dækker de mest udbredte undertyper i Europa. Vaccinen er godkendt til søer og grise over otte uger og hævder at reducere kliniske tegn og spredning af virussen til lungerne. Hvis søer, der er vaccineret med to doser med tre ugers interval, får booster vaccination to uger før faring, lover vaccinen klinisk beskyttelse af smågrise indtil 33 dages alderen gennem antistoffer der overføres passivt fra soen til smågrisene med råmælken. Den anden vaccine på det europæiske marked er Respiport FLUpan [146], som omfatter den pandemiske stamme A/Jena/VI5258/2009(H1N1pdm09). Vaccinen er godkendt til brug hos grise over otte uger og hævder reduktion af virusudskillelse og spredning til lungerne. En anden inaktiveret vaccine - Griport (Hipra) - er tilgængelig i Spanien og et par andre lande. Denne vaccine indeholder de ældre A/svin/Olot/1984 (H1avN1) og A/PortChalmers/1/1973 (H3N2) stammer.

Adskillige eksperimentelle undersøgelser har vist enten fuld beskyttelse, reduceret viral udskillelse og/eller klinisk effekt hos grise uden maternelle antistoffer, når de er vaccinerede to gange og udsættes for en homogen challenge. Imidlertid er der mangel på studier, der undersøger effekten af de nuværende vacciner i felten, og de har hovedsageligt fokuseret på beskyttelsen opnået gennem passivt overført antistoffer.

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

Der er pt ikke udviklet modeller til modellering af spredningen af swIAV mellem besætninger, men det formodes at virus primært spredes med flytning af grise mellem besætninger og via mennesker. Vaccinerne har begrænset effekt på virusudskillelse så vaccination kan ikke forhindre smitte mellem eller indenfor besætningerne. Da syge dyr ikke må transporteres vil dette begrænse smitten i de tilfælde hvor der er kliniske syge dyr. Influenzainfektioner dog i mange tilfælde subklinisk og virus kan udskilles før de kliniske tegn bliver tydelige. Virus er så udbredt på nationalt og globalt plan, at nedslåningsstrategier ikke er relevante. Erhvervet opfordrer besætninger til at begrænse adgang for mennesker i stalden i vinterperioden, og at personalet vaccineres med den humane sæsonvaccine. Dette kan medvirke til at reducere smitten fra mennesker til grise. Da grise ikke testes inden omsætning, kan subklinisk syge dyr der udskiller virus bidrage til den videre transmission ved salg og flytning af dyrene.

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

Der findes antivirale midler, der også anvendes til behandling af sæsoninfluenza hos mennesker. Undersøgelser tyder på, at influenza A virus, der er påvist hos svin, er følsomme overfor antivirale midler som oseltamivir (Tamiflu®) og zanamivir (Relenza®).

De fleste af de virus, der cirkulerer hos svin, er forskellige fra humane virus, så der er ikke humane vacciner mod disse typer. Dog er de fleste varianter af svineinfluenza inkluderet i WHO's "candidate influenza vaccines (CVV)"-samling, som kan sættes i produktion ved behov.

Influenzavirus ødelægges af sæbe. For at undgå at man overfører smitte til sig selv eller andre via hænderne, er det derfor vigtigt med grundig håndvask med sæbe efter mulig berøring med smittede dyr og deres efterladenskaber, herunder støv og fjer. Håndsprit (70-85 %) kan også bruges og bør foretrækkes, hvis det er tilgængeligt.

Der er ingen risiko ved at spise kød fra svin smittet med influenza, idet virus ikke findes i kødindtagelse af hoved, lunger, pluks mm som kan indeholde virus bør altid varmebehandles for at fjerne aktiv virus. Virus ødelægges let af varme og almindelige desinfektionsmidler såsom sprit og detergenter.

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

Intensivering af svineproduktionen har medført, at virus persisterer i besætningerne, og derved øges mulighed for, at der opstår varianter med øget zootisk potentiale. Omvendt er der en relativ høj grad af ekstern biosikkerhed i intensive systemer, hvilket nedsætter risikoen for, at svin smittes med fugleinfluenza fra vilde fugle, hvilket kunne resultere i dannelsen af nye virus varianter eller tilpasning af fugleinfluenza til svin, hvilket vil øge risikoen for overførsel til mennesker.

Produktionsformer for svin, der indebærer øget adgang til udearealer, vil omvendt øge risikoen for udvikling af nye blandinger af virus fra svin og fjerkræ.

15. Litteratur

- Duwell, M.M.; Blythe, D.; Radebaugh, M.W.; Kough, E.M.; Bachaus, B.; Crum, D.A.; Perkins, K.A.J.; Blanton, L.; Davis, C.T.; Jang, Y.; et al. Influenza A(H3N2) Variant Virus Outbreak at Three Fairs - Maryland, 2017. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2018, *67*, 1169–1173, doi:10.15585/mmwr.mm6742a1.
- Killian, M.L.; Swenson, S.L.; Vincent, A.L.; Landgraf, J.G.; Shu, B.; Lindstrom, S.; Xu, X.; Klimov, A.; Zhang, Y.; Bowman, A.S. Simultaneous infection of pigs and people with triple-reassortant swine influenza virus H1N1 at a U.S. county fair. *Zoonoses.Public Heal.* **2013**, *60*, 196–201.
- Nelson, M.I.; Vincent, A.L. Reverse zoonosis of influenza to swine: new perspectives on the human-animal interface. *Trends Microbiol.* **2015**, *23*, 142–153, doi:10.1016/j.tim.2014.12.002.
- ONE HEALTH ZOONOTIC DISEASE PRIORITIZATION WORKSHOP REPORT, UNITED STATES
<https://www.cdc.gov/onehealth/pdfs/us-ohzdp-report-508.pdf>
<https://www.cdc.gov/onehealth/pdfs/us-ohzdp-report-508.pdf>
- Ryt-Hansen Pia, Nicole B. Goecke, Jesper Schak Krog, Charlotte Kristiane Hjulsager og Lars Erik Larsen. Overvågning af influenza A virus i svin – slutrapport 2020 DK-VET rapport - august 2021. <https://www.vetssi.dk/-/media/arkiv/projekt-sites/vetdiagnostik/overvaagning/swiav-overvgning-slutrapport-2020-uden-kort.pdf?la=da>
- Ryt-Hansen, P.; Krog, J.S.; Breum, S.Ø.; Hjulsager, C.K.; Pedersen, A.G.; Trebbien, R.; Larsen, L.E. Co-circulation of multiple influenza A reassortants in swine harboring genes from seasonal human and swine influenza viruses. *Elife* **2021**, *10*, e60940, doi:10.7554/eLife.60940.